

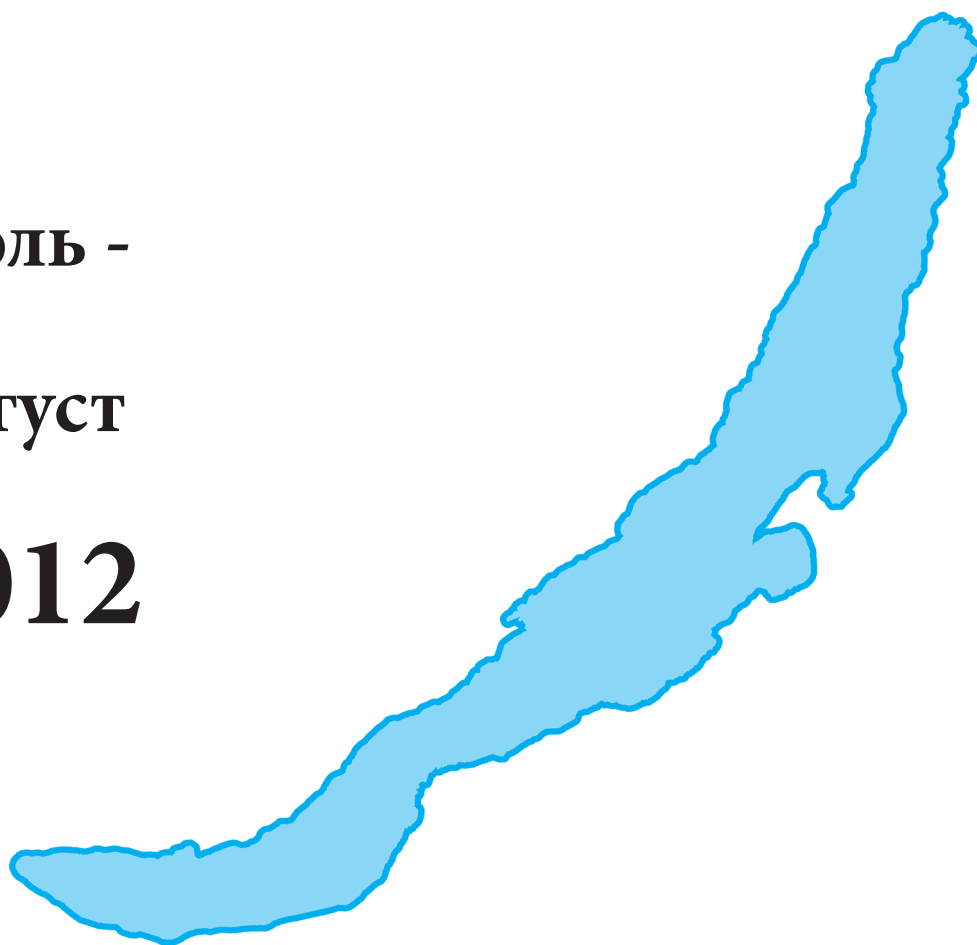
СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

5

ИЮЛЬ -

август

2012



Иркутск

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Редакция «Сибирского медицинского журнала» просит внимательно ознакомиться с нижеследующими инструкциями по подготовке рукописей для публикации

«Сибирский медицинский журнал» публикует статьи по проблемам медицинской науки и практического здравоохранения, а также по смежным проблемам.

В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, сообщения из практики, лекции, информационные сообщения. Все представленные материалы **рецензируются** и обсуждаются редакционной коллегией.

Рукопись статьи должна быть представлена в 2 экземплярах, напечатанной на одной стороне стандартного листа (шрифт Times New Roman 14 пт, межстрочный интервал «полоторный»). Размеры полей: левое — 30 мм, правое — 10 мм, верхнее и нижнее — каждое не менее 20 мм. В электронном виде рукопись статьи представляется на дискете, CD или направляется прикрепленным файлом по электронной почте на адрес: sibmedjur@mail.ru в формате rtf (в разделе «тема» письма указывается ФИО автора, город и первые слова названия работы). Таблиц должно быть не более 3-4. При построении таблиц необходимо все пункты представлять отдельными строками. Буквы греческого алфавита в печатном варианте статьи должны быть подчеркнуты красным. Иллюстрации выполняются в графических редакторах в виде чёрно-белых чётких файлов формата *.jpg, *.tif с разрешением не менее 300x300 dpi. Рисунки следует выполнять компактно в целях экономии места. Наиболее удобны для типографского воспроизведения рисунки шириной в одну колонку (до 8 см), две колонки (до 17 см) или во весь лист (15x20 см). Рисунки необходимо представлять в отдельных файлах.

К рукописи должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице рукописи должна быть подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице рукописи должны быть подписи всех авторов. К рукописи прилагаются сведения об авторе, ответственном за контакты с редакцией (фамилия, имя, отчество, полный почтовый адрес, контактные телефоны, адрес электронной почты). Обязательно прилагается почтовый конверт с маркой.

Титульный лист (первая страница) включает на русском и английском языках: **название** работы, **инициалы и фамилии авторов**, полное **название учреждения**, кафедры (отдела, лаборатории и т.п.) с указанием инициалов, фамилии, ученого звания и степени руководителей, а также резюме. **Резюме** должно содержать не менее 400-500 слов, кратко отражать цель, методы, важнейшие результаты исследования с ключевыми числовыми данными. Резюме завершают **ключевые слова** (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. В конце приводятся контактные данные авторов, почтовый и электронный адрес, телефон и электронная почта, а также полные фамилии, имена, отчества, должности, ученые степени и звания всех авторов.

Объём оригинальных статей не должен превышать 8 страниц, научного обзора литературы — 12 страниц, казуистических сообщений — 1,5 страницы, аннотаций диссертаций — 0,5 страницы.

Структура оригинальной статьи включает: введение — в нем формулируются цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации; **материалы и методы** — приводятся количественные и качественные характеристики обследованных (объектов исследования), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных и программные продукты. **Результаты** следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В **обсуждении** выделяются новые и важные аспекты результатов исследования, могут быть включены обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Библиография. Список литературы составляется в алфавитном порядке (сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных), печатается на отдельном листе. В тексте статьи библиографические ссылки обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках, в соответствии с нумерацией в списке литературы. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции). Рекомендуется в оригинальных статьях цитировать не более 15, а в обзорах — 60 источников. Библиографическое описание литературных источников к статье даётся в соответствии с ГОСТом 7.0.5-2008 «Библиографическое описание документов» (2008). Сокращение слов и словосочетаний приводят также в соответствии с ГОСТом 7.11-78 «Сокращение слов и словосочетаний на иностранных и европейских языках в библиографическом описании произведений печати» и 7.12-77 «Сокращение русских слов и словосочетаний в библиографическом описании произведений печати».

Работа должна быть написана грамотно, текст, таблицы и другие материалы тщательно выверены.

Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, к рассмотрению не принимаются и возвращаются авторам на доработку.

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать работы. Ответственность за содержание статьи и интерпретацию полученных данных несёт автор.

УЧРЕДИТЕЛИ:

Иркутский государственный медицинский университет
Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Бурятский государственный университет
Монгольский государственный медицинский университет

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический журнал, центральное международное издание,
восемь номеров в год, издается с 1994 года.

Возможно размещение рекламного материала.
Тарифы на одноразовое размещение формата А4:

черно-белая:	1 стр. — 8000 руб.
	1/2 стр. — 4000 руб.
	1/4 стр. — 2500 руб.
цветная:	1 стр. — 10000 руб.
	1/2 стр. — 5000 руб.
	1/4 стр. — 3000 руб.

Компьютерная верстка: *Н.И. Долгих*
Ответственный за выпуск: *доц. А. Н. Калягин.*

Подписано в печать 25.07.2012
Тираж 1000 экз. Заказ _____. Цена договорная.

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати,
телерадиовещанию и средств массовых коммуникаций, рег. ПИ № 77-15668 от 22 июля 2003 г.
Адрес редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

Отпечатано по заказу Иркутского государственного медицинского университета
в ООО «Издательство Отгиск», 664025, Иркутск, ул. 5 Армии, 26. Телефон: 34-32-34.

Ключевое название: *Sibirskij medicinskij zurnal*
Сокращенное название *Sib. med. z.*
EAN13:9771815757380

Подписной индекс
в каталоге «Пресса России» 10309

Иркутский государственный медицинский университет
Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Бурятский государственный университет
Монгольский государственный медицинский университет

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 5

ИЮЛЬ -

август

2012

ТОМ 112

Редакционная коллегия:

Главный редактор А.А. Майборода, проф.,
д.б.н.

Зам. гл. редактора А.В. Щербатых, проф., д.м.н.
А.Н. Калягин, проф., д.м.н.
Ю.В. Зобнин, доц., к.м.н.

Члены редколлегии: А.Д. Ботвинкин, проф., д.м.н.
Ю.Н. Быков, проф., д.м.н.
Г.М. Гайдаров, проф., д.м.н.
В.И. Злобин, проф., д.м.н.
Л.П. Игнатьева, проф., д.б.н.
В.Г. Лалетин, проф., д.м.н.
И.В. Малов, проф., д.м.н.
С.Б. Пинский, проф., д.м.н.
Л.А. Решетник, проф., д.м.н.
М.Ф. Савченков, проф., д.м.н.
Л.А. Усов, проф., д.м.н.

Отв. секретарь: С.И. Горшунова

Научно-практический рецензируемый журнал
Основан в 1994 г.
8 номеров в год

Иркутск

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

«Сибирский медицинский журнал» издается Иркутским государственным медицинским университетом. Соучредителями научно-практического журнала при его создании в 1994 году были Алтайский и Красноярский медицинские институты, Иркутский территориальный фонд обязательного медицинского страхования и др. В настоящее время соучредителями журнала являются Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Бурятский государственный университет и Монгольский государственный медицинский университет. С 2004 года журнал выходит с регулярностью восемь номеров в год. Кроме того, издаются дополнительные (специальные) номера журнала. Редакционную коллегию и совет журнала возглавляет почетный ректор ИГМУ, профессор А.А. Майборода. В течение 12 лет заместителем главного редактора была профессор Т.П. Сизых. С 2006 года заместителями главного редактора стали профессор А.В. Щербатых, доцент Ю.В. Зобнин, доцент А.Н. Калягин, .

Журнал традиционно включает следующие разделы и рубрики: «Научные обзоры», «Оригинальные исследования», «Лекарственные растения», «Образ жизни, экология», «Здоровье, вопросы организации здравоохранения», «Случаи из практики», «Страницы истории науки и здравоохранения», «Лекции», «Педагогика», «Основы духовной культуры», «Аспекты медицинского права и этики», «Дискуссия», «Юбилейные даты». Публикуются реферативные сообщения о защищенных диссертациях, аннотации и рецензии монографических изданий, информационные сообщения о состоявшихся научных форумах.

Редакционная коллегия и совет журнала выражают надежду, что публикуемые материалы будут интересны для научных работников и практических врачей и приглашают их к сотрудничеству.

В 2012 году стоимость публикации в журнале статьи объемом до 8 страниц — 2400 руб., при превышении этого объема взимается плата 300 руб. за каждую последующую страницу. **Публикации аспирантов принимаются бесплатно.** Стоимость годовой подписки на журнал в 2012 г. составляет 3000 руб. (с учетом НДС), одного номера — 375 руб. Почтовая рассылка номеров журнала осуществляется по предоплате.

Расчетный счет: ГРКЦ ГУ Банка России по Иркутской области г. Иркутск ИНН 3811022096 КПП 381101001 УФК по Иркутской области (ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России р/сч 40501810000002000001) БИК 042520001 ОГРН 1923801539673 ОКПО 01963054 ОКАТО 2540100000 Назначение платежа: (000 0 00 00000 00 0000 130, л/сч. 20346U95880) доходы от издания реализации научн., учебно-методической продукции оплата) за подписку на (публикацию статьи Ф.И.О.) «Сибирского медицинского журнала».

Наш адрес:

664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1,
Иркутский государственный медицинский университет, Редакция «Сибирского медицинского журнала».
Статьи, копии квитанций о приеме платежей и др. отправлять по адресу только простыми письмами.

E-mail: sibmedjur@mail.ru

Телефоны редакции:
(3952) 70-86-61, 70-37-22, 24-36-61

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

И.П. Артюхов, проф., д.м.н.	(Красноярск)
А.В. Говорин, проф., д.м.н.	(Чита)
С.М. Николаев, проф., д.м.н.	(Улан-Удэ)
С.В. Шойко, д.э.н.	(Иркутск)
В.В. Шпрах, проф., д.м.н.	(Иркутск)

Рефераты статей «Сибирского медицинского журнала» публикуются в «Реферативном журнале ВИНТИ РАН» (серия «Медицина»).
Полные тексты помещаются на сайте «Научной электронной библиотеки» www.elibrary.ru
и на сайте Иркутского государственного медицинского университета www.ismu.irkutsk.ru

«Сибирский медицинский журнал» с 2002 г. входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук».

Территория распространения журнала — Российская Федерация, страны СНГ, зарубежные страны.
Подписной индекс: 10309 в каталоге «Пресса России»

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Протасов К.В. Атерогенная дислипидемия при сахарном диабете. Сообщение 1: патогенез, клиническая и прогностическая значимость, показатели контроля липидного обмена	5
Бурмистрова Т.А., Зыкова Т.А. Метаболический синдром и мужское репродуктивное здоровье	9
Поликутина О.М., Слепынина Ю.С., Баздырев Е.Д., Каретникова В.Н. Функция легких и сердечно-сосудистые заболевания	14
Горин В.С., Кондранина Т.Г., Потехина Н.Г. Прогностическая значимость белков острой фазы воспаления в неотложной гинекологии	18
Совалкин В.И., Ахрамович А.П. Современные подходы к диагностике и лечению портальной гипертензионной гастропатии	23
Малова И.О., Кузнецова Ю.А. Сочетание хронического рецидивирующего урогенитального кандидоза и кандидоза кишечника	27

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Самотёсов П.А., Левенец А.А., Кан И.В., Шнякин П.Г., Русских А.Н., Макаров А.Ф., Авдеев А.И. Вариантная анатомия бифуркации общих сонных артерий у мужчин	31
Николаева С.С., Бугаенко А.Л. Непереносимость лекарственных средств у больных с патологией щитовидной железы	33
Кропотина Т.В., Морова Н.А. Система гемостаза у больных, страдающих ревматоидным артритом в сочетании с ишемической болезнью сердца на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами и аспирином	36
Подкаменев В.В., Пикало И.А., Михайлов Н.И., Иванов В.О., Юрков П.С., Ильин В.П. Ультрасонография в диагностике травмы селезенки с внутрибрюшным кровотечением у детей	39
Морозова Е.И., Филёв А.П., Говорин А.В., Радаева Е.В., Чистякова М.В. Содержание неэстерифицированных жирных кислот и адениловых нуклеотидов в крови больных поствирусным циррозом печени	41
Русских А.Н., Шабоха А.Д., Шнякин П.Г., Кан И.В., Макаров А.Ф., Медведев Ф.В. Частные особенности структуры стенки вен печени человека	44
Баздырев Е.Д., Байракова Ю.В., Казачек Я.В., Безденежных Н.А., Поликутина О.М., Слепынина Ю.С., Барбараи О.Л. Патология респираторной системы у пациентов с ишемической болезнью сердца	46
Гатиятов Ю.Ф., Цыбиков Н.Н., Терешков П.П. Аутоантитела к протромбину и тромбину у больных инфарктом миокарда	50
Архипкин С.В., Кох И.А., Горбунов Н.С., Клак Н.Н., Чикун В.И., Шеховцова Ю.А. Антропометрические методики идентификации личности	52
Трубачева А.В., Анищенко В.В., Долгих В.Т., Долгих Т.И., Джафарова О.А., Соколов А.В., Ершов А.В., Величко Г.Н. Изменение электрической активности поджелудочной железы при различных по механизму повреждениях	55
Савельева И.В. Пути профилактики тяжелых осложнений у беременных с метаболическим синдромом	59
Вербицкая В.С., Корнячева О.В., Золотов А.Н. Влияние глутаминна на функциональное состояние тонкой кишки и печени в посттравматическом периоде ушиба сердца	62
Кондранина Т.Г., Горин В.С., Потехина Н.Г. Белки острой фазы воспаления и макроглобулины при воспалительных процессах органов малого таза	65
Слободина А.В., Рудакова Е.Б., Долгих В.Т., Толкач В.П., Толкач А.Б., Нейман Т.П. Факторы риска развития тяжелой преэклампсии	68
Орлов Ю.П., Лукач В.Н., Долгих В.Т., Соболева Е.Л., Иванова А.М. Патогенетическая значимость нарушенного обмена железа в формировании микроциркуляторных расстройств при реперфузии (экспериментальное исследование)	71
Ахмедов В.А., Долгих В.Т., Наумов Д.В., Дворников В.Э. Инструментальные и иммунологические параллели у больных метаболическим синдромом в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий	75
Буланкина И.А. Изменения морфологических характеристик и биомеханических свойств структур кожи при термическом ожоге I, II степени	78
Будкевич Р.О., Евдокимов И.А., Будкевич Е.В. Влияние фрагмента АКТГ(4-10) на циркадианные ритмы гормонов в плазме крови крыс при употреблении хлорида кадмия с питьевой водой	80
Хасанова Ю.В., Галкина А.Б., Нелаева А.А. Применение фенофибрат в лечении диабетической нефропатии у больных с сахарным диабетом 2 типа	83
Юшков А.Г., Шульгина Н.А., Гущина А.А., Юшков Г.Г., Бенеманский В.В. Оценка токсичности кислоты аминокaproновой, раствора для инфузий 5%, в условиях эксперимента	86
Протопопова Н.В., Одареева Е.В. Нейроэндокринные нарушения у женщин после перенесенной преэклампсии	90

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Шельгин К.В. Смертность от заболеваний пищеварительной системы и отравлений алкоголем на европейском севере России	93
--	----

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

Корецкая Н.М., Большакова И.А., Чушкина А.А. Сравнительная оценка результатов пробы Манту С 2 ТЕ ППД-Л и диаскинтеста у студентов медицинского университета	97
---	----

Опарин А.Е. Гигиеническая оценка условий централизованного водоснабжения с позиций риска здоровью . . .	99
Емельянова А.Н., Кижло Л.Б. Клинико-эпидемиологические особенности иксодового клещевого боррелиоза в Забайкальском крае	103
Баглушкина С.Ю., Тармаева И.Ю. Особенности элементного статуса больных артериальной гипертензией . . .	105
Малов С.И., Малов И.В., Дагвадорж Я., Батарху О., Орлова Л.С., Заматкина Л.Ф., Аитов К.А., Савилов Е.Д., Прокотьева Т.Д., Ушаков И.В., Медведева Т.В. Эпидемиология хронической HCV-инфекции в Прибайкалье и Монголии	107
Цэгмэд С., Савченков М.Ф., Купул Ж., Николаева Л.А. Распространенность рака желудка в Монголии	110

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

Зыкова И.Д., Ефремов А.А. Компонентный состав эфирного масла <i>Solidago dahurica</i> (<i>Astcraceae</i>)	113
Васина Т.М., Мыкоц Л.П., Туховская Н.А., Зяблицева Н.С., Белоусова А.Л., Компанцев В.А. Исследование сорбционной способности пектина, полученного кислотным экстрагированием из кожуры семян люпина	115

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Леонова С.Н., Рехов А.В., Камека А.Л. Хирургическое лечение пациентов с переломами костей голени, осложненными хроническим травматическим остеомиелитом	117
Марьян А.Ю. Лечение уреамикоплазменной инфекции у беременных женщин	120
Мырмина А.Л., Геллер Л.Н., Жилина Н.М. Кластеризация коммуникаций во взаимодействии врачей и провизоров на этапе реанимации и интенсивной терапии	124
Горина А.С., Колесниченко Л.С. Возрастная динамика серотонина и 5-гидроксииндолуксусной кислоты в сыворотке крови у детей с синдромом Каннера	127

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Левента А.И., Усов Л.А., Куклина Л.Б. Из истории фармакологии в Иркутске	129
--	-----

ЛЕКЦИИ

Барскова В.Г., Мукагова М. В., Северинова М., Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А. Диагностика подагры	132
Калягин А.Н. Значимость прокальцитонинового теста в клинической практике	136
Федотченко А.А. О проблемах физиотерапии и курортологии	138

ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

Зобнин Ю.В., Калинина О.Л., Седов С.К. В центре внимания профессиональные интоксикации	140
--	-----

ЮБИЛЕИ

Горяев Юрий Аркадьевич (к 80-летию со дня рождения)	142
Явербаум Павел Моисеевич (к 80-летию со дня рождения)	143

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© ПРОТАСОВ К.В. – 2012

УДК [616.153.915-008-06:616.13-004.6]:616.379-008.64

АТЕРОГЕННАЯ ДИСЛИПИДЕМИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ. СООБЩЕНИЕ 1: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ, ПОКАЗАТЕЛИ КОНТРОЛЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Константин Викторович Протасов

(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н. проф. В.В. Шпрах, кафедра терапии и кардиологии, зав. – д.м.н., доц. С.Г. Куклин)

Резюме. В первой части научного обзора систематизированы и обобщены современные литературные данные о роли атерогенных дислипидемий в развитии сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета. Детально представлен материал о частоте обнаружения, механизмах и особенностях развития основных нарушений липидного обмена у больных сахарным диабетом. Проанализированы результаты крупных исследований по оценке прогностического значения различных показателей липидного спектра. Согласно современным отечественным и зарубежным руководствам приведены и сопоставлены оптимальные уровни контроля липидов и цели терапии атерогенной дислипидемии при сахарном диабете.

Ключевые слова: сахарный диабет, атерогенная дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, целевые уровни липидов.

ATHEROGENIC DYSLIPIDEMIA IN DIABETES MELLITUS. PART 1: PATHOGENESIS, CLINICAL AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE, LIPID LEVEL MONITORING INDICES

K.V. Protasov

(Irkutsk State Medical Academy for Postgraduate Education)

Summary. In the first part of the present review the recent literature data on the role of atherogenic dyslipidemia in diabetes cardiovascular complications development have been summarized. We presented detailed scientific findings about the prevalence, development mechanisms and the features of lipid disorders in diabetic patients. The results of large trials focused on the prognostic value of various lipid parameters have been analyzed. The optimal levels of lipid control and lipid-modifying therapy goals in diabetes according to the current national and foreign guidelines have been discussed.

Key words: diabetes mellitus, atherogenic dyslipidemia, cardio-vascular diseases, lipid target levels.

«...Главной причиной преждевременного развития атеросклероза у больных сахарным диабетом, за исключением преклонного возраста, является избыток ... жира в организме, избыток жира в рационе и избыток жира в крови».
E. Joslin (1927)

Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у больных сахарным диабетом

Сахарный диабет (СД) – одно из наиболее распространенных заболеваний в мире. Неуклонный рост числа больных СД позволяет говорить о пандемии этой патологии. За последние 10 лет количество больных СД в России удвоилось [2]. По данным Государственного регистра больных СД на январь 2011 г. в РФ насчитывается 3,357 млн. больных СД, из них 90% – это больные СД 2 типа (СД 2). В то же время данные контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных ФГУ Эндокринологический научный центр за период 2005-2010 гг., свидетельствуют о том, что реальное число больных с СД превышает зарегистрированное в 2-3 раза [1].

Хорошо известно о наличии сильной связи между СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Одним из первых, где эта связь была убедительно продемонстрирована, оказалось Фремингемское исследование, согласно которому абсолютный риск коронарной смерти при диабете был в два раза выше у мужчин и в 4,7 раза – у женщин, по сравнению с лицами без СД [24]. Этот факт был многократно подтвержден в последующих изысканиях [20,46] и послужил основой для введения поправочных коэффициентов в Европейскую систему оценки риска SCORE. Согласно Руководству ESC/EAS по лечению дислипидемий 2011 г. у больного СД для определения вероятности развития фатального

сердечно-сосудистого (СС) события в ближайшие 10 лет необходимо найденное в таблице SCORE значение умножить на три у мужчин и на пять – у женщин [37].

В целом, ССЗ являются причиной смерти 50-60% больных СД 2 и 44% больных СД 1 типа (СД 1) [4,31]. В отличие от общей тенденции доля СС смертности среди больных СД в России продолжает увеличиваться [2].

Распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) у больных СД 2 в 2-3 раза выше, чем у лиц без диабета [17,28]. Риск развития острого инфаркта миокарда увеличивается в 2,4 раза [54], мозговых ишемических инсультов – в 1,4-6 раза [14,36]. В РФ в 2009 г. частота обнаружения стенокардии среди больных СД составила 25,5%, частота развития инфаркта миокарда – 5,2%, инсульта – 5,9% [5]. Вероятность смертельного СС события у больного СД 2 без клинических проявлений атеросклероза такая же высокая, как и у больного без диабета, перенесшего инфаркт миокарда [19,23].

Механизмы развития нарушений липидного обмена у больных сахарным диабетом

У больных СД 2, как правило, диагностируется так называемая диабетическая дислипидемия, ключевую роль в развитии которой играет инсулинорезистентность. СД 2 характеризуется тремя липидными нарушениями:

1. Высоким уровнем триглицеридов (ТГ);
2. Низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП);

3. Мелкими и более плотными частицами липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

Кроме того, у больных СД 2 увеличивается содержание в крови богатых ТГ хиломикрон («пищевых» ТГ), ремнантных липопротеинов, аполипопротеина В [45].

Эндогенные ТГ содержатся, главным образом, в липопротеинах очень низкой плотности (ЛПОНП), синтезируемых в печени. Гипертриглицеридемия (ГТГ) при СД 2 является следствием следующих событий:

- на фоне инсулинорезистентности и абдоминального ожирения повышается концентрация свободных жирных кислот в крови вследствие повышенного их высвобождения из жировой ткани и снижения потребления мышцами [25,26,27];

- в ответ на это в печени увеличивается выработка ЛПОНП, насыщенных ТГ, и других частиц, содержащих аполипопротеин В [44];

- уменьшается гидролиз ЛПОНП липопротеинлипазой [44];

- определенное значение в развитии ГТГ имеет избыточное употребление в пищу простых углеводов, поскольку при этом усиливается синтез эндогенных ТГ печенью [53].

Все это приводит к росту количества ЛПОНП, богатых ТГ. В целом, 30-40% больных с СД 2 имеют уровни ТГ >200 мг/дл (2,3 ммоль/л) и 10% - >400 мг/дл (4,5 ммоль/л) [23]. По другим данным ГТГ или сниженный уровень ХС ЛПВП встречаются примерно у половины больных СД 2 [42].

Хорошо известны антиатерогенные свойства частиц ЛПВП, содержащих апо А-I белок: обратный транспорт ХС из сосудистой стенки и макрофагов в печень, антиоксидантный и противовоспалительный эффекты, торможение экспрессии молекул клеточной адгезии. Концентрация ХС ЛПВП при СД 2 снижается вторично из-за повышенного переноса эфиров ХС из ЛПВП в ЛПОНП и хиломикроны в обмен на ТГ [44]. Насыщенные ТГ ЛПВП быстро разрушаются (гидролизуются) печеночной липазой. Кроме того, при СД нарушается функция ЛПВП по торможению окисления ЛПНП [16], увеличивается количество функционально неполноценных мелких частиц ЛПВП вследствие каскада метаболических нарушений, связанных с образованием крупных частиц ЛПОНП [7]. По данным Botnia Study (2001) частота обнаружения гипоальфахолестеринемии среди больных СД была в три раза выше по сравнению с больными без нарушений обмена глюкозы [21].

У больных СД 2 возрастает количество мелких плотных частиц ЛПНП, особенно в условиях ГТГ [27]. Их синтез осуществляется следующим образом. Частицы ЛПНП состоят из холестеринового ядра и аполипопротеина В. Аполипопротеин В отражает количество ЛПНП частиц. При этом содержание ХС в частицах ЛПНП может быть разным. Под влиянием белка, переносящего эфиры ХС, эфиры ХС из ЛПНП переносятся в ЛПОНП, ТГ - в обратном направлении, а аполипопротеин В неизменно остается в составе ЛПНП частиц. В результате частицы ЛПНП обедняются эфирами ХС и обогащаются ТГ. Последующий липолиз ТГ в составе ЛПНП частиц в печени приводит к образованию мелких плотных ЛПНП (фенотип В). Так как мелкие плотные ЛПНП обеднены эфирами ХС, то концентрация ХС ЛПНП у больных диабетом может не отличаться от уровня этого показателя у лиц без диабета [43,44].

Высокая атерогенность мелких плотных ЛПНП связана, прежде всего, с малыми размерами частиц. Это облегчает их проникновение в сосудистую стенку через слой эндотелия. Повышенной проницаемости ЛПНП в сосудистую стенку способствует также гипергликемия, поскольку гликозилированные ЛПНП плохо распознаются рецепторами печени и медленнее выводятся из кровотока. Помимо того, мелкие плотные ЛПНП характеризуются повышенной окисляемостью. В условиях окислительного стресса, характерного для СД 2, эта способность выражена еще ярче. Активированные

макрофаги захватывают окисленные мелкие плотные ЛПНП и превращаются в обогащенные ХС «пенистые» клетки. Мелкие плотные ЛПНП усиливают процесс апоптоза гладкомышечных клеток, уменьшая их содержание в составе атеросклеротической бляшки [27,32]. Общая схема формирования диабетической дислипидемии представлена на рис. 1.



Примечание: ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности; ЛПНП - липопротеины промежуточной плотности; мп-ЛПНП - мелкие плотные частицы ЛПНП; ЛПВП - липопротеины высокой плотности; СЖК - свободные жирные кислоты (по R.W. Nesto, 2005).

Рис. 1. Атерогенная дислипидемия и изменения метаболизма липопротеинов при СД 2.

Следует подчеркнуть, что механизмы атерогенеза при СД далеко не полностью объясняются наличием диабетической дислипидемии. Наиболее важными нелипидными факторами развития атеросклероза при СД являются:

- окислительный стресс вследствие гиперпродукции реактивных форм кислорода;
- усиление синтеза супероксид аниона в результате глюкозозависимой активации протеинкиназы С митохондрий;
- накопление в стенках сосуда конечных гликозилированных продуктов обмена;
- повышенное образование эндотелина в условиях гиперинсулинемии;
- апоптоз гладкомышечных клеток в стенке сосуда.

Все это, в конечном итоге, приводит к диффузной генерализованной дисфункции сосудистого эндотелия, адгезии циркулирующих моноцитов к эндотелию и повышенной склонности к тромбообразованию [12,18].

Таким образом, при СД создаются условия для быстрого формирования особого типа атеросклеротических бляшек со сниженным содержанием гладкомышечных клеток, повышенным содержанием в них активных макрофагов («пенистых клеток»), Т-лимфоцитов и большим эксцентрически расположенным липидным ядром под тонкой рыхлой фиброзной оболочкой. Эта оболочка может разорваться при высокой нагрузке. Подобный тип бляшки некоторые авторы называют нестабильной атеросклеротической «бляшкой-убийцей» [40]. Ее разрывы у больных СД 2 встречаются почти в три раза чаще, чем у лиц без диабета. Следствием дестабилизации такого рода бляшек является развитие при СД 2 ранних и тяжелых осложнений ИБС при отсутствии значимых стенозов коронарных артерий.

У больных СД 1 нарушения липидного обмена встречаются реже и менее выражены. При адекватном контроле гликемии для них характерен сниженный уровень ТГ и ХС ЛПНП. Кроме того, инсулинотерапия может способствовать увеличению уровня ХС ЛПВП, что вызвано стимуляцией активности липопротеинлипазы в жировой ткани и скелетной мускулатуре и, соответственно, интенсивным метаболизмом ЛПОНП. Однако при этом могут быть выявлены потенциально атерогенные изменения качественного состава ЛПВП и ЛПНП, описанные выше. Тяжесть дислипидемии нарастает при развитии диабетической нефропатии [37].

В таблице 1 суммированы особенности нарушений липидного обмена при 1 и 2 типах СД.

Таблица 1

Характеристика липидного профиля при СД

Тип диабета	ЛПОНП (ТГ)	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП
СД 2	↑↑	норма или ↑ за счет мелких плотных частиц	↓
СД 1	норма или ↓	норма или ↓	норма или ↑

Дислипидемии и риск сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета

Атерогенная дислипидемия – один из наиболее значимых предикторов СС заболеваемости и смертности у больных диабетом. В исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) риск смерти от ИБС среди лиц, страдающих СД, был прямо пропорционален концентрации общего ХС и ХС ЛПНП. При этом отсутствовал порог, ниже которого уровень холестерина не коррелировал бы со смертностью от ИБС [46]. Результаты исследования UKPDS также продемонстрировали взаимосвязь риска ИБС и концентрации ХС ЛПНП у больных СД 2: прирост ХС ЛПНП на 1 ммоль/л сопровождался увеличением вероятности СС событий на 57% [52].

Риск развития осложнений атеросклероза при СД остается высоким даже при уровне ХС ЛПНП, близком к норме. Это объясняется высоким атерогенным потенциалом мелких плотных частиц ЛПНП. Имеются доказательства того, что их уровень является независимым СС фактором риска. Преобладание этих частиц в крови увеличивает вероятность ИБС в 2-7 раз [8,30,48]. Вместе с тем, целенаправленное определение мелких плотных частиц ЛПНП в клинической практике не используется в связи с высокой стоимостью исследования и одинаковой с определением ХС ЛПНП точностью прогноза [38].

Умеренная (но не высокая) ГТГ, характерная для больных СД 2, является независимым от ХС фактором риска СС событий. Метаанализ 17 крупных исследований позволил сделать вывод об увеличении риска развития ССЗ на 32% у мужчин и на 76% у женщин на каждый 1 ммоль/л прироста ТГ [9]. При тщательном исключении других известных факторов риска наличие ГТГ все равно оставалось прогностически значимым и увеличивало вероятность СС осложнений в 1,7 раза [41]. В последние годы выявлено более точное предсказательное значение постпрандиальной ГТГ, по сравнению с тощачковой [42]. Вместе с тем для ТГ отсутствует линейная взаимосвязь с величиной риска, которая типична для ЛПНП: при умеренной ГТГ риск СС осложнений выше, чем при очень высоком уровне ТГ. Однако при выраженной триглицеридемии резко увеличивается вероятность развития панкреатита и окклюзии сосудов сетчатки [33].

Самостоятельное прогностическое значение низкого содержания ХС ЛПВП в настоящее время хорошо доказано [15]. У больных диабетом снижение ХС ЛПВП на каждые 0,1 ммоль/л повышает риск ССЗ на 15% [52]. Уровень ХС ЛПВП обратно коррелирует с выраженностью коронарного атеросклероза [49].

Если в целом для популяции ХС ЛПНП является общепризнанным и самым точным среди липидов предиктором СС событий, то при СД данный параметр часто находится в пределах нормы и поэтому может иметь меньшую предсказательную ценность. В этой связи продолжается поиск прогностически наиболее информативных показателей липидного обмена (или их сочетаний) у больных СД. Так, по данным испытаний CARE и LIPID ХС ЛПВП и ТГ оказались более сильными предикторами повторных событий, связанных с ИБС, по сравнению с высоким ХС ЛПНП [46]. По результатам исследования 4S при сочетании ГТГ (>159 мг/дл) и сниженного ХС ЛПВП (<39 мг/дл) СС риск был в два раза выше, чем при изолированном повышении ХС

ЛПНП [10]. Полезным маркером риска у больных СД, по-видимому, может явиться показатель ХС не-ЛПВП, который в исследовании Strong Heart Study более точно, чем ХС ЛПНП и ТГ, предсказывал риск СС событий [29]. ХС не-ЛПВП представляет собой сумму всех содержащих апо-В белок атерогенных липопротеинов (ЛПНП и ЛПОНП) и рассчитывается как разность общего ХС и ХС ЛПВП. Наконец, анализ данных Шведского национального регистра диабета показал, что наиболее точно оценить прогноз позволяет отношение ХС не-ЛПВП/ХС ЛПВП. Далее по мере уменьшения информативности следовали ХС не-ЛПВП, ХС ЛПВП и отношение ТГ/ХС ЛПВП [13].

При присоединении к дислипидемии других, нелипидных, факторов риска вероятность развития СС осложнений у больных СД драматически увеличивается. Как показали результаты исследования INTERHEART (2004), если больной с СД курит, у него повышено АД и имеется дислипидемия, то вероятность развития инфаркта миокарда возрастает в 42,3 (!) раза [54]. При СД 1 особый вклад в увеличение СС риска вносит нефропатия: при наличии последней распространенность ИБС через 20 лет от момента дебюта диабета достигает 29%, тогда как без нефропатии – всего 1-2% [51].

Скрининг дислипидемий и оптимальные уровни контроля липидов у больных сахарным диабетом

Скрининг липидов крови у взрослых больных СД проводят один раз в год [1]. При уровнях липидов, соответствующих целевым, эксперты ADA (American Diabetes Association) рекомендуют контролировать липидограмму один раз в два года [47].

Таблица 2

Показатели контроля липидного обмена

Показатель	Целевой уровень, ммоль/л (мг/дл)
Общий ХС	<4,5 (<175)
	<2,6 (<100)
ХС ЛПНП	<1,8 (<70) у больных с явным ССЗ
	Снижение на 30-40% от исходного уровня при недостижении целей при лечении максимальными дозами статинов
ХС ЛПВП	>1,0 (>40) у мужчин и >1,2 (>46) у женщин
ТГ	<1,7 (<150)

Примечание: приведены единицы измерения ХС и ТГ ммоль/л и мг/дл. Для перевода мг/дл в ммоль/л необходимо величину, измеряемую в мг/дл, разделить на 38,6 (для ХС) и на 88,5 (для ТГ).

В таблице 2 представлены оптимальные уровни липидемии у больных СД согласно российским Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД (2011) [1].

Оптимальные уровни ХС ЛПНП и ТГ совпадают с показателями контроля липидов, представленных в Стандартах ADA 2012 г. Исключение составляет рекомендуемый уровень ХС ЛПВП у женщин, который по Стандартам ADA принят за 1,3 ммоль/л (50 мг/дл).

Более жесткие критерии эффективности терапии дислипидемии при диабете представлены в недавно опубликованном Европейском Руководстве по лечению дислипидемий (2011). Это обусловлено тем, что все больные с СД 2, а также больные СД 1 с поражением органов-мишеней независимо от наличия сопутствующего ССЗ отнесены к категории очень высокого СС риска. В этих случаях целевой уровень ХС ЛПНП составляет <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) и/или его снижение на 50% и более при невозможности достижения цели [37].

В американских и европейских руководствах, в отличие от российских [1,3], общий ХС не указан в качестве контрольного показателя и цели терапии дислипидемий при СД и может рассматриваться только в случае невозможности анализа липидных фракций. С другой стороны, ряд американских и европейских экспертов в качестве дополнительных целей у больных СД предлагают использовать ХС не-ЛПВП и аполипопротеин В.

Целевой уровень ХС не-ЛПВП у всех больных СД равен 3,3 ммоль/л (130 мг/дл), при СД в сочетании с явным ССЗ – 2,6 ммоль/л (100 мг/дл). Аполипопротеин В является самостоятельным фактором риска атеросклероза и не менее точным, чем ХС ЛПНП, показателем адекватности терапии. Его целевые уровни при высоком и очень высоком СС риске составляют <90-100 и <80 мг/дл, соответственно [1,11,37].

При СД в 2-5 раз увеличивается риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, что позволяет отнести СД к категории высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска. Для СД 2 типа характерна «диабетическая липидная триада», включающая гипер-

триглицеридемию, низкий уровень ХС ЛПВП и повышенное содержание мелких плотных частиц ЛПНП. В основе патогенеза диабетической дислипидемии лежат инсулинорезистентность и абдоминальное ожирение. Липидными факторами сердечно-сосудистого риска при СД признаны следующие прямые и расчетные показатели: ХС ЛПНП, ТГ, ХС ЛПВП, ХС не-ЛПВП, сочетание гипертриглицеридемии с гипоальфахолестеринемией, отношение ХС не-ЛПВП/ХС ЛПВП, аполипопротеин В. Показателями оптимального контроля липидного обмена при СД являются уровни ХС ЛПНП <2,6 (1,8) ммоль/л, ТГ – <1,7 ммоль/л, ХС ЛПВП – >1,0 ммоль/л у мужчин и >1,2 ммоль/л у женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 5-й выпуск // Сахарный диабет. – 2011. – Прил. 3. – 72 с.

2. Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике // Сахарный диабет. – 2010. – №3. – С.6-13.

3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. IV пересмотр. – М., 2009. – 80 с.

4. Мельникова О.Г. Британское проспективное исследование сахарного диабета (UKPDS) – результаты 30-летнего наблюдения больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. – 2008. – №4. – С.90-91.

5. Сунцов Ю.И., Маслова О.В., Казаков И.В. Результаты оценки эффективности лечебно-диагностической помощи больным сахарным диабетом по данным проспективных исследований // Сахарный диабет. – 2010. – №3. – С.21-24.

6. AACE Diabetes Care Plan Guidelines // Endocr. Pract. – 2011. – Vol. 17. Suppl. 2. – P.1-53.

7. Adiels M., Olofsson S.-O., Taskinen M.-R., Bore'n J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidaemia in the metabolic syndrome // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2008. – Vol. 28. – P.1225-1236.

8. Austin M.A., Breslow J.L., Hennekens C.H., et al. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction // JAMA. – 1988. – Vol. 260. – P.1917-1921.

9. Austin M.A., Hokanson J.E., Edwards K.L. Plasma triglyceride is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a metaanalysis of population-based prospective studies // J. Cardiovasc. Risk. – 1996. – Vol. 3. – P.213-219.

10. Ballantyne C.M., Olsson A.G., Cook T.J., et al. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P.3046-3051.

11. Brunzell J.D., Davidson M., Furberg C.D., et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31. – P.811-822.

12. Creager M.A., Luscher T.F., Cosentino F., Beckman J.A. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P.1527-1532.

13. Eliasson B., Cederholm J., Eeg-Olofsson K., et al. Clinical Usefulness of Different Lipid Measures for Prediction of Coronary Heart Disease in Type 2 Diabetes: A Report From the Swedish National Diabetes Register // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34. – P.2095-2100.

14. Eliasson M., Lindahl B., Lundberg V., et al. Diabetes and obesity in Northern Sweden: occurrence and risk factors for stroke and myocardial infarction // Scand. J. Public Health. – 2003. – Vol. 31. №61. Suppl. – P.70-77.

15. Goldbourt U., Yaari S., Medalie J.H. Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality: a 21-year follow-up of 8000 mMen // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1997. – Vol. 17. – P.107-113.

16. Gowri M.S., Van der Westhuyzen D.R., Bridges S.R., Anderson J.W. Decreased protection by HDL from poorly controlled type 2 diabetic subjects against LDL oxidation may be due to abnormal composition of HDL // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1999. – Vol. 19. – P.2226-2233.

17. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular

diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. №1. – P.88-136.

18. Hink U, Li H., Mollnau H., et al. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus // Circ. Res. – 2001. – P.E14-E22.

19. Hu F.B., Stamper M.J., Solomon C.G., et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up // Arch. Intern. Med. – 2001. – Vol. 161. – P.1717-1723.

20. Huxley R., Barzi F., Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies // BMJ. – 2006. – Vol. 332. – P.73-78.

21. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T., et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality Associated With the Metabolic Syndrome // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24. – P.683-689.

22. Joslin E. Arteriosclerosis and diabetes // Ann. Clin. Med. – 1927. – №5. – P.1061-1079.

23. Juutilainen A., Lehto S., Rönnemaa T., et al. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – P.2901-2907.

24. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study // JAMA. – 1979. – Vol. 241. – P.2035-2038.

25. Kelley D.E., Simoneau J.A. Impaired free fatty acid utilization by skeletal muscle in non-insulin-dependent diabetes mellitus // J. Clin. Invest. – 1994. – Vol. 94. – P.253-259.

26. Krauss R.M., Siri P.W. Dyslipidemia in type 2 diabetes // Med. Clin. N. Am. – 2004. – Vol. 88. – P.897-909.

27. Krentz A.J. Lipoprotein abnormalities and their consequences for patients with type 2 diabetes // Diabetes Obes. Metab. – 2003. – Vol. 5. Suppl. 1. – P.S19-S27.

28. Laakso M. Hyperglycaemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes // Diabetes. – 1999. – Vol. 48. – P.937-942.

29. Lu W., Resnick H., Jablonski K., et al. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: The Strong Heart Study // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P.16-23.

30. Mora S., Szklo M., Otvos J.D., et al. LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // Atherosclerosis. – 2007. – Vol. 192. – P.211-217.

31. Morrish N.J., Wang S.L., Stevens L.K., et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes // Diabetologia. – 2001. – Vol. 44. Suppl 2. – S.14-21.

32. Musunuru K. Atherogenic Dyslipidemia: Cardiovascular Risk and Dietary Intervention // Lipids. – 2010. – Vol. 45. – P.907-914.

33. Nagra P.K., Ho A.C., Dugan J.D. Jr. Lipemia retinalis associated with branch retinal vein occlusion // Am. J. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 135. – P.539-542.

34. Nesto R.W. Beyond low-density lipoprotein: addressing the atherogenic lipid triad in type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2005. – Vol. 5. – P.379-387.

35. Nordestgaard B.G., Benn M., Schnohr P., et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women // JAMA. – 2007. – Vol. 298. – P.299-308.

36. O'Donnell M.J., Xavier D., Liu L., et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries

(the INTERSTROKE study): a case-control study // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – P.112-123.

37. *Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G., et al.* ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P.1769-1818.

38. *Rosenson R.S., Otvos J.D., Freedman D.S.* Relations of lipoprotein subclass levels and low-density lipoprotein size to progression of coronary artery disease in the pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC-I) trial // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 90. – P.89-94.

39. *Sacks F.M., Tonkin A.M., Craven T., et al.* Coronary heart disease in Patients with low LDL-cholesterol: Benefit of pravastatin in diabetics and enhanced role for HDL cholesterol and triglycerides as risk factors // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P.1424-1428.

40. *Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A., et al.* The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P.1001-1009.

41. *Sarwar N., Danesh J., Eiriksdottir G., et al.* Triglycerides and the risk of CHD: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P.450-458.

42. *Scott R., O'Brien R., Fulcher G., et al.* Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32. – P.493-498.

43. *Sniderman A., Thomas D., Marpole D., Teng B.* Low density lipoprotein: a metabolic pathway for return of cholesterol to the splanchic bed // *J. Clin. Invest.* – 1978. – Vol. 61. – P.867-873.

44. *Sniderman A.D., Scantlebury T., Cianflone K.* Hypertriglyceridemic hyper-apo B: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 135. – P.447-459.

45. *Solano M.P., Goldberg R.B.* Management of dyslipidemia

in diabetes // *Cardiol. Rev.* – 2006. – Vol. 14. – P.125-135.

46. *Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., et al.* Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Diabetes Care*. – 1993. – Vol. 16. – P.434-444.

47. Standards of Medical Care in Diabetes – 2012 // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35. Suppl. 1. – P.S11-S63.

48. *St-Pierre A.C., Cantin B., Dagenais G.R., et al.* Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: 13-year follow-up data from the Quebec Cardiovascular Study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P.553-559.

49. *Syvanne M., Pajunen P., Kahn J., et al.* Determinants of the severity and extent of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects // *Coron. Artery Dis.* – 2001. – Vol. 12. – P.99-106.

50. *Syvanne M., Taskinen M.-R.* Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Lancet*. – 1997. – Vol. 350. Suppl. 1. – P.20-23.

51. *Tuomilehto J., Borch-Johnsen K., Molarius A., et al.* Incidence of cardiovascular disease in Type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland // *Diabetologia*. – 1998. – Vol. 41. – P.784-790.

52. *Turner R.C., Millns H., Neil H.A.W., et al.* Risk factors for coronary artery disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS:23) // *BMJ*. – 1998. – Vol. 316. – P.823-828.

53. *Yang E.J., Chung H.K., Kim W.Y., et al.* Carbohydrate intake is associated with diet quality and risk factors for cardiovascular diseases in US adults: NHANES III // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2003. – Vol. 22. – P.71-79.

54. *Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364. – P.937-952.

Информация об авторах: Протасов Константин Викторович – профессор кафедры, д.м.н., доцент, 664049, Иркутск, м-н Юбилейный 100, ИГМАПО, кафедра терапии и кардиологии, тел. (3952) 638529, e-mail: protassov_k@rambler.ru

© БУРМИСТРОВА Т.А., ЗЫКОВА Т.А. – 2012
УДК 612.43; 591.147; 612.6; 591.16; 612.664; 591.146

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И МУЖСКОЕ РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

Татьяна Алексеевна Бурмистрова, Татьяна Алексеевна Зыкова

(Северный государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф., акад. РАМН П.И. Сидоров, кафедра факультетской терапии с курсом эндокринологии, зав. – д.м.н., проф. О.А. Миролюбова)

Резюме. Рассматриваются патогенетические факторы, влияющие на развитие бесплодия у мужчин с метаболическим синдромом. Обсуждаются вопросы влияния инсулинорезистентности, лептинорезистентности, вторично-андрогенодефицита на качество эякулята у мужчин с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: метаболический синдром, мужское бесплодие, ожирение, патоспермия.

METABOLIC SYNDROME AND MALE REPRODUCTIVE HEALTH

T.A. Burmistrova, T.A. Zyкова

(Northern State Medical University, Arkhangelsk)

Summary. The pathogenic factors that influence upon the development of infertility in men with metabolic syndrome are considered. The influence of insulinresistance, leptinresistance, secondary androgen deficiency upon the quality of semen in men with metabolic syndrome are discussed.

Key words: metabolic syndrome, male infertility, obesity, pathology of sperm.

В последние годы метаболический синдром (МС) привлекает все большее внимание специалистов почти всех медицинских специальностей в силу его взаимосвязи с развитием инсулиннезависимого сахарного диабета и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, инсультов, онкологических заболеваний. МС представляет собой плеяду нарушений, включающих ожирение (с висцеральным распределением жировой клетчатки), дислипидемию, артериальную гипертензию, нарушение метаболизма глюкозы, ассоциированного с инсулинорезистентностью [14,48,49]. Распространенность ме-

таболического синдрома в США составляет до 35-39% взрослого населения [28].

Негативное воздействие МС на здоровье человека широко исследуется медицинским сообществом, однако однозначной точки зрения о влиянии донозологических нарушений, свойственных синдрому, на отдаленный прогноз заболеваний и продолжительность жизни на сегодняшний день нет. В работах ряда авторов было показано, что у мужчин с проявлениями МС имеется дефицит тестостерона, однако мы не встретили работ, касающихся возможной роли МС на сперматогенез и

репродуктивный прогноз в молодом возрасте до развития ассоциированных с ним заболеваний.

Репродуктивная функция у мужчин в бесплодном браке

Установлено, что примерно у 15% супружеских пар наблюдаются проблемы с наступлением беременности в течение года. На долю мужского фактора в структуре бесплодного брака приходится от 20 до 50% случаев изолированно или в комбинации с женским фактором [3,70]. В последние годы вновь повысился интерес научного сообщества к мужскому бесплодию, в том числе и к оценке влияния метаболического синдрома на репродуктивный прогноз в семьях с бесплодием.

Ожирение и бесплодие

Ожирение является основой метаболического синдрома. Патологическое влияние ожирения на мужскую фертильность реализуется путем нескольких механизмов. Периферическая конверсия тестостерона в эстрогены на фоне избытка жировой ткани ведет к развитию вторичного гипогонадизма, несмотря на ингибирующее влияние гипоталамо-гипофизарной системы [5]. Вторых, оксидативный стресс на уровне яичек, возникающий на фоне ожирения, негативно влияет на сперматогенез, нарушая структуру сперматозоидов [75]. И, наконец, накопление избыточной жировой ткани на лобке и верхней трети бедер приводит к повышению температуры в мошонке и влечет за собой серьезные нарушения сперматогенеза [36].

Снижение уровня тестостерона у мужчин ведет к нарушению тестикулярной функции, включая недостаточный сперматогенез. Гипогонадизм классифицируется по происхождению дисфункции, или в яичке или в пределах гипоталамо-гипофизарной системы. Известно, что у мужчин с ожирением уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) остаются нормальными или незначительно сниженными в условиях низкого свободного тестостерона, что говорит о подавлении гипоталамо-гипофизарной системы. Данный факт находит подтверждение в снижении амплитуда пульсирующей секреции ЛГ у тучных мужчин с гипогонадизмом [76]. Работа гипоталамо-гипофизарной системы подавляется за счет повышенного синтеза эстрогенов, вследствие ароматизации из андрогенов в периферической жировой ткани тучных мужчин [38,72]. Несколько исследований рассматривают нарушения в гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе у мужчин с ожирением как следствие значительного снижения уровня общего тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) [55]. Данные об уровне свободного тестостерона варьируют. Хотя некоторые авторы утверждают, что снижение ГСПС способствует нормализации свободного тестостерона в условиях низкого общего тестостерона, другие исследователи наблюдали снижение уровней как общего, так и свободного тестостерона [34]. Последнее подтверждается в работе об отрицательной корреляции между уровнем свободного тестостерона и индексом массы тела (ИМТ) [25,44]. Глобулин, связывающий половые стероиды, особенно значимо снижен у тучных мужчин на фоне инсулинорезистентности, известно, что инсулин тормозит синтез глобулина, связывающего половые стероиды [56]. В нескольких исследованиях было показано, что тестостерон и глобулин, связывающий половые стероиды, отрицательно коррелируют как с уровнем инсулина, так и с индексом массы тела [54,56,57,64,74,76]. Таким образом, у мужчин с избыточной массой тела наблюдается снижение уровня тестостерона, вероятно, за счет нескольких факторов, включающих как снижение синтеза тестостерона, так и периферической конверсии тестостерона в эстрогены, ингибирование синтеза глобулина, связывающего половые стероиды, и снижение секреции гонадотропинов [55]. Как результат, сформировалась группа населения, находящаяся в группе высокого риска по развитию бесплодия.

При обследовании 120 мужчин, разделенных на 4

группы: фертильные, бесплодные, с ожирением и без него, было выявлено, что в группе бесплодных мужчин с ожирением, наблюдалось снижение уровня общего тестостерона, глобулина, связывающего половые стероиды, и соотношения тестостерон/эстрадиол, уровень биодоступного тестостерона оставался в пределах нормы, значения эстрадиола были повышены. Авторы предположили, что представленные эндокринные нарушения в мужской репродуктивной системе могут приводить к снижению фертильности [34].

На сегодняшний день лишь в немногих исследованиях изучалась взаимосвязь между объективными показателями ожирения (масса, ИМТ, индекс талия/бедро) и качеством спермы. В нескольких из них выявлена отрицательная корреляция ИМТ с количеством и качеством эякулята [25,40,44]. Авторы обнаружили, что объем спермы отрицательно коррелирует с окружностью талии, индексом талия/бедро, общее количество сперматозоидов отрицательно коррелирует с весом, окружностью талии, окружностью бедер, а количество прогрессивно-подвижных сперматозоидов с окружностью талии и бедер. Кроме того, вес, индекс массы тела, окружности талии и бедер, также как и индекс талия/бедро, статистически значимо отрицательно коррелировали с тестостероном, соотношением тестостерон / 17 β -эстрадиол. Корреляций между антропометрическими показателями и уровнями ФСГ, ЛГ или 17 β -эстрадиола, выявлено не было [44]. Кроме того, установлено, что увеличением индекса массы тела статистически значимо растет индекс фрагментации ДНК сперматозоидов [40]. Представленные выше данные свидетельствуют о потенциальной взаимосвязи между ожирением, гипогонадизмом и бесплодием.

Оксислительный стресс является общим патофизиологическим процессом для целого ряда заболеваний, в том числе аутоиммунных, инфекционных, сердечно-сосудистых. Он возникает при превышении концентрации активных окислительных частиц – свободных радикалов, которые обладают высокой реактивностью, молекулы их неустойчивы и способны вызывать повреждение клеток в целом во всех жизнеобеспечивающих системах организма.

Многие авторы отмечают, что МС и несколько его компонентов, а именно, ожирение, резистентность к инсулину и дислипидемия, связаны с системным воспалительным состоянием, развитию которого предшествует оксидативный стресс с перекисным окислением липидов [16,17,30,43]. Несколько исследований показали, что усиление процесса перекисного окисления липидов, находящихся в составе мембран сперматозоидов, ведёт к снижению подвижности сперматозоидов и нарушению взаимодействия их с яйцеклеткой [4,39]. В экспериментах *in vitro* выявлено, что избыток свободных радикалов приводит к фрагментации ДНК сперматозоидов [75].

В дополнении к молекулярным и гормональным изменениям, ряд, так называемых, механических причин приводят к развитию патоспермии у мужчин с ожирением. Накопление избыточной жировой ткани в нижней части живота, на лобке, в верхней трети бедер приводит к повышению температуры в мошонке, что влечет за собой ухудшение качества эякулята. При обследовании 44 пациентов с бесплодием у 38 (86%) наблюдалось избыточное количество жировой ткани в области лобка и мошонки (липоматоз мошонки), при этом 24 (63%) из них страдали ожирением [68]. В этом же исследовании сообщается, что липэктомия мошонки привела к значительному улучшению качества спермы (увеличение количества, структуры и процента подвижных сперматозоидов) у 65% мужчин, а 20% пациентов достигли беременности после выполненной операции. Кроме того, в приведенном исследовании сообщается о варикозном расширении cremasterных вен у 38 пациентов с липоматозом мошонки, у 20 пациентов наблюдалось варикозное расширение вен гроздьевидного сплетения, при

этом расширенные вены пальпаторно не определялись [68]. Более поздние исследования свидетельствовали об отрицательной корреляции между распространенностью варикоцеле и индексом массы тела [33,52,60]. Хотя в литературе отсутствуют достоверные данные о распространенности варикоцеле среди тучных мужчин, многочисленные исследования свидетельствуют о значительном влиянии данной патологии на репродуктивную систему мужчин, в том числе нарушение подвижности сперматозоидов, увеличение апоптоза половых клеток, гипоплазии яичек, которые могут усугубить многочисленные гормональные и молекулярные нарушения у тучных мужчин с бесплодием [8,63].

Инсулинорезистентность и бесплодие

Инсулинорезистентность является одной из ключевых особенностей метаболического синдрома. Сахарный диабет 2-го типа может сочетаться с ожирением, инсулинорезистентностью, гипогонадизмом, снижением глобулина, связывающего половые стероиды, и уменьшением свободного и общего тестостерона [2,55]. В нескольких крупных популяционных исследованиях доказано, что гипогонадизм является пусковым механизмом в развитии сахарного диабета 2-го типа [31,42,53,71]. S.M. Haffner и соавт. в когорте Multiple Risk Factor Intervention Trial продемонстрировали значительный риск развития сахарного диабета 2-го типа среди мужчин с низким уровнем глобулина, связывающего половые стероиды. R.K. Stellato и соавт. в Massachusetts male aging study выявили, что низкий уровень глобулина, связывающего половые стероиды, так же как и низкого уровня свободного тестостерона предшествуют развитию сахарного диабета 2-го типа. Схожие данные получены J.Y. Oh и коллегами (The Rancho Bernardo study): снижение общего тестостерона предшествует развитию сахарного диабета 2-го типа. Метаболические эффекты тестостерона были продемонстрированы в многочисленных исследованиях на мужчинах с СД 2-го типа и гипогонадизмом. В открытых рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что у мужчин среднего возраста с СД 2-го типа, висцеральным ожирением и симптомами андрогендефицита наблюдалось статистически значимое снижение уровня глюкозы и гликированного гемоглобина, уменьшение симптомов дефицита андрогенов на фоне лечения тестостероном в течение 3 месяцев [10,38,45]. Эти исследования доказывают терапевтическую роль тестостерона в коррекции метаболических нарушений. Однако заместительная терапия экзогенным тестостероном подавляет сперматогенез и потому противопоказана мужчинам с гипогонадизмом планирующим беременность.

У мужчин с СД 2-го типа, чаще всего наблюдается гипогонадизм со снижением уровня тестостерона и ГСПГ [9,13,20,29]. Глобулин, связывающий половые стероиды, и тестостерон обратно пропорционально коррелируют с ИМТ и инсулином [54,62,74]. Таким образом, у мужчин, страдающих ожирением, высокий уровень инсулина сочетается с низкими показателями глобулина, связывающего половые стероиды, и общего тестостерона [50,55,59]. *In vitro* клетки Лейдига вызывают экспрессию рецепторов инсулина, в эксперименте T. Lin и коллеги выявили, что инсулин индуцировал секрецию тестостерона в клетках Лейдига. Молекулярный механизм модуляции стероидогенеза инсулином в клетках Лейдига неизвестен, возможно, что яичко, так же как и другие органы у больных СД 2-го типа, резистентны к действию инсулина [58].

Сахарный диабет 2-го типа связан с развитием нормонадотропного гипогонадизма, поскольку инсулинорезистентность приводит как к нарушению синтеза тестостерона в яичке, так и тормозит синтез гормонов в системе гипоталамус/гипофиз. В исследовании *in vitro* R. Bercefin и соавт. (2003) выявили, что инсулин стимулирует секрецию релизинг-гормона в гипоталамических нейронах, приводя к выработке гонадотропинов

в гипофизе. У мужчин, страдающих ожирением и СД 2-го типа, инсулинорезистентность может ослабить нормальную стимуляцию инсулином оси гипоталамус – гипофиз – яички [58].

Необходимы дальнейшие исследования, для уточнения механизмов передачи сигналов инсулина внутри оси: гипоталамус – гипофиз – яички, а также изучение влияния инсулинорезистентности на нормальную эндокринную функцию этих желез.

Несмотря на то, что гормональный профиль мужчин с СД 2-го типа определяется практически во всех исследованиях, качество эякулята контролировалось лишь в нескольких. Вообще, у мужчин с ожирением обычно концентрация сперматозоидов находится в пределах нормальных значений, но наблюдается снижение подвижности сперматозоидов и объема эякулята, увеличивается доля патологических форм сперматозоидов [2,77].

Эректильная дисфункция и ретроградная эякуляция являются известными осложнениями сахарного диабета 2-го типа, влекущими несомненное нарушение репродуктивной функции [37]. В нескольких эпидемиологических исследованиях продемонстрирована взаимосвязь сахарного диабета с развитием эректильной дисфункции, причем при декомпенсации диабета, тяжесть эректильной дисфункции увеличивается [1,11,15,18,19,24,35,51,65,66].

Лептин и бесплодие

Лептин – белковый гормон, секретируемый адипоцитами. Этот адипокин играет главную роль в энергетическом гомеостазе, включая нейроэндокринное регулирование массы тела. У здоровых мужчин уровень лептина положительно коррелирует с ИМТ и массовой долей жира в организме [46]. Несколько исследований сообщают об обратной связи между сывороточным уровнем лептина и тестостерона у мужчин с ожирением, однако никакой значимой корреляции между уровнями лептина и гонадотропинов выявлено не было [32,47,77]. В отличие от гипогонадизма, наблюдаемого при врожденных случаях дефицита лептина, гипогонадизм у мужчин, страдающих ожирением связан с высоким уровнем лептина. Периферический, синтезированный из адипоцита лептин, циркулирующий в кровотоке, может пересечь гематоэнцефалический барьер через насыщающую транспортную систему, оказывая центральное действие в гипоталамусе [7,12]. Насыщаемость транспортной системы гематоэнцефалического барьера, как полагают M.E. Souce и соавт. (2001), приводит к центральной недостаточности лептина, вследствие высоких концентраций лептина в плазме без соответствующего действия лептина в гипоталамусе.

Снижение центрального действия лептина впервые выявлено при измерении уровня лептина в cerebrospinalной жидкости у людей различной массой тела. У пациентов, страдающих ожирением, уровень лептина в cerebrospinalной жидкости оказался ниже, чем в плазме, в отличие людей с нормальной или недостаточной массой тела [12]. Таким образом, несмотря на высокую концентрацию лептина в сыворотке, у лиц, страдающих ожирением, уровень лептина в cerebrospinalной жидкости не становится пропорционально высоким. В исследовании P. Cohen и соавт. выявили, что снижение действия лептина в гипоталамусе (лептинорезистентность) приводит к развитию морбидного ожирения, поскольку эти люди испытывают недостаток в лептине.

T. Ishikawa и соавт. (2007) сообщают, что лептин выделен у человека в клетках Сертоли, клетках Лейдига, семявыносящих трубочках и герминативных клетках. Лептин проникает через гемато-тестикулярный барьер [7]. L. O'Donnell и соавт. (2001) предполагают, что и тестикулярные и периферические источники лептина могут быть вовлечены в репродукцию. Лептин – отрицательный регулятор тестикулярного стероидогенеза, он действует непосредственно на клетки Лейдига в яич-

ках. В ответ на ЛГ клетки Лейдига активизируют РНК-зависимую экспрессию гена, которая вызывает стероидогенез.

Дислипидемия и мужской фактор бесплодия в браке

Дислипидемия является характерным признаком МС, который может оказывать влияние на качество спермы и мужскую фертильность. При обследовании 106 мужчин в бесплодных парах в 65% случаев была выявлена дислипидемия, причем в 18% она сочеталась с ожирением, в 30,2% – с избыточной массой тела, у 26% пациентов была выявлена артериальная гипертензия, у 15% – нарушение толерантности к глюкозе, а в 4,7% – сахарный диабет [61]. Хотя четких механизмов развития бесплодия на фоне дислипидемии выявлено не было, предполагается, что оксидативный стресс является возможной причиной патоспермии. Данная гипотеза подтверждается в эксперименте на крысах, ученые исследовали влияние диеты богатой жирами и безхолестериновой пищи на фертильность самцов-крыс [69]. Оказалось, что у крыс, получавших жирную пищу, снижалась рождаемость, вес яичек и качество спермы, но если подопытные животные получали терапию симвастатином и α -токоферолом успех спаривания повышался, увеличивался вес яичек, объем спермы, подвижность сперматозоидов, жизнеспособность, снизилось количество сперматозоидов с аномалиями строения. Авторы не только продемонстрировали неблагоприятное воздействие диеты, богатой холестерином, но и выявили увеличение рождаемости при лечении антиоксидантами и гиполипидемическими препаратами. Эти результаты подтверждают потенциальную роль дислипидемии в инициации окислительного стресса в яичках и/или выводной протоковой системе яичек, что ведет к снижению рождаемости.

Гипертония и бесплодие

Артериальная гипертензия определяется стойким повышением кровяного давления больше 130/85 мм рт.ст., и является третьим критерием МС, и представляет собой основной фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В то время как гипертония является хорошо установленным фактором риска развития эректильной дисфункции, то прямое возможное влияние этого фактора на мужскую фертильность, если предположить, не так хорошо изучено. В нескольких исследованиях продемонстрирована статистически зна-

чая отрицательная обратная связь между значениями кровяного давления и общего тестостерона, а так же свободного тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды [9,26,27,57,73]. Причины выявленной взаимосвязи повышенного артериального давления и снижения уровня тестостерона не ясны, хотя некоторые авторы предполагают, что дефицит андрогенов может быть причиной гипертонии, вызывая повышение жесткости артерии. Другие исследования показали, что у мужчин со сниженным уровнем андрогенов увеличивается жесткость как артерий, так и аорты в сравнении с контрольной группой того же возраста [21,22,23]. При изучении эффектов антигипертензивных препаратов на уровень тестостерона, выявлено, что они либо снижают уровень тестостерона, либо значение его остается неизменным, в зависимости от группы используемого препарата [6,26,27,41]. На сегодняшний день отсутствуют убедительные данные о влиянии артериальной гипертонии на мужской репродуктивный потенциал, однако эта проблема недостаточно изучена, также как нет достоверных сведений о влиянии разных гипотензивных препаратов на сперматогенез.

МС является серьезной медицинской и эпидемиологической проблемой, его негативное влияние на здоровье человека продолжает обсуждаться и изучаться. Мужское бесплодие является одним из возможных физиологических отклонений, возникающих на фоне МС. Ожирение или избыточная масса тела может сопровождаться гипогонадизмом, повышением температуры мошонки, нарушениями сперматогенеза, снижением концентрации и подвижности сперматозоидов, а так же способствовать повышению фрагментации ДНК сперматозоидов. Кроме того, сахарный диабет 2-го типа и/или инсулинорезистентность могут усугублять вышеперечисленные процессы. Дислипидемия и возникающий на этом фоне окислительный стресс в яичках и выводной протоковой системе приводят к еще большему снижению рождаемости. Увеличивающаяся распространенность ожирения и метаболического синдрома наряду с очевидным снижением мужского репродуктивного потенциала влекут за собой необходимость в дополнительных клинических исследованиях для уточнения патофизиологических механизмов влияния компонентов МС на мужскую фертильность и разработки эффективных патогенетических методов терапии бесплодия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agarwal A., Nandipati K.C., Sharma R.K., et al. Role of oxidative stress in the pathophysiological mechanism of erectile dysfunction // J. Androl. – 2006. – Vol. 27. №3. – P.335-347.
2. Ali S.T., Shaikh R.N., Siddiqi N.A., Siddiqi P.Q. Semen analysis in insulin-dependent/non-insulin-dependent diabetic men with/without neuropathy // Arch. Androl. – 1993. – Vol. 30. №1. – P.47-54.
3. Adamson G.D., Baker V.L. Subfertility: causes, treatment and outcome. Best Pract. Res. // Clin. Obstet. Gynaecol. – 2003. – №17. – P.169-185.
4. Aggerholm A.S., Thulstrup A.M., Toft G., et al. Is overweight a risk factor for reduced semen quality and altered serum sex hormone profile // Fertil. Steril. – 2008. – №90 – P.619-626.
5. Akingbemi B.T. Estrogen regulation of testicular function // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2005. – №3. – P.51.
6. Andersen P., Seljeflot I., et al. Effects of doxazosin and atenolol on atherothrombotic risk profile in hypertensive middle-aged men // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1998. – Vol. 5. №31. – P.677-683.
7. Banks W.A. The blood-brain barrier as a cause of obesity // Curr. Pharm. Des. – 2008. – Vol. 16. №14. – P.1606-1614.
8. Barqawi A., Caruso A., Meacham R.B. Experimental varicocele induces testicular germ cell apoptosis in the rat // J. Urol. – 2004. – № 171(1). – P.501-503.
9. Barrett-Connor E., Khaw K.T., Yen S.S. Endogenous sex hormone levels in older adult men with diabetes mellitus // Am. J. Epidemiol. – 1990. – №132 (5) – P.895-901.
10. Boyanov M.A., Boneva Z., Christov V.G. Testosterone

supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency // Aging Male. – 2003. – №6 (1). – P.1-7.

11. Braun M., Wassmer G., Klotz T., Reifenrath B., et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey // Int J. Impot. Res. – 2000. – №12 (6). – P.305-311.
12. Caro J.F., Kolaczynski J.W., Nyce M.R., et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance // Lancet. – 1996. – №348 (9021). – P.159-161.
13. Chang T.C., Tung C.C., Hsiao Y.L. Hormonal changes in elderly men with non-insulin-dependent diabetes mellitus and the hormonal relationships to abdominal adiposity // Gerontology. – 1994. – №40 (5). – P.260-267.
14. Collins S. Overview of clinical perspectives and mechanisms of obesity // Birth Defects Res. – 2005. – №73. – P.470-471.
15. Corona G., Mannucci E., et al. Psychobiologic correlates of the metabolic syndrome and associated sexual dysfunction // Eur. Urol. – 2006. – №50 (3) – P.595-604.
16. Dandona P., Aljada A., Chaudhuri A., et al. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation // Circulation. – 2005. – №111 (11). – P.1448-1454.
17. Davi G., Falco A. Oxidant stress, inflammation and atherogenesis // Lupus. – 2005. – №14 (9). – P.760-764.
18. De Berardis G., Pellegrini F., et al. Identifying patients with type 2 diabetes with a higher likelihood of erectile dysfunction: the role of the interaction between clinical and psychological factors // J. Urol. – 2003. – №169 (4). – P.1422-1428.

19. Demir T. Prevalence of erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome // *Int. J. Urol.* – 2006. – №13 (4). – P.38-388.
20. Dhindsa S., Prabhakar S., et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – №89 (11). – P.5462-5468.
21. Dockery F., Bulpitt C.J., Agarwal S., Rajkumar C. Testosterone suppression in men with prostate cancer is associated with increased arterial stiffness // *Aging Male.* – 2002. – №5 (4). – P.216-222.
22. Dockery F., Bulpitt C.J., Donaldson M., et al. The relationship between androgens and arterial stiffness in older men // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2003. – №51 (11). – P.1627-1632.
23. Dockery F., Rajkumar C., Agarwal S., et al. Androgen deprivation in males is associated with decreased central arterial compliance and reduced central systolic blood pressure // *J. Hum. Hypertens.* – 2000. – №14 (6). – P.395-397.
24. Esposito K., Giugliano F., et al. High proportions of erectile dysfunction in men with the metabolic syndrome // *Diabetes Care.* – 2005. – №28 (5). – P.1201-1203.
25. Fejes I., Koloszar S., Szollosi J., et al. Is semen quality affected by male body fat distribution // *Andrologia.* – 2005. – №37 (5). – P.155-159.
26. Fogari R., Preti P., et al. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2002. – №58 (3). – P.177-180.
27. Fogari R., Zoppi A., et al. Sexual activity and plasma testosterone levels in hypertensive males // *Am. J. Hypertens.* – 2002. – №15 (3). – P.217-221.
28. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey // *JAMA.* – 2002. – №287(3). – P.356-359.
29. Glass A.R., Swerdloff R.S., Bray G.A., et al. Low serum testosterone and sex-hormone-binding-globulin in massively obese men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1977. – №45 (6). – P.1211-1219.
30. Haffner S.M. The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – №97 (2A). – P.3A-11A.
31. Haffner S.M., Shaten J., Stern M.P., et al. Low levels of sex hormone-binding globulin and testosterone predict the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in men. MRFIT Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Am. J. Epidemiol.* – 1996. – №143 (9). – P.889-897.
32. Hanafy S., Halawa F.A., Mostafa T., et al. Serum leptin correlates in infertile oligozoospermic males // *Andrologia.* – 2007. – №39 (5). – P.177-180.
33. Handal L.N., Shetty R., Sigman M. The relationship between varicoceles and obesity // *J. Urol.* – 2006. – №176 (5). – P.2138-2140.
34. Jarow J.P., Kirkland J., Koritnik D.R., Cefalu W.T. Effect of obesity and fertility status on sex steroid levels in men // *Urology.* – 1993. – №42 (2). – P.171-174.
35. Johannes C.B., Araujo A.B., et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study // *J. Urol.* – 2000. – №163 (2). – P.460-463.
36. Jung A., Schill W.B. Male infertility. Current life style could be responsible for infertility // *MMW Fortschr. Med.* – 2000. – №142. – P.31.
37. Kaplan S.A., Meehan A.G., Shah A. The age related decrease in testosterone is significantly exacerbated in obese men with the metabolic syndrome. What are the implications for the relatively high incidence of erectile dysfunction observed in these men // *J. Urol.* – 2006. – №176 (4 Pt 1). – P.1524-1527.
38. Kapoor D., Channer K.S. Rosiglitazone increases bioactive testosterone and reduces waist circumference in hypogonadal men with Type 2 diabetes // *Diabetes Vasc. Dis. Res.* – 2008. – №5 (2). – P.135-137.
39. Kodama H., Yamaguchi R., Fukuda J., et al. Increased oxidative deoxyribonucleic acid damage in the spermatozoa of infertile male patients // *Fertil. Steril.* – 1997. – №68 (3). – P.519-524.
40. Kort H.I., Massey J.B., et al. Impact of body mass index on sperm quantity and quality // *J. Androl.* – 2006. – №27 (3). – P.450-452.
41. Koshida H., Takeda R., Miyamori I. Lisinopril decreases plasma free testosterone in male hypertensive patients and increases sex hormone binding globulin in female hypertensive patients // *Hypertens Res.* – 1998. – №21 (4). – P.279-282.
42. Kupelian V., Shabsigh R., Araujo A.B., et al. Erectile dysfunction as a predictor of the metabolic syndrome in aging men: results from the Massachusetts Male Aging Study // *J. Urol.* – 2006. – №176 (1). – P.222-226.
43. Laaksonen D.E., Niskanen L., et al. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study // *Eur. J. Endocrinol.* – 2003. – №149 (6). – P.601-608.
44. Magnusdottir E.V., Thorsteinnsson T., et al. Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility // *Hum. Reprod.* – 2005. – №20 (1). – P.208-215.
45. Makhside N. Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy // *J. Urol.* – 2005. – №3 (174). – P.827-834.
46. Malik S., Wong N.D., et al. Cardiovascular disease in U.S. patients with metabolic syndrome, diabetes, and elevated C-reactive protein // *Diabetes Care.* – 2005. – №28 (3). – P.690-693.
47. Margetic S., Gazzola C., Pegg G.G., Hill R.A. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2002. – №26. – P.1407-1433.
48. Mokdad A.H., Serdula M.K., Dietz W.H., et al. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998 // *JAMA.* – 1999. – №282. – P.1519-1522.
49. Mokdad A.H., Ford E.S., et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors // *JAMA.* – 2003. – №289. – P.76-79.
50. Muller M., Grobbee D.E., den Tonkelaar I., Lamberts S.W. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – №90 (5). – P.2618-2623.
51. Nicolosi A., Moreira E.D., et al. Epidemiology of erectile dysfunction in four countries: cross-national study of the prevalence and correlates of erectile dysfunction // *Urology.* – 2003. – №61 (1). – P.201-206.
52. Nielsen M.E., Zderic S., Freedland S.J., Jarow J.P. Insight on pathogenesis of varicoceles: relationship of varicocele and body mass index // *Urology.* – 2006. – №68 (2). – P.392-396.
53. Oh J.Y., Barrett-Connor E., Wedick N.M., Wingard D.L. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study // *Diabetes Care.* – 2002. – №25 (1). – P.55-60.
54. Osuna J.A., Gomez-Perez R., Arata-Bellabarba G., Villaroel V. Relationship between BMI, total testosterone, sex hormone-binding-globulin, leptin, insulin and insulin resistance in obese men // *Arch. Androl.* – 2006. – №52(5). – P.355-361.
55. Pasquali R., Casimirri F. Insulin regulates testosterone and sex hormone-binding globulin concentrations in adult normal weight and obese men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1995. – №80 (2). – P.654-658.
56. Phillips G.B. Relationship between serum sex hormones and the glucose-insulin-lipid defect in men with obesity // *Metabolism.* – 1993. – №42(1). – P.116-120.
57. Phillips G.B., Jing T.Y., Resnick L.M., et al. Sex hormones and hemostatic risk factors for coronary heart disease in men with hypertension // *J. Hypertens.* – 1993. – №11 (7). – P.699-702.
58. Pitteloud N., Hardin M., Dwyer A.A., et al. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – №90 (5). – P.2636-2641.
59. Plymate S.R., Matej L.A., Jones R.E., Friedl K.E. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1988. – №67(3). – P.460-464.
60. Prabakaran S., Kumanov P., Tomova A. Adolescent varicocele: association with somatometric parameters // *Urol. Int.* – 2006. – №77 (2). – P.114-117.
61. Ramirez-Torres M.A., Carrera A., Zambrana M. High incidence of hyperestrogenemia and dyslipidemia in a group of infertile men // *Ginecol. Obstet. Mex.* – 2000. – №68 (1). – P.224-229.
62. Robeva R., Kirilov G., Tomova A., Kumanov P. Low testosterone levels and unimpaired melatonin secretion in young males with metabolic syndrome // *Andrologia.* – 2006. – №38 (6). – P.216-220.
63. Schlesinger M.H., Wilets I.F., Nagler H.M. Treatment outcome after varicocelectomy. A critical analysis // *Urol. Clin. North Am.* – 1994. – №21 (3). – P.517-529.
64. Seidell J.C., Bjorntorp P., Sjostrom L., et al. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels //

Metabolism. – 1990. – №39 (9). – P.897-901.

65. Sexton W.J., Jarow J.P. Effect of diabetes mellitus upon male reproductive function // Urology. – 1997. – №49 (4). – P.508-513.

66. Shaban S., Seaman E. Treatment of abnormalities of ejaculation // Infertility in the Male. 3rd ed. St. Louis: Mosby Year Book, 1991. – P.423-438.

67. Shafik A., Olfat S. Lipectomy in the treatment of scrotal lipomatosis // Br. J. Urol. 1981. – №53 (1). – P.55-61.

68. Shafik A., Olfat S. Scrotal lipomatosis // Br. J. Urol. 1981. – №53 (1). – P.50-54.

69. Shalaby M.A., el-Zorba H.Y., Kamel G.M. Effect of alpha-tocopherol and simvastatin on male fertility in hypercholesterolemic rats // Pharmacol. Res. – 2004. – №50 (2). – P.137-142.

70. Sigman M., Jarow J. Male infertility // Campbell's Urology. 8th ed. Philadelphia: Saunders. – 2002. – P.1475-1531.

71. Stellato R.K., Feldman H.A., Hamdy O., et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study // Diabetes Care. – 2000. – №23 (4). – P.490-494.

72. Strain G.W., Zumoff B. The effect of bariatric surgery on

the abnormalities of the pituitary-gonadal axis in obese men // Surg. Obes. Relat. Dis. – 2006. – №2 (2). – P.75-77.

73. Svartberg J., von Muhlen D., et al. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromso Study // Eur. J. Endocrinol. – 2004. – №150 (1). – P.65-71.

74. Tsai E.C., Matsumoto A.M., Fujimoto W.Y., Boyko E.J. Association of bioavailable, free, and total testosterone with insulin resistance: influence of sex hormone-binding globulin and body fat // Diabetes Care. – 2004. – №27 (4). – P.861-868.

75. Twigg J., Fulton N., Gomez E., et al. Analysis of the impact of intracellular reactive oxygen species generation on the structural and functional integrity of human spermatozoa: lipid peroxidation, DNA fragmentation and effectiveness of antioxidants // Hum. Reprod. – 1998. – №13 (6). – P.1429-1436.

76. Vermeulen A., Kaufman J.M. Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1996. – №81 (5). – P.1821-1826.

77. Vignon F., Le Faou A., Montagnon D., et al. Comparative study of semen in diabetic and healthy men // Diabetes Metab. – 1991. – №17. – P.350-354.

Информация об авторах: Бурмистрова Татьяна Алексеевна – врач-уролог, аспирант, 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, дом 51, СГМУ, кафедра факультетской терапии, e-mail: tat1983@inbox.ru;
Зыкова Татьяна Алексеевна – д.м.н., профессор, заведующий курсом.

© ПОЛИКУТИНА О.М., СЛЕПЫНИНА Ю.С., БАЗДЫРЕВ Е.Д., КАРЕТНИКОВА В.Н. – 2012
УДК: 616.1:616.24-008.1

ФУНКЦИЯ ЛЕГКИХ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ольга Михайловна Поликутина, Юлия Сергеевна Слепынина, Евгений Дмитриевич Баздырев,
Виктория Николаевна Каретникова

(Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово, директор – д.м.н., проф. О.Л. Барбараш, лаборатория ультразвуковых и электрофизиологических методов, зав. – к.м.н. О.М. Поликутина)

Резюме. Ухудшение легочной функции ассоциируется с повышенной распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний и летальных исходов. Причина такой ассоциации, которая была установлена как среди курящих, так и среди некурящих пациентов, до конца не изучена. Исследованием Framingham показатель форсированной жизненной емкости легких утвержден не только в качестве независимого предиктора развития сердечно-сосудистых осложнений и летальности у относительно здоровых людей, но и в качестве значимого маркера развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца. Низкие показатели FVC ассоциируются с высоким уровнем маркеров воспаления, повышенной частотой инфарктов миокарда и летальных исходов по сердечно-сосудистым причинам.

Ключевые слова: функция легких, спирометрия, сердечно-сосудистые заболевания.

PULMONARY FUNCTION AND CARDIOVASCULAR DISEASE

O.M. Polikutina, Y. S. Slepynina, E.D. Bazdyrev, V.N. Karetnikova
(Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences)

Summary. The decrease in pulmonary function is associated with high cardiovascular morbidity and mortality. The reason for such association, which is relevant both for smokers and non-smokers, remains unclear. The Framingham study demonstrated that forced vital lung capacity was not only an independent predictor of cardiovascular events and mortality in relatively healthy people but also a significant marker of chronic heart failure in ischemic heart disease patients. Low FVC is associated with a high level of inflammation markers, higher incidence of myocardial infarctions and cardiovascular deaths.

Key words: pulmonary function, spirometry, cardiovascular diseases.

Проведенные в ряде стран клинические исследования с участием десятков тысяч пациентов убедительно доказывают, что одним из значимых факторов здоровья и долголетия является то, насколько хорошо человек дышит.

Способность надуть шарик, по-видимому, представляет собой один из лучших показателей общего состояния здоровья человека. Форсированная жизненная емкость легких (FVC) измеряет способность человека делать глубокий вдох и с силой выдыхать в спирометр. По данным Фрамингемского и ряда других исследований, FVC является показателем общей «жизнеспособности» пациента [41].

Еще в 1846 г. John Hutchinson показал, что функция легких является одним из важных показателей продолжительности жизни [27]. J. Hutchinson изобрел спирометр и первый предложил термин «жизненная емкость легких», что значит «способность к жизни». Он же установил, что жизненная емкость легких прямо пропорциональна росту человека и обратно пропорциональна возрасту. В своей первой статье «On the capacity of the lungs, and on the respiratory functions, with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer», опубликованной в 1846 году, J. Hutchinson сообщил об исследовании 2130 человек, включая умерших больных, и признал, что снижение

жизненной емкости легких предсказывает преждевременную заболеваемость и смертность.

30-летние наблюдения, проведенные доктором Н. Schunemann и соавт. [43], также свидетельствуют, что функция легких может быть предиктором продолжительности жизни и ранней смерти. Их результаты показали, что функция легких была статистически значимым предиктором продолжительности жизни за все 30 лет наблюдения. Риск смерти оказался почти одинаковым у людей с минимальным и умеренным нарушением функции легких. Эта закономерность касалась всей когорты исследуемых, а не только лиц с диагностированными заболеваниями легких. Более того, в группе риска были как курильщики, так и люди, которые никогда не курили. Эти же исследователи предположили, что нарушение функции легких приводит к снижению толерантности против вредного воздействия окружающей среды. Также, по мнению Н. Schunemann, снижение легочной функции может лежать в основе окислительного стресса, способствовать накоплению свободных радикалов, а окислительный стресс, как известно, играет важную роль в развитии многих заболеваний.

Исследования почти 5000 групп пациентов в разное время доказывают, что показатели легочной функции являются индикатором общего состояния здоровья, бодрости и мерой потенциальной продолжительности жизни. Способность к долгосрочному прогнозу делает показатель жизненной емкости легких кандидатом на маркер старения организма [27,30,32,43].

Несложная «офисная» процедура измерения жизненной емкости легких дает полезную прогностическую информацию о развитии заболевания легких и сердечно-сосудистой системы, а также помогает выделять группы пациентов с высоким риском преждевременной смерти. Жизненная емкость легких является предиктором смертности не только от сердечно-сосудистых заболеваний, но и от других, некардиогенных причин. В связи с этим данный показатель может быть полезен при ведении дел в кредитных и страховых компаниях [30].

В последних проспективных исследованиях, проведенных в США, низкий уровень и быстрое снижение форсированного потока выдоха ассоциировались с повышением общей смертности даже с поправкой на табакокурение [37]. В исследовании Normative Aging Study с участием 1956 мужчин в возрасте от 21 до 80 лет, которые наблюдались в течение 30 лет, S.T. Weiss и коллеги установили, что снижение объема форсированного выдоха за первую секунду (FEV_1) на 1 л, наблюдаемое при включении в исследование, было связано с общей смертностью с поправкой на возраст, уровень лейкоцитов крови, уровень холестерина, систолическое артериальное давление и курение [44].

В национальной когорте США значение отношения FEV_1/FVC менее 70% ассоциировалось с повышенной смертностью [8,37]. Спирометрические показатели и диффузионная способность легких (DLCO) анализировались у 4333 пациентов от 25 до 74 лет в Первом национальном исследовании по здоровью и питанию (NHANES I) с 1971 по 1975 г. Снижение FEV_1 на 1 л ассоциировалось с повышенным уровнем смертности с поправкой на пол, расовую принадлежность, возраст, уровень холестерина, систолическое артериальное давление, курение и индекс массы тела.

Диффузионная способность легких, измеренная по стандартной методике одиночного вдоха, оценивает способность легких к газообмену. В исследовании NHANES I оценивались показатели диффузионной способности легких как предиктора общей смертности в репрезентативной выборке взрослого населения США. Взаимосвязь DLCO с общей смертностью оценивалась при помощи модели пропорциональных рисков Кокса, в которую включались возраст, пол, расовая принадлежность, курение, систолическое артериальное давление, уровень холестерина в сыворотке крови, употребление алкоголя, индекс массы тела, процент

от прогнозируемого нормального значения форсированной жизненной емкости легких и отношение FEV_1/FVC . Наблюдалась линейная зависимость между уровнем смертности и процентом от прогнозируемого нормального значения форсированной жизненной емкости легких. Зависимость смертности от процента DLCO наблюдалась у 3 005 пациентов с уровнем $FEV_1 > 90\%$ от прогнозируемой нормы. Для значений менее 85% от нормы каждое снижение DLCO на 10% ассоциировалось с повышенным уровнем смертности с поправкой на пол, расовую принадлежность, возраст, уровень холестерина, систолическое артериальное давление, курение и индекс массы тела. Эта взаимосвязь выявлялась даже у пациентов, которые никогда не курили, сохранялась и при ограничении выборки только теми пациентами, у которых уровень FEV_1 был клинически не значим ($FEV_1 > 90\%$ от нормы). Из этого следует, что показатели диффузионной способности легких и данные спирометрии несут важную информацию о состоянии здоровья [37].

Таким образом, в исследовании NHANES I было показано, что значение показателя диффузионной способности легких менее 85% от прогнозируемой нормы является значимым предиктором смертности от всех причин в общей популяции населения США вне зависимости от стандартных спирометрических измерений и даже при отсутствии симптомов респираторных заболеваний.

В исследовании M. Guazzi (2005) прогностическая мощность FVC оценивалась наряду с другими показателями дыхательной функции, в том числе диффузионной способностью легких. Пациенты с более выраженным нарушением DLCO были сильнее подвержены снижению объемов легких [24].

Как было отмечено выше, ухудшение легочной функции, оцениваемое при помощи показателей форсированного объема выдоха и форсированной жизненной емкости легких, ассоциируется с повышенной распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний и числом летальных исходов. Причина такой ассоциации, которая была установлена как среди курящих, так и среди некурящих пациентов, до конца не изучена [15,17,22,28,31,34]. G. Engström и соавт. изучали гипотезу о наличии взаимосвязи между сердечно-сосудистым риском и факторами плазменного воспаления [18]. Фибриноген и другие чувствительные к воспалению белки плазмы крови выявляются в острой стадии заболевания и при хроническом воспалительном ответе [23]. Воспаление играет роль в развитии атеросклероза [42], а инфаркт миокарда более распространен среди людей с высоким уровнем различных факторов воспаления в плазме крови [20,21,35,40]. Сниженная функция легких ассоциируется с повышенным уровнем фибриногена, С-реактивного белка и лейкоцитов [13,29,39]. Однако взаимосвязь между уровнем плазменных факторов воспаления и функцией легких до настоящего времени широко не изучалась в популяционных исследованиях. В исследовании G. Engström и соавт. (2002) был поставлен вопрос о том, связан ли уровень α -1-антитрипсина, церулоплазмينا, фибриногена, гаптоглобина и оросомукоида с FVC и способствуют ли эти белки развитию инфаркта миокарда.

У 5064 здоровых мужчин в возрасте от 28 до 61 лет определялись показатели форсированной жизненной емкости легких и концентрация фибриногена, α -1-антитрипсина, гаптоглобина, церулоплазмينا и оросомукоида в плазме крови. Оценивались уровни общей и сердечно-сосудистой смертности, частота развития инфаркта миокарда на протяжении в среднем 18,4 лет. В результате было установлено, что низкие показатели FVC ассоциировались с высоким уровнем маркеров воспаления, повышенной частотой инфарктов миокарда и летальных исходов по сердечно-сосудистым причинам. Исследователями сделано предположение о наличии значимой обратной взаимосвязи между FVC и фак-

торами воспаления в плазме крови, которая частично обуславливает, однако не полностью объясняет повышенный риск развития сердечно-сосудистых событий у мужчин с низкой FVC.

Причина повышения уровня плазменных факторов воспаления у мужчин со сниженной функцией легких до конца не определена. Воспалительные процессы часто играют ключевую роль в патогенезе различных форм заболеваний легких [9]. Кроме того, курение и другие факторы окружающей среды могут вызывать воспаление, и уровень белков плазмы отражает влияние этих факторов на функции легких. У курильщиков концентрация воспалительных маркеров была выше, чем у некурящих. Однако такая же взаимосвязь между снижением FVC и высоким уровнем плазменных факторов наблюдалась и среди некурящих. Другой возможной причиной взаимосвязи между FVC, маркерами воспаления и сердечно-сосудистыми заболеваниями являются генетические полиморфизмы, связанные с медиаторами воспаления и предрасположенностью к более сильному воспалительному ответу. Большая часть вариабельности в концентрации фибриногена в плазме крови может быть обусловлена наследственностью [26]. Несмотря на то, что имеющиеся данные противоречивы, полиморфизмы гена-промутера медиатора воспаления фактора некроза опухоли- α связывают с хронической обструктивной болезнью легких [36].

Длительные исследования показали, что снижение функций легких ассоциируется с последующим повышением артериального давления и развитием сахарного диабета [16,19]. Взаимосвязь между сниженной FVC и повышенной распространенностью других сердечно-сосудистых факторов при длительном наблюдении может, таким образом, дополнительно объяснить повышенный риск в исследуемой группе. Желудочковые нарушения ритма представляют собой ещё один фактор риска, который ассоциируется со снижением функций легких [16]. Даже, несмотря на относительно молодой возраст пациентов в исследуемой когорте, предположительное наличие субклинических сердечно-сосудистых заболеваний у испытуемых с низкой FVC может также обусловить повышенный сердечно-сосудистый риск в этой группе.

Нормальный газообмен зависит от интеграции нескольких взаимосвязанных функциональных компонентов системы дыхания, которые должны обеспечивать адаптацию организма к физической нагрузке и разнообразным патологическим состояниям. Главные структурно-функциональные компоненты включают наряду с центральной нервной системой и дыхательными мышцами состояние воздухоносных путей и альвеолярные газообменивающие единицы.

Из этого логично следует, что основные группы клинически важных тестов по оценке легочной функции включают спирометрию, измерение легочных объемов и определение диффузионной способности легких.

Спирометрия – наиболее важный способ оценки легочной функции. При проведении спирометрии пациент вдыхает и выдыхает воздух в спирометр с максимальной силой. Измеряются также объемная скорость воздушного потока и изменения объема дыхательной системы. Наиболее клинически значимые сведения дает анализ экспираторного маневра (выдоха). Основным показателем спирометрии является жизненная емкость легких (ЖЕЛ; VC), представляющая собой максимальный объем воздуха, который можно вдохнуть (инспираторная VC) или выдохнуть (экспираторная VC). Чтобы измерить VC, пациент делает сначала вдох до предельного объема легких, а затем возможно полный выдох. Из спирограммы экспираторного маневра выводят несколько ключевых величин, основная из которых – объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁, FEV₁). Принято выражать FEV₁ в процентах к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ; FVC). Здоровые люди за первую секунду выдыхают по меньшей мере

70% FVC, пациенты с тяжелой обструктивной болезнью – от 20 до 30%. Отношение (FEV₁/FVC %) является крайне полезным и воспроизводимым параметром.

Диагностической оценке изменений, первоначально выявляемых с помощью спирометрии, помогает прямое измерение легочных объемов. Несколько величин легочных объемов стали стандартными в функционально-диагностическом тестировании: жизненная емкость легких (экспираторная ЖЕЛ; VC), функциональная остаточная емкость легких (ФОЕ; FRC), дыхательный объем (ДО; VT), общая емкость легких (ОЕЛ; TLC), емкость вдоха (ЕВ; IC), остаточный объем (ОО; RV), резервный объем выдоха (РО выд; ERV). Все легочные объемы могут быть рассчитаны, исходя из результатов измерения VC и FRC. FRC измеряется с помощью бодиплетизмографии.

Определение диффузионной способности легких основано на определении концентрации монооксида углерода и чаще всего определяется по методу одиночного вдоха с задержкой дыхания. При этом пациент вдыхает газовую смесь с низким содержанием CO и незначительным количеством инертного газа гелия, в конце вдоха задерживается дыхание на 10 секунд. В течение выдоха газ анализируется на содержание CO и гелия. Дыхательная система приспособливает обмен газов к разнообразным обстоятельствам – от состояния покоя до тяжелой физической нагрузки. В условиях последней, когда требуется повышение потребления O₂ и выделения CO₂, необходима большая эффективность газообмена и вентиляции [3].

Исследование Framingham утвердило FVC не только в качестве мощного независимого предиктора развития сердечно-сосудистых осложнений и летальности у относительно здоровых людей [31], но и в качестве значимого маркера развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [32]. Значения FVC два раза в год оценивались у 818 пациентов с ИБС и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), из которых у 324 развилась сердечная недостаточность. Среди мужчин и женщин те пациенты, значения FVC которых были в нижнем квартиле, попадали в группу значительно повышенного риска развития СН. При сравнении мужчин, у которых значения FVC были в нижнем квартиле, и мужчин со значениями FVC в верхнем квартиле (<2,7 л в сравнении с >5,6 л) относительный риск составил 1,8; у женщин с FVC <1,7 л риск был в 2,3 раза выше, чем у пациенток с FVC \geq 3,5 л. Таким образом, измерение FVC является еще и достоверным методом прогнозирования сердечной недостаточности у пациентов с ИБС и гипертрофией ЛЖ. Определение FVC позволяет выявить пациентов, требующих эхокардиографической оценки желудочковой дисфункции [32].

Результаты исследования Anonik и соавт. [7] показывают, что при помощи FVC можно идентифицировать пациентов с хронической сердечной недостаточностью и неблагоприятным однолетним прогнозом.

Ряд российских эпидемиологических исследований [5,6], посвященных определению показателей внешнего дыхания при обследовании лиц одинаковых возрастных групп, свидетельствует о существовании нарушений функции легких у больных ИБС уже на ранних стадиях заболевания, до первых клинических проявлений сердечной недостаточности. Исследовалась ФВД в группах больных с впервые возникшей стенокардией и длительно текущей ИБС. В первой группе отмечалось незначительное снижение показателей форсированной жизненной емкости легких и отношения FEV₁/FVC по сравнению с контрольной группой, состоящей из здоровых лиц. У пациентов с длительно текущей ИБС наблюдалось более выраженное снижение указанных параметров, статистически значимое уменьшение жизненной емкости легких, объема форсированного выдоха за 1 с, объемов и пиковых скоростей выдоха.

Рядом исследователей было отмечено, что измене-

ния, возникающие при ИБС, особенно с развитием хронической сердечной недостаточности, влекут за собой значительные нарушения функции бронхо-лёгочного аппарата [1,2,4,10]. Суть их, по мнению авторов, заключается в том, что по мере развития левожелудочковой недостаточности и застоя крови в легких возрастают объем крови в малом круге кровообращения, объем экстраваскулярной жидкости в легких, развиваются легочная гипертензия, отек слизистой оболочки бронхов, отмечается избыточная секреция бронхиальных желез, нарушаются бронхиальная проходимость и диффузионная способность легких. У пациентов возникают одышка, кашель, появляются хрипы в легких, при исследовании параметров внешнего дыхания обнаруживаются изменения показателей общей емкости легких, функциональной остаточной емкости, бронхиальной проходимости, вентиляционно-перфузионных соотношений [2,6,11,33]. С механической точки зрения задержку жидкости в малом круге кровообращения можно представить как рестриктивные расстройства, проявляющиеся изменением легочных объемов и уменьшением эластических свойств легочной ткани за счет отека интерстиция, что суммарно приводит к снижению газообменной функции легкого. Адекватное лечение ИБС обычно благоприятно влияет и на показатели внешнего дыхания [5,6,11,25,38].

Кроме того, в ряде работ рассматривается корреляционная зависимость между выраженностью нарушений ФВД и количеством пораженных коронарных артерий [4]. По мере прогрессирования коронаросклероза значительно уменьшается жизненная емкость легких [6], что может быть связано со снижением эластичности легочной ткани. Кроме того, наблюдается нарастание величины остаточного объема легких и его соотношения с общей емкостью легких. Возрастание остаточного объема легких вызывает ухудшение газообмена, следствием чего является несоответствие между вентиляци-

ей и перфузией, ведущее в итоге к гипоксии. Увеличение отношения остаточного объема легких к общей емкости легких может быть одной из причин гипервентиляции легких [4].

В последние годы достаточно глубоко изучаются механизмы нарушения внешнего дыхания у больных ИБС с синдромом ХСН при выполнении нагрузочных тестов [11,12]. Ряд получаемых параметров широко используется для определения функциональных возможностей пациентов и выбора путей их дальнейшего лечения вплоть до показаний к пересадке сердца и другим срочным вмешательствам [14]. Доказано, что комплекс этих изменений не только точнее, чем параметры гемодинамики, отражает функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, но и часто опережает их в своём появлении. А это, в свою очередь, открывает возможности к более широкому использованию упомянутых методов в клинической практике [4].

Таким образом, к сожалению, на сегодняшний день несложная процедура измерения параметров функций легких не получила большого распространения в качестве общего инструмента оценки здоровья. В связи с этим представляется актуальным повышать информированность врачей о клинико-прогностической ценности спирометрии и показателей газообмена. Взаимосвязь между нарушением функций легких и повышенным риском смерти должна стимулировать врачей к скрининговому проведению данных исследований. Это поможет лучше выявлять группы пациентов с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, разработать специальные программы профилактики, обеспечить более тщательное наблюдение за этой категорией пациентов на амбулаторном этапе.

Данные о нарушениях газообменной функции легких у больных хронической сердечной недостаточностью позволят применять дифференцированный подход к лечению и определить новые возможности терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азизов В.А. Взаимосвязь между состоянием камер сердца и степенью сердечной недостаточности у больных постинфарктным кардиосклерозом // Кардиология. – 1999. – №6. – С.30-34.
2. Алекса В.И. Особенности нарушений функции внешнего дыхания при недостаточности кровообращения различного генеза // Актуальные проблемы кардиологии: сб. науч. тр. – 1982. – С.82-85.
3. Гриппи М.А. Патофизиология легких. – Изд. 2-е испр. — М., СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский Диалект», 1999. – 344 с.
4. Кирюхин О.Л. Клиническое значение нарушений функции внешнего дыхания и газообмена в лёгких у больных ишемической болезнью сердца и возможности их терапевтической коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Рязань, 2008. – 23 с.
5. Комаров Ф.И. Спироэргометрическое исследование регионарной вентиляции и кровотока у больных постинфарктным кардиосклерозом // Терапевтический архив. – 1979. – №3. – С.12-14.
6. Кушаковский М.С. Хроническая застойная сердечная недостаточность. Идиопатические кардиомиопатии. – СПб.: Фолиант, 1996. – 320 с.
7. Anonik P.K., Olds N.B., McNamara D.M., et al. Forced vital capacity identifies heart failure patients with decompensated hemodynamics and poor one-year outcome (Abstr) // Circulation. – 1999. – Vol. 98. – P.865-872.
8. Bang K.M., Gergen P.J., Kramer R., et al. The effect of pulmonary impairment on all-cause mortality in a national cohort // Chest. – 1993. – Vol. 103. – P.536-540.
9. Boulet L.P., Chakir J., Dube J., et al. Airway inflammation and structural changes in airway hyper-responsiveness and asthma: an overview // Can Respir J. – 1998. – Vol. 5. – P.16-21.
10. Buller N.P. Mechanism of the increased ventilatory response to exercise in patients with chronic heart // Br Heart J. – 1990. – Vol. 63. №5. – P.281-283.
11. Clark A., et al. Mechanisms of exercise intolerance in cardiac failure: abnormalities of skeletal muscle and pulmonary

- function // Curr Opin Cardiol. – 1994. – Vol. 9. №3. – P.305-314.
12. Clark A.L., et al. Exercise dynamics at submaximal workloads in patients with chronic heart failure // Card Fail. – 1997. – Vol. 3. №1. – P.15-19, 209.
13. Dahl M., Tybjaerg-Hansen A., Vestbo J., et al. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease // Am J Respir Crit Care Med. – 2001. – Vol. 164. – P.1008-1011.
14. Degre S.G. Are cardiac transplant recipients still suffering cardiac failure? // Acta Cardiol. – 1993. – Vol. 48. №1. – P.1-9.
15. Engström G., Wollmer P., Hedblad B., et al. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmias is related to pulmonary function: a study from "Men born in 1914," Malmö, Sweden // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P.3086-3091.
16. Engström G., Wollmer P., Hedblad B., et al. Blood pressure increase between 55 and 68 years of age is inversely related to lung function: longitudinal results from the cohort study "Men born in 1914." // J Hypertens. – 2001. – Vol. 19. – P.1203-1208.
17. Engström G., Hedblad B., Valind S., et al. Asymptomatic leg and carotid atherosclerosis in smokers is related to degree of ventilatory capacity // Atherosclerosis. – 2001. – Vol. 155. – P.237-243.
18. Engström G., Lind P., Hedblad B., et al. Lung Function and Cardiovascular Risk Relationship with Inflammation-Sensitive Plasma Proteins // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P.2555-2560.
19. Engström G., Janzon L. Risk of developing diabetes is inversely related to lung function: a population-based cohort study // Diabetic Med. – 2002. – Vol. 19. – P.167-170.
20. Engström G., Lind P., Hedblad B., et al. The effects of cholesterol and inflammation-sensitive plasma proteins on incidence of myocardial infarction and stroke in men // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P.2632-2637.
21. Ernst E., Koenig W. Fibrinogen and cardiovascular risk // Vasc Med. – 1997. – Vol. 2. – P.115-125.
22. Friedman G.D., Klatsky A.L., Siegelau A.B. Lung function and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death // N Engl J Med. – 1976. – Vol. 294. – P.1071-1075.
23. Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation // N Engl J Med. – 1999. –

Vol. 340. – P.448-454.

24. Guazzi M., Pontone G., Brambilla R., et al. Alveolar-capillary membrane conductance: a novel prognostic indicator in heart failure // Eur Heart J. – 2002. – Vol. 23. – P.467-476.

25. Goldberg A., et al. Ischemic, hemodynamic, and neurohormonal responses to mental and exercise stress: experience from the psychophysiological investigations of myocardial ischemia study (PIMI) // Circulation. – 1996. – Vol. 94. – P.2402-2409.

26. Hamsten A., Iselius L., de Faire U., et al. Genetic and cultural inheritance of plasma fibrinogen concentration // Lancet. – 1987. – Vol. 2. – P.988-991.

27. Hutchinson J. On the capacity of the lungs, and on the respiratory functions, with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer // Med Chir Trans. – 1846. – Vol. 29. – P.137-161.

28. Hole D.J., Watt G.C.M., Davey-Smith G., et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study // BMJ. – 1996. – Vol. 313. – P.711-715.

29. James A.L., Knuiwan M.W., Divitini M.L., et al. Associations between white blood cell count, lung function, respiratory illness and mortality: the Busselton Health Study // Eur Respir J. – 1999. – Vol. 13. – P.1115-1119.

30. Kannel W.B., et al. The value of measuring vital capacity for prognostic purposes // Trans Assoc Life Insur Med Dir Am. – 1980. – Vol. 64. – P.66-83.

31. Kannel W.B., Hubert H., Lew F.A. Vital capacity as a predictor of cardiovascular disease: the Framingham Study // Am Heart J. – 1983. – Vol. 105. – P.311-315.

32. Kannel W.B., D'Agostino R.B., Silbershatz H. Use of vital capacity for cardiac failure risk estimation in persons with coronary disease and left ventricular hypertrophy. The Framingham Study // Amer J Cardiol. – 1996. – Vol. 77. – P.1155-1158.

33. Kremser C.B. Oscillatory hyperventilation in severe congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy or to ischemic cardiomyopathy // Am J Cardiol. – 1987. – Vol. 59. №8. – P.900-905.

34. Lange P., Nyboe J., Appleyard M., et al. Spirometric findings and mortality in never-smokers // J Clin Epidemiol. – 1990. – Vol. 43. – P.867-873.

35. Lind P., Hedblad B., Stavenow L., et al. Influence of plasma fibrinogen levels on the incidence of myocardial infarction and death is modified by other inflammation-sensitive proteins: a long-term cohort study // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2001. – Vol. 21. – P.452-458.

36. Lomas D.A., Silverman E.K. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease // Respir Res. – 2001. – Vol. 2. – P.20-26.

37. Neas L.M., Schwartz J. Pulmonary Function Levels as Predictors of Mortality in a National Sample of US Adults // American Journal of Epidemiology. – 1998. – Vol. 147. – P.1011-1018.

38. McMurray J. Epidemiology, aetiology and prognosis of heart failure // Heart. – 2000. – №83. – P.596-602.

39. Mendall M.A., Strachan D.P., Butland B.K., et al. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men // Eur Heart J. – 2000. – Vol. 21. – P.1584-1590.

40. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J., et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men // N Engl J Med. – 1997. – Vol. 336. – P.973-979.

41. Roger S. Johnson. FVC measures 'capacity for living' // JAMA. – 1981. – Vol. 245. – P.1994.

42. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease // N Engl J Med. 1999. – Vol. 340. – P.115-126.

43. Schunemann H.J., Dorn J., Grant B.J.B., et al. Pulmonary Function Is a Long-term Predictor of Mortality in the General Population 29-Year Follow-up of the Buffalo Health Study // Chest. – 2000. – Vol. 118. – P.656-664.

44. Weiss S.T., Segal M.R., Sparrow D., et al. Relation of FEV₁ and peripheral blood leukocyte count to total mortality // The Normative Aging Study. Am J Epidemiol. – 1995. – Vol. 142. – P.493-498.

Информация об авторах: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, ФБГУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН», лаборатория УЗ и ЭФ методов; тел. (3842)643581; e-mail: ompol@rambler.ru; Поликутина Ольга Михайловна – к.м.н., заведующий лабораторией; Слепынина Юлия Сергеевна – научный сотрудник лаборатории; Баздырев Евгений Дмитриевич – с.н.с. лаборатории; Каретникова Виктория Николаевна – д.м.н., профессор, с.н.с.

© ГОРИН В.С., КОНДРАНИНА Т.Г., ПОТЕХИНА Н.Г. – 2012
УДК 618.13-022

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БЕЛКОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ В НЕОТЛОЖНОЙ ГИНЕКОЛОГИИ

Виктор Сергеевич Горин², Татьяна Геннадьевна Кондранина¹, Нина Григорьевна Потехина³

¹Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. А.В. Колбаско;

²Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.О. Маринкин;

³Городская клиническая больница №22 г. Новокузнецка, гл. врач – Ф.Н. Лобыкин)

Резюме. В представленном обзоре литературы рассмотрены белки острой фазы воспаления (БОФ) и маркеры эндотоксинемии, их прогностическая значимость в гинекологической практике. Особую актуальность вызывает использование БОФ при развитии гнойно-деструктивных процессов при воспалительных заболеваниях придатков матки у женщин с невыполненной репродуктивной программой с целью выбора рациональной тактики ведения.

Ключевые слова: белки острой фазы воспаления, эндотоксинемия, гнойно-деструктивные процессы придатков матки.

PROTEINS OF ACUTE INFLAMMATION PHASE PROGNOSTIC SIGNIFICANCY IN URGENT GYNAECOLOGIC PRACTICE

V.S. Gorin², T.G. Kondranina¹, N.G. Potekhina³

¹(Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education; ²Novosibirsk State Medical University;

³Novokuznetck Municipal Hospital №22)

Summary. Proteins of acute inflammation phase and endotoxemia markers, their prognostic significance in gynaecologic practice have been considered in the presented literature review. Using the proteins of acute inflammation phase in purulent destructive diseases development in inflammatory diseases of uterine appendages in women with unfulfilled reproductive program with the purpose of rational tactics of treatment has special urgency.

Key words: proteins of acute inflammation phase, endotoxemia, purulent destructive diseases of uterine appendages.

Воспалительная реакция при определенных нозологических формах неотложной абдоминальной патологии универсальна. Практически все реакции опосредованы действием токсинов и медиаторов различной природы, характеризуются совокупностью процессов эндотоксикоза с переходом в полиорганную недостаточность. Не вызывает сомнений, что синдром системного воспалительного ответа возникает из-за неспособности организма регулировать воспалительный ответ. Причина этого остаётся неизвестной. Тяжёлый сепсис с полиорганной недостаточностью возникает из-за генерализованного воспалительного и прокоагулянтного ответов организма на инфекцию [7,8,11], включающих высвобождение цитокинов, активацию каскада белков плазмы, микрососудистую коагуляцию и активацию нейтрофилов и моноцитов [9,14,15].

По мнению многих авторов, ведущую роль в острофазовом ответе играют изменения в 4-х протеолитических медиаторных системах: в системе свёртывания, в системе комплемента, в калликреин-кининовой и плазминовой системах [13,22]. При взаимодействии этих систем происходит активация молекул комплемента и кининов с последующей опсонизацией, хемотаксисом, дегрануляцией тучных клеток, увеличением проницаемости сосудистой стенки и расширением сосудистого просвета и, как следствие всего этого, активный фагоцитоз [20,22,30]. Фагоцитирующие макрофаги и нейтрофилы выделяют кислые и нейтральные лизосомальные протеазы, которые играют большую роль в повреждении посредством протеолитической активации медиаторов. Многообразие протеолитических ферментов нейтрофилов обеспечивает их действие на различные белковые субстраты. Среди факторов, обуславливающих изменения при системном воспалении и нарушении барьерной функции, большое значение имеют так называемые белки острой фазы воспаления [16,23]. Их делят на позитивные и негативные [19,20]. К позитивным относятся те, которые появляются в крови или содержании которых в тканях возрастает. Среди них наибольшее значение имеют С-реактивный белок, лактоферрин, Т-кининоген, апоферритин, пептидогликаны. Негативными называют те вещества этой группы, сывороточное содержание которых при повреждении тканей снижается (альбумин и трансферрин, α -липопротеид, преальбумин). Содержание «негативных» реактантов острой фазы может снижаться на 30-60%. Уменьшение концентрации отдельных белков в острой фазе воспаления может быть обусловлено снижением синтеза, увеличением потребления, либо изменением их распределения в организме. К так называемым нейтральным реактантам ОФ относят белки, концентрация которых может оставаться в пределах нормальных значений, однако они принимают участие в реакции острой фазы воспаления (α 2-макроглобулин, гемопексин, амилоидный Р-белок сыворотки крови, иммуноглобулины). Большинство из реактантов острой фазы синтезируются макрофагами, гепатоцитами и другими клетками [11,13,16].

Смысл острофазового ответа заключается в том, чтобы помочь организму восстановить нарушенный гомеостаз путём контроля за кровопотерей, отграничения зоны повреждения и резорбции некротических тканей, связывания и удаления избыточного количества тканевых протеаз и экзогенных субстанций, создания условий для репарации [22,24]. Воздействие нейтральных и кислых протеаз на субстрат с активацией патологических процессов делает вышеназванную группу ингибиторов протеаз чрезвычайно важной не только в ограничении протеолитического повреждения тканей, но и в контроле положительной обратной связи [14,36,39]. Основные функции реактантов острой фазы воспаления связаны со способностью этих белков взаимодействовать с лигандами разного рода с образованием белковолигандных комплексов [40]. Лигандами реактантов острой фазы, как правило, являются биологически активные

вещества. Повышение концентрации позитивных реактантов острой фазы приводит к ингибции активности протеаз, нейтрализации токсических молекул. Комплексы удаляются системой мононуклеарных фагоцитов. Исследование функциональных свойств белков острой фазы, таким образом, является вероятным и эффективным диагностическим маркером выраженности системного воспаления. Исследования же БОФ в различных биологических жидкостях могут позволить определить направление движения и источники лигандов для выше обозначенных белков [41,43].

С-реактивный белок (СРБ) относят к «главным» белкам острой фазы воспаления у человека. Уровень этого белка возрастает при повреждении очень быстро (в первые 6-8 часов) и значительно (в 20-100 раз, в отдельных случаях – в 1000 раз). Так, СРБ способен связывать широкий спектр лигандов-компонентов микроорганизмов, токсинов, частиц поврежденных тканей, препятствуя тем самым их распространению. Кроме того, продукты такого взаимодействия активируют комплемент по классическому пути, стимулируя процессы фагоцитоза и элиминации вредных продуктов. СРБ может взаимодействовать с Т-лимфоцитами, фагоцитами и тромбоцитами, регулируя их функции в условиях воспаления. На сегодняшний день лучше всего изучен СРБ, который рассматривают как основной маркер и участник воспаления при абдоминальном сепсисе [26,27]. СРБ также способен связываться с фосфолипидами разрушенных клеток, активируя комплемент и последующий их фагоцитоз [32,33]. Белок синтезируется в печени, главным образом под влиянием основного регулятора воспалительного ответа – интерлейкина-6. У здоровых СРБ присутствует в следовых количествах, в среднем 1 мг/л, в острой фазе воспаления его содержание может достигать 400 мг/л. Именно поэтому измерение концентрации СРБ широко применяется для мониторинга и контроля эффективности терапии бактериальных и вирусных инфекций, хронических заболеваний, онкологических заболеваний, осложнений в хирургии и гинекологии. Разные причины воспалительных процессов по-разному повышают уровни СРБ. При вирусных инфекциях, метастазировании опухолей, вялотекущих хронических и некоторых ревматических заболеваниях концентрация СРБ повышаются до 10-30 мг/л. Незначительное повышение СРБ при вирусных заболеваниях, в отличие от высоких значений показателя при бактериальных повреждениях, является дифференциальной разницей между ними. При бактериальных инфекциях и при повреждении тканей (хирургические операции), инфаркте миокарда концентрация СРБ возрастает до 40-100 мг/л (а иногда и до 200 мг/л). Тяжелые бактериальные инфекции, ожоги, сепсис повышают СРБ почти запредельно – до 300 мг/л и более. При эффективной терапии концентрация СРБ снижается уже на следующий день, если же этого не происходит, с учетом изменений уровней СРБ решается вопрос о выборе необходимого антибактериального лечения. Если в последующие 4-5 дней после хирургической операции концентрация СРБ продолжает оставаться высокой (или увеличивается), это указывает на развитие осложнений (пневмонии, тромбофлебита, раневого абсцесса). Но при воспалениях вместе с СРБ повышаются концентрации и других БОФ воспаления. [6]. Для диагностики и для мониторинга течения хронических процессов целесообразно следить за изменением не только СРБ, но и за изменениями уровней более медленных маркеров острой фазы: альфа-1 кислого гликопротеида (орозомукоида). Наблюдение только за одним маркером воспаления рискованно; у некоторых больных возможен дисгармоничный острофазовый ответ. Более того, повышенное потребление в организме гаптоглобина, С3-компонента комплемента, фибриногена может указывать на наличие другого патологического процесса, сопровождающего воспаление. Включение в исследование негативных белков острой фазы воспаления, таких как альбумин, трансферрин, позволяют

получить дополнительные данные о хроническом процессе, общем катаболизме белков, о вовлечении сосудов в развитии патологии.

Лактоферрин – является ферропротеином, синтезируемым нейтрофилами и макрофагами, в том числе и локально в местах их наибольшего скопления и формирования защитных барьеров [10,13,46]. Его основная функция – ингибирование реакции комплемента, изменение функциональной активности нейтрофилов и бактериостатическое и бактерицидное действие, что позволяет причислить его к факторам неспецифической защиты и острофазовым реактантам. Наибольшее содержание лактоферрина отмечено в ликворе, перитонеальном экссудате, моче. Авторами рассматривается возможность участия лактоферрина в формировании противoinфекционной защиты, а также в синтезе свободных радикалов и антиоксидантной защиты (реакция Хабер-Вейса). Существует мнение о возможности участия ЛФ в формировании синдрома повреждения эндотелия и агрегации тромбоцитов при ряде патологических состояний. Также имеются указания, что диагностическую и прогностическую значимость исследования данного белка острой фазы увеличивает сравнение его концентрации в различных биологических средах и плазме крови [10,16]. Он опосредует реакции поверхностного натяжения на клеточных мембранах и силы отталкивания между ними. Биологическая роль этого эффекта заключается в удержании нейтрофилов в воспалительном очаге. При чрезмерно длительной персистенции нейтрофильной фазы возникает реальная угроза гнойного расплавления ткани и развитие абсцессов [25]. Высокая концентрация лактоферрина, возможно, влияет на смену клеточных фаз в очаге острого воспаления, замедляя смену полиморфноядерных лейкоцитов популяцией моноцитов – макрофагов. По мнению ряда исследователей, лактоферрин является высокочувствительным маркером любого воспалительного процесса.

Вторую группу составляют белки, концентрация которых может увеличиваться существенно (в 2-5 раз). Тесты на кислый $\alpha 2$ -гликопротеид (орозомукоид), $\alpha 1$ -антитрипсин (α -ингибитор протеиназ), фибриноген, гаптоглобин имеют очевидную информативность при многих заболеваниях. Индивидуальной оценки требует интерпретация результатов, измерения концентраций церулоплазмينا, С3-компонента комплемента, уровень которых увеличивается на 20-60% от исходного и в ряде случаев может не превышать пределов диапазона вариаций нормальных концентраций этих белков в плазме крови здорового человека [20].

$\alpha 2$ -гликопротеид (орозомукоид) – низкомолекулярный протеазный ингибитор, подавляющий активность многих протеолитических энзимов: трипсина, химотрипсина, плазмина, тромбина, эластазы, гиалуронидазы и т.д., его синтез как реактанта острой фазы стимулируется липополисахаридами, высвобожденными из макрофагов; изменяет адгезивность тромбоцитов и подавляет иммунореактивность. Вместе с гаптоглобином, возможно, это лучший объект для оценки гемолиза. Уровни этих двух белков обычно повышаются и падают содружественно; так повышенный уровень орозомукоида при нормальном гаптоглобине указывает на реакцию острой фазы с умеренным гемолизом [1,2,20].

$\alpha 1$ -антитрипсин – положительный реактант острой фазы воспаления, ингибитор протеиназ: тромбина, плазмина, трипсина, химотрипсина и некоторых ферментов системы свертывания. Его количество увеличивается при воспалительных заболеваниях, при процессах клеточного распада, уменьшается при тяжелых заболеваниях печени. Считается, что недостаток этого белка способствует переходу острых заболеваний в хронические. Важнейшая физиологическая роль состоит в торможении протеиназ, в частности эластаз, выделяющихся из лейкоцитов при фагоцитозе. Иммунохимическое исследование одного лишь $\alpha 1$ -антитрипсина может

дать основание для дифференциации между реакцией острой фазы воспаления и действием гормонов, в частности эстрогенов. В той же пробе должны быть исследованы уровни, по крайней мере, еще одного реактанта острой фазы, например гаптоглобина или СРБ. По данным литературы, $\alpha 1$ -антитрипсин является важным фактором патогенеза эндотоксической лихорадки. При угнетении функциональной активности печени, ее детоксикационной функции, сопровождающейся снижением $\alpha 1$ -антитрипсина в крови, нарушается развитие характерной терморегуляторной реакции организма на эндотоксин, препятствуя развитию лихорадочной реакции [4,5].

Фибриноген не только является важнейшим из белков свертывания крови, но также и источником образования фибринопептидов, обладающих противовоспалительной активностью. Диагностическая ценность при воспалительных реакциях неоспорима, широко применяется в клинической практике.

Гаптоглобин образует специфические комплексы с гемоглобином, освобождающимися из эритроцитов при гемолизе. Вследствие высокой молекулярной массы этих комплексов они не могут выводиться почками. Это предотвращает потерю железа организмом. Данные комплексы разрушаются клетками ретикулоэндотелиальной системы, после чего железо остается в организме и может быть реутилизировано. Гаптоглобин может участвовать в утилизации некоторых патогенных бактерий и в будущем предполагается его использование для лечения некоторых инфекций [1,2].

Церулоплазмин является поливалентным окислителем (оксидазой), он инактивирует супероксидные анионные радикалы, образующиеся при воспалении, защищая тем самым биологические мембраны. Функция состоит в ингибировании активности эластазоподобных и химотрипсиноподобных протеиназ, поступающих из гранулоцитов в воспалительные экссудаты и вызывающих вторичное повреждение тканей. Для начальных стадий острого воспаления обычно характерно снижение уровня церулоплазмينا, вслед за этим происходит повышение концентрации, связанное с увеличением синтеза. Снижение уровня церулоплазмينا при септическом шоке или остром панкреатите является плохим прогностическим признаком. Как ингибитор протеолитических каскадных систем, комплемента, коагуляции и фибринолиза регулирует изменение активности этих важнейших биохимических путей в условиях воспаления [4,5].

$\alpha 2$ -макроглобулин (МГ) является эндогенным ингибитором протеиназ всех классов, также связывает гормон инсулин [13,15,47]. Это универсальный «чистильщик» крови, комплексы $\alpha 2$ -макроглобулин – фермент способны сорбировать на себе иммунные пептиды, например интерлейкины, факторы роста, фактор некроза опухолей, и выводить их из кровотока. В молекуле МГ обнаружены ионы цинка, кальция, магния и считается, что они способны выступать активаторами внутренних конформационных переходов. МГ способен образовывать устойчивые комплексы с любыми протеиназами. Протеиназы, иммобилизованные на МГ, не расщепляют крупные белки, но сохраняют свою эстеразную и амидазную активность. Поэтому предложено называть МГ ограничителем или рестриктором ферментативных процессов. Вероятно, что из сосудистого русла модифицированный МГ элиминируется преимущественно гепатоцитами и синцитиотрофобластом, а из внесосудистых пространств – моноцитами, макрофагами, фибробластами [10]. МГ может участвовать и в защитных реакциях организма, направленных против микробов и паразитов, патогенные свойства которых тесно связаны с активацией протеолитических ферментов. Белок является важнейшим фактором защиты соединительной ткани, обеспечивая значительную часть антипротеиназной активности крови. Повышение концентрации МГ при воспалительных процессах обеспечивает благо-

приятный исход, тогда как снижение содержания белка в сыворотке крови является плохим прогностическим признаком и указывает на срыв компенсаторных и защитных механизмов [29,47].

Альбумин. Авторами изучалась резорбция из брюшной полости с использованием радиоактивной метки – альбумина как острофазового белка [10]. В реактивной фазе развития перитонита происходит мобилизация защитного барьера, в том числе и барьера печени, что представляет фактор нейтрализации, что объясняет снижение концентрации токсических продуктов с замедлением их поступления в кровоток. Факт ретенции токсинов в спланхническом кровотоке подтверждается изменением сосудистых пространств в сторону уменьшения общей циркуляции. В токсической фазе перитонита имело место значительное ускорение поступления альбуминовой метки в порталный кровоток, что может быть объяснено фактом снижения барьерной функции стенки кишки. Также имело место значительное увеличение скорости системной резорбции метки, что косвенно свидетельствовало о прорыве также и гепатоспланхического барьера [31]. Дополнительным фактом резорбции токсинов является прорыв лимфатического барьера брюшины как одного из существенных путей систематизации эффекта синдрома эндогенной интоксикации. [10].

Плазминоген/плазмин – неактивный предшественник плазмина, обнаружен во всех биологических жидкостях организма, тканях и компонентах крови. Как и многие белки, профермент синтезируется в печени, меньшее его количество – в почках и костном мозге. По химической структуре это гликопротеин. Плазмин как активная форма обладает широкой специфичностью, что проявляется в возможности расщепления многих белковых субстратов – фибрин, фибриноген, γ -глобулин, факторы комплемента. Основная (но не единственная) функция в организме – лизис фибрина. При этом построение сети фибриновых волокон сопровождается сорбцией плазминогена и его активной формы, что значительно снижает возможность действия α -2-антиплазмина как основного ингибитора ПП/ПН. Активаторы ПП – это протеолитические ферменты, классификация которых весьма условна, и делятся они на группы по источнику их получения (тканевые активаторы, активаторы мочи и т.д.). Активаторы, выделенные из стенки сосуда, источником имеют эндотелиоциты [10,20].

LPS-связывающий белок. Ведущей причиной смертности при граммотрицательном сепсисе является эндотоксиновый шок. Токсические эффекты граммотрицательных бактерий обусловлены несекретируемыми термостабильными липополисахаридами (LPS), называемыми эндотоксинами. LPS – компонент внешней оболочки граммотрицательных бактерий – взаимодействует с LPS-связывающим протеином и транспортируется в печень. Макрофаги печени (звездчатые ретикулоциты) и моноциты активируются и высвобождают воспалительные медиаторы. Это служит предпосылкой развитию полиорганной недостаточности [21]. Эндотоксины оказывают воздействие на организм на гуморальном и клеточном уровнях. Они активизируют каскад комплемента и модифицируют различные пути системной коагуляции, приводя к картине диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. LPS стимулируют миелоидные и немиелоидные клетки к синтезу и секреции биологически активных молекул, под действием которых происходит поликлональная активация лимфоцитов, тучные клетки и базофилы продуцируют факторы хемотаксиса, тромбоциты секретируют факторы роста и коагуляции, макрофаги, моноциты, эндотелиальные клетки секретируют растворимые медиаторы (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, оксид азота, метаболиты арахидоновой кислоты, интерферон- γ и другие). Свободные цитокины активизируют клетки различных тканей и органов, индуцируя метаболические, гормональные

и нейроэндокринные изменения в организме. В связи с этим эндотоксины рассматриваются как главный фактор, участвующий в патологических проявлениях и последствиях. LPS может способствовать развитию нарушений функций кишечного барьера посредством следующего механизма. LPS в высоких концентрациях непосредственно активирует клетки эндотелия кишечника, в результате чего теряется целостность эндотелия [35]. Моноциты, активированные бактериальными токсинами, такими как LPS, высвобождают значительные количества тканевого фактора, что приводит к активированию каскада внутрисосудистого свертывания [34]. Следующим эффектом действия LPS является регуляция эндотелиального рецептора тромбомодулина и подавление вследствие этого системы протеина C, а также усиление внутрисосудистого свертывания [44,45].

Эластаза лейкоцитов (ЛЭ) высвобождается при дегрануляции клеток нейтрофилами, секвестрированными в очаге ишемии. ЛЭ расщепляет эластиновые и коллагеновые волокна базальной сосудистой мембраны, обуславливает выход в кровоток белков острой фазы воспаления, стимулирует аутоиммунный ответ, что усугубляет биохимические и структурные изменения, вызванные ишемией, острым воспалением [28]. Ферменты нейтрофилов, в частности, эластаза нарушает целостность эндотелия, что ведет к местным кровоизлияниям, активации внутрисосудистого свертывания. Эластаза лейкоцитов является ранним и надежным маркером тяжести острого воспалительного процесса [38].

Фибронектин – криоглобулин, присутствует в плазме крови и на поверхности многих клеток (макрофагов, эндотелиальных клеток, тромбоцитов, фибробластов). В его функции входит обеспечение взаимодействия клеток друг с другом, участие в адгезии тромбоцитов, предотвращение метастазирования опухолей. В зоне раны, помимо адгезивных свойств, проявляет следующие качества: активирует протеазы, способствует рассасыванию фибриновых раневых масс, выполняет роль хемотаксического агента (готовит для макрофагов разрушенную ткань к фагоцитозу); отвечает за продвижение и временную адгезию эпителия к строме до восстановления базальной мембраны; стимулирует пролиферативную активность всех клеточных элементов, то есть обладает свойствами фактора роста [10,18]. Плазменный фибронектин усиливает фагоцитоз. Играет важную роль в очищении крови от продуктов распада белков, например, распада коллагена. Вступая в связь с гепарином, участвует в регуляции процессов свертывания крови [3,11,17,37]. В настоящее время этот белок широко изучается и используется для диагностики, особенно при состояниях, сопровождающихся угнетением системы макрофагов (сепсис и др.).

Таким образом, особенностью большинства белков острой фазы является их неспецифичность и высокая корреляция концентраций в крови с активностью заболевания, стадией процесса. Это выгодно отличает белки острой фазы воспаления от других широко используемых маркеров воспаления, таких как скорость оседания эритроцитов, подсчет количества лейкоцитов и сдвиг лейкоцитарной формулы. В связи с этим, ценность тестов на белки острой фазы для мониторинга течения заболеваний и контроля эффективности лечения трудно переоценить. Все они выполняют важную роль в месте повреждения или на уровне организма и непосредственно участвуют в осуществлении комплекса реакций, направленных на удаление повреждающего фактора, локализацию очага повреждения, восстановление нарушенной структуры и функции. В то же время диагностическая значимость этих тестов, в силу их неспецифичности, может быть весьма ограниченной. Использование только одного из маркеров воспаления рискованно, так как у разных больных возможен дисгармоничный острофазный ответ. Выбор определения того или другого реактанта острой фазы зависит от возможностей лабораторно-диагностической службы

клиники, от целей исследования: прогноз течения заболевания, риск перехода в хроническую стадию воспалительного процесса, выбор адекватной антибиотикотерапии в раннем послеоперационном периоде и т.д. Большой интерес к изменению белков острой фазы, множество публикаций на данную тему обусловлено

ЛИТЕРАТУРА

1. Бейсембаева Р.У. Гаптоглобин и его клиническое значение // Клиническая медицина. – 1986. – №1. – С.13-15.
2. Брюханова Э.В., Осипов А.Н., Владимиров Ю.А. Влияние гаптоглобина на способность гемоглобина разлагать перекись водорода с образованием свободных радикалов. – М.: Медицина, 1995. – 145 с.
3. Васильев С.А. Плазменный фибронектин при патологии системы крови: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук – М., 1988. – 35 с.
4. Висмонт Ф.И., Шуст О.Г., Шуст Л.Г. Роль альфа 1-антитрипсина крови в регуляции детоксикационной функции печени и температуры тела при эндотоксической лихорадке // Белорусский медицинский журнал. – 2004. – №2. – С.31-33.
5. Висмонт Ф.И., Шуст О.Г. О роли детоксикационной функции печени и альфа 1-антитрипсина крови в патогенезе эндотоксической лихорадки // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – Т. 130. №7. – С.39-41.
6. Вельков В.В. С реактивный белок – структура, методы определения. С реактивный белок – структура, функции, методы определения, клиническая значимость // Лабораторная медицина. – 2006. – №8. – С.48-54.
7. Гельфанд Б.Р., Голорский В.А., Бурневич С.З., Гельфанд Е.Б. Абдоминальный сепсис: современный взгляд на нестареющую проблему // Анестезиология и реаниматология. – 1999. – №5. – С.4-12.
8. Гельфанд Б.Р., Матвеев Д.В., Сергеева Н.А., Капранов С.А. Роль порталный бактериемии и эндотоксинемии в патогенезе полиорганной недостаточности при перитоните // Вестник хирургии. – 1993. – №1. – С.12-17.
9. Грачев С.В., Прохоренко И.Р., Прохоренко И.В. Роль белков крови в начальной стадии патогенеза эндотоксического шока // Молекулярная медицина. – 2004. – №1. – С.20-25.
10. Григорьев Е.В. Варианты повреждения гематоперитонеального транспорта при абдоминальном сепсисе: диагностика и интенсивная терапия: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2004. – 44 с.
11. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 462 с.
12. Качалов С.Н. Фибронектин плазмы как показатель блокады ретикулоэндотелиальной системы – эффективность ее коррекции у больных с острыми панкреатитами: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Хабаровск, 1990. – 21 с.
13. Кондранина Т.Г., Горин В.С., Григорьев Е.В. и др. Белки острой фазы воспаления и маркеры эндотоксинемии, их прогностическая значимость в гинекологической практике // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – Т. 9. №3. – С.26-30.
14. Краснополский В.И., Буянова С.Н., Шукина Н.А. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. – М.: МЕДпресс, 1999. – 196 с.
15. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М. Универсальный модулятор цитокинов $\alpha 2$ -макроглобулин // Иммунология. – 2004. – Т. 25. №5. – С.302-304.
16. Зорин Н.А., Жабин С.Г., Лыкова О.Ф. и др. Белки плазмы и сыворотки крови доноров // Клинико-лабораторная диагностика. – 1992. – №9-10. – С.13-15.
17. Левитан Б.Н., Астахин А.В., Прошина П.П. Плазменный фибронектин у больных хроническим активным гепатитом и циррозом печени с признаками ДВС синдрома // Казанский медицинский журнал. – 1993. – №2. – С.158-161.
18. Литвинов Р.И. Участие фибронектина в молекулярных и клеточных взаимодействиях // Казанский медицинский журнал. – 1984. – №3. – С.203-213.
19. Мерзенюк З.А., Лыкова О.Ф., Коньшева Т.В. Лактоферрин и его диагностическая роль при клещевом энцефалите // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2003. – №4. – С.18-19.
20. Назаров П.Г. Белки острой фазы воспаления. – СПб.:

широким внедрением органосохраняющих операций при гнойно-воспалительных заболеваниях гениталий, что стало возможным за счет использования антибактериальных препаратов нового поколения, применения эфферентных методов ранней реабилитации послеоперационных больных.

Наука, 2001. – 424 с.

21. Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Лечение почечной недостаточности. – М.: Медицинское информационное агентство, 1999. – 359 с.
22. Серов В.С., Пауков В.С. Воспаление. – М.: Медицина, 1995. – 640 с.
23. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Определение малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С.66-68.
24. Струков А.И. Острый разлитой перитонит. – М.: Медицина, 1987. – 288 с.
25. Сухорев А.Е. Лактоферрин, его свойства и значение в патологии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1992. – №3. – С.55-58.
26. Фомин В.В., Козловская Л.В. С-реактивный белок и его значение в кардиологической практике // Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. – 2003. – №5. – С.12-17.
27. Шевченко О.П. Белки острой фазы воспаления // Лаборатория. – 1996. – №1. – С.10-17.
28. Щербакова И.В., Ключник Т.П., Ермакова С.А., Скворцова В.И. Лейкоцитарная эластаза и антитела при ишемическом инсульте // Российский биомедицинский журнал. – 2001. – Т. 2. – С.223-297.
29. Шрамко С.В., Архипова С.В., Баженова Л.Г., Зорина Р.М. Диагностическое значение острофазных белков при гнойно-воспалительных заболеваниях тела матки // Бюллетень Сибирской медицины. – 2006. – №3. – С.112-117.
30. Уткин Е.В. Клиника, диагностика и терапия воспалительных заболеваний придатков матки неспецифической этиологии. – Кемерово: Кузбасс, 2010. – 168 с.
31. Adamik B., Zimeski M., Wlaszysk A., et al. Lactoferrin effects on the vitro immune response in critically ill patients // Arch Immunol Ther Exp. – 1998. – Vol. 46. №3. – P.169-176.
32. Agrawal A., Chamolstad H., Samols D., Kushner I. Transactivation of C reactive protein by IL 6 requires synergistic interactions of CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP) // J Immunol. – 2001. – Vol. 166. – P.2378-2384.
33. Agrawal A., Chamolstad H., Samols D., Kushner I. Overexpressed nuclear factor B can participate and endogenous C reactive protein induction, and enhances the effect of C/EBP and signal transducer and activator of transcription // Immunology. – 2003. – Vol. 108. – P.539-547.
34. Amstutz P., Moyo J.S. Disseminated intravascular coagulations // Cah. Anesthesiol. – 1996. – Vol. 44. – P.219-228.
35. Bannerman D.D., Goldblum S.E. Direct effects of endotoxin on the endothelium barrier function and injury // Lab. Invest. – 1999. – Vol. 79. – P.1181-1199.
36. Cerwinka W.H., Cooper D., Kriegstein C.F., et al. Superoxide mediates endotoxin-induced platelet-endothelial cell adhesion in intestinal venules // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2003. – Vol. 284. №2. – P.535-541.
37. Cida dao A.J. Interactions between fibronectin, glycosaminoglicans and native collagen fibrils an EM study in artificial three dimensional extracellular matrices // Eur. J. Cell. Biol. – 1989. – №2. – P.706-713.
38. DominguezMunoz J.E., et al. Leucocyte elastasa: prognosis // Br J Surg. – 1991. – Vol. 78 (10). – P.1230-1234.
39. Granger D.N., McCord J.M., Parks D.A., Hollwarth M.E. Xanthine oxidase inhibitors attenuate ischaemia-induced permeability changes in the cat intestine // Gastroenterology. – 1986. – Vol. 90. №1. – P.80-84.
40. Hiltnerbrand L.B., Krejci V., Hoevel M.E., et al. Redistribution of microvascular blood flow within the intestinal wall during sepsis and general anesthesia // Anesthesiology. – Vol. 98. №3. – P.658-669.
41. Kvietyts P.R., Granger D.N. Vasoactive agents and splanchnic oxygen uptake // Am J Physiol. – 1982. – Vol. 243. №1. – P.G1-G9.
42. Naot D., Grey A., Reid I.R., Cornish J. Lactoferrin – a novel

bone growth factor. // Clin Med Res. – 2005. – №3(2). – P.93-101.

43. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine // Crit Care Med. – 1999. – Vol. 27. №3. – P.639-660.

44. Schmidt-Supprian M., Murphy C. Activated protein C inhibits tumor necrosis factor and macrophage migration inhibitory factor production in monocytes // Eur. Cytokine Netw. – 2000. – Vol. 11. – P.407-413.

45. White B. Activated protein C inhibits lipopolisaccharide-induced nuclear translocation nuclear kappaB and tumour

necrosis factor alpha production in the THP-1 monocytic cell line // Br J Haematol. – 2000. – Vol. 110. – P.130-134.

46. Wei P.F., Ho K.Y., Ho Y.P., et al. The investigation of glutathione peroxidase, lactoferrin, myeloperoxidase and interleukin-1beta in gingival crevicular fluid: implications for oxidative stress in human periodontal diseases. // J Periodontol Res. – 2004. – №39(5). – P.287-293.

47. Wu S.M., Boyer C.M., Pizzo S.V. The binding of receptor-recognized alpha2-macroglobulin to the low density lipoprotein receptor-related protein and the alpha2M signaling receptor is decoupled by oxidation // J Biol Chem. – 1997. – №272. – P.20627-20635.

Информация об авторах: Кондранина Татьяна Геннадьевна – заведующая отделением, к.м.н., докторант, тел. (3843) 796237; Горин Виктор Сергеевич – д.м.н., профессор кафедры, e-mail: docgorin@mail.ru; Потехина Нина Григорьевна – врач акушер-гинеколог, заместитель главного врача по медицинской части, тел. (3843) 370563.

© СОВАЛКИН В.И., АХРАМОВИЧ А.П. – 2012
УДК 616.33:616.149-008.341.1-07-08

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИОННОЙ ГАСТРОПАТИИ

Валерий Иванович Совалкин, Анастасия Павловна Ахрамович
(Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков,
кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н., проф. В.И. Совалкин)

Резюме. В обзоре литературы рассматриваются этиологические факторы, патогенетические механизмы развития портальной гипертензионной гастропатии, существующие подходы к диагностике и лечению.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, портальная гастропатия, диагностика, лечение.

PORTAL HYPERTENSIVE GASTROPATHY: DIAGNOSIS AND TREATMENT APPROACHES

V.I. Sovalkin, A.P. Akhramovich
(Omsk State Medical Academy)

Summary. The literature review represents the current reports on etiology and pathogenesis of portal hypertensive gastropathy as well as existing diagnostic and treatment approaches.

Key words: liver cirrhosis, portal hypertension, portal gastropathy, diagnosis, treatment.

Определение понятия

Много десятилетий назад была замечена связь между циррозом печени (ЦП) и развитием патологии желудка и двенадцатиперстной кишки. В 1937 г. Н. Eppinger описал изменения в слизистой желудка и тонкой кишки при ЦП и связал их с влиянием на слизистую токсических метаболитов, поступающих из кишки. В 1946 г. D. Jahn ввел термин “гепатогенная язва”, проанализировал более 1000 протоколов аутопсий и описал четкую этиопатогенетическую зависимость между ЦП и гастродуоденальными изъязвлениями [14].

Известно, что при портальной гипертензии слизистая оболочка желудка (СОЖ) морфологически и функционально отличается от нормальной. При этом повышается ее восприимчивость к повреждающим агентам, таким как нестероидные противовоспалительные препараты, алкоголь, желчные кислоты и др., что способствует развитию коварных кровотечений. Несмотря на то, что варикозно-расширенные вены пищевода и желудка (ВРВП, ВРВЖ) – наиболее частый источник кровотечения у больных с портальной гипертензией, гастропатия может служить причиной этого осложнения в 2,5-12% случаев [2].

С одной стороны кровотечения при портальной гипертензионной гастропатии (ПГГ) могут оставаться скрытыми и приводить к тяжелой анемии с нарастанием печеночной энцефалопатии, с другой – массивными, с гепатаргией и нередко с летальным исходом [7,10,22]. Следует отметить, что диагностика таких состояний трудна в связи с малосимптомным течением, сложен и не до конца понятен их патогенез. До сих пор нет единого мнения о причинах возникновения ПГГ и ее связи с другими проявлениями ЦП со стороны верхних от-

делов пищеварительного тракта, недостаточно изучена частота выявления в СОЖ и роль *Helicobacter pylori* (НР) в механизме развития ПГГ, особенности течения ПГГ в зависимости от метода эндоскопического лечения ВРВП и ВРВЖ.

В связи с этим, ранняя диагностика и адекватный подход к терапии ПГГ являются актуальной проблемой гастроэнтерологии и во многом определяют прогноз жизни больного.

Распространенность

По данным различных авторов, частота развития гепатогенной (портальной) гастропатии у больных ЦП достигает 50-60%. Существуют данные, что изменения СОЖ, определяемые эндоскопически и микроскопически как ПГГ, присутствуют уже на стадии хронического гепатита [1]. Частота развития язвенного поражения СОЖ при ЦП колеблется от 5,5 до 24,0%, что в 2-6 раз превышает распространенность язвенной болезни среди остального населения [4,6].

Патогенез

Патогенез ПГГ сложен и до конца не изучен. Выделяют несколько ключевых механизмов, однако степень влияния и роль в каждом из них в комплексе процессов, приводящих к формированию ПГГ, обсуждается.

1. Циркуляторные изменения. Гипердинамическое состояние внутриоргана кровотока при портальной гипертензии сопровождается увеличением сердечного выброса и уменьшением периферического сосудистого сопротивления и вызывает циркуляторные нарушения практически во всех органах, включая желудочно-кишечный тракт, почки, лёгкие [3]. Одним из таких последствий является полнокровие и венозный застой

СОЖ, что приводит к гипертрофии эндотелия сосудов и делает его чувствительным к повреждающим агентам [12,30]. Основными факторами риска развития портальной гипертензии являются перестройка венозного кровотока желудка изолированной венозной гипертензией, формирование регионарного гипердинамического состояния кровообращения в верхних отделах желудка; развитие артериовенозного и венозного шунтирования, что обуславливает обеднение кровотока в СОЖ, ее ишемию и способствует возникновению ПГГ.

2. Цитокиновые взаимодействия. Важную роль в этиопатогенезе портальной гипертензии играют вазоактивные субстанции: гистамин, серотонин и его производные из группы нейрокинуринов, глюкагон, простагландины, цитокины, желчные кислоты, NO, бактериальные эндотоксины, эндотелин-1, тромбосаны, простагландин и др. [3]. Одними из главных факторов, запускающих механизм активации индуцибельной NO-синтазы, являются провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, IL-8, тумор-некротизирующий фактор- (TNF-) и др.), простагландины и бактериальные эндотоксины (липолисахариды). Повышенная продукция NO, эндотелина-1, а также сосудистого эндотелиального фактора роста индуцирует полнокровие и венозную застой с образованием тромбов, разрывом венул и внутрислизистыми кровоизлияниями, что ухудшает жизненно необходимый транспорт кислорода, питательных веществ [27]. Несмотря на то, что экспрессия индуцибельной NO-синтазы в СОЖ, инфицированной НР, у больных ЦП увеличена, роль последней в патогенезе ПГГ не доказана [28,40]. Развитие гипоксии тканей и усиление перекисного окисления липидов с образованием реактивных форм кислорода, определяет ишемический компонент в повреждении железистых клеток, при этом уменьшение вязкости слизи в результате нарушения функции мукоцитов является дополнительным фактором, снижающим резистентность СОЖ [26].

3. Системные гуморальные механизмы. Повышение желудочной секреции связано, прежде всего, со снижением инактивации гистамина и гастрин, которые являются эндогенными стимуляторами желудочной секреции. Это, в свою очередь, способствует стимуляции продукции гастрин G-клетками. Считают, что гипергастринемия имеет большее значение на ранних стадиях ЦП, когда железистые элементы СОЖ сохранены и усиленная стимуляция их эндогенным гастрином приводит к гиперсекреции и гастродуоденальным изъязвлениям. На поздних стадиях основного заболевания в патогенезе ПГГ преобладают трофические нарушения, а кислотнопептическому фактору придают меньшее значение. На этих стадиях обнаруживают атрофию пилорических желез, в том числе G-клеток [14,35]. Следует учитывать также роль холестаза в развитии гепатогенных язв у больных билиарными ЦП [14].

4. *Helicobacter pylori*. Большинство авторов не считает роль НР значимой в формировании ПГГ, при которой среда в желудке является изначально неблагоприятной для персистенции инфекции [11]. Тем не менее, в литературе широко обсуждается взаимосвязь печеночной энцефалопатии с присутствием НР, который, разлагая мочевины, приводит к повышению уровня аммиака в желудочном содержимом и, по некоторым данным, в системном кровотоке. Кроме того, наряду с цитопатическим действием на клетки СОЖ, существуют указания на прямую гепатотоксичность микроорганизма [20].

5. Ятрогения. Эндоскопическая склеротерапия ВРВП значительно увеличивает риск развития тяжелой ПГГ. Е. Eleftheriadis и соавт. (1990) сообщили, что почти у всех больных со слабо выраженной ПГГ после начала лечения изменения слизистой оболочки прогрессировали, хотя варикозы при этом были облитерированы [21,38]. Это, вероятно, связано с устранением важного пути коллатерального кровотока и усугублением венозного застоя СОЖ. Определенное значение имеет также ulcerогенное влияние глюкокортикоидов (если боль-

ной их принимает), которые снижают секрецию желудочной слизи. Высокую частоту кровотечений можно объяснить снижением синтеза факторов свертывания у больных ЦП, тромбоцитопенией при наличии гиперспленизма [10,15,23].

Эндоскопическая характеристика

Существует несколько вариантов классификаций ПГГ. Наиболее простая из них (Т.Т. McCormack и соавт., 1985) предполагает две степени поражения СОЖ.

При ПГГ легкой степени эндоскопически выявляются: мозаичный рисунок СОЖ, мелкие розовые пятна или скарлатиноподобная сыпь; покраснение слизистой оболочки преимущественно на поверхности складок в виде полос; зоны возвышающейся отечной слизистой оболочки красного цвета, разделенные тонкой белой сетью [37].

При тяжелой ПГГ – в дополнение к мозаичному рисунку появляются диффузные темно-красные пятна, подслизистые геморрагии [39].

Эта классификация удобна для прогнозирования вероятности развития кровотечения. Так, при легкой степени ПГГ риск кровотечения составляет 3,5-31%, при тяжелой – 38-62%. Легкая ПГГ выявляется в 49%, а тяжелая – в 14% случаев портальной гипертензии [27,35].

Существуют два более сложных варианта классификации.

Для диагностики ПГГ в 1988 г. принята классификация Северного Итальянского Эндоскопического Клуба (North Italian Endoscopic Club – NIEC) [12,34]. Это макроскопическая классификация, максимально полно позволяющая определить степень тяжести поражения. При этом отмечают наличие следующих элементов:

- скарлатиноподобный рисунок – мелкие красные плоские пятна диаметром менее 1 мм;
- мозаичный рисунок – наличие небольшого размера многоугольных полей с белесовато-желтым подрытым краем; мозаичность определяется как незначительная – когда желудочные ямки имеют однородно-розовый цвет, как умеренная – когда центральная часть ямок красного цвета, как выраженная – когда желудочные ямки однородно-красного цвета;
- вишнево-красные пятна – красные, округлые поражения диаметром более 2 мм, выступающие в просвет желудка, которые нередко сливаются между собой, контактно или спонтанно кровоточат;
- черно-коричневые пятна – неправильной формы плоские пятна черного или коричневого цвета, не расправляющиеся при инсuffляции желудка воздухом (вызваны внутрислизистыми кровоизлияниями, импрегнацией гематином субэпителиального слоя).

Первые два варианта изменений считают более легкими, последние два – более тяжелыми. Максимальные изменения обычно обнаруживают в теле желудка, хотя возможно их наличие в любом отделе органа.

Таблица 1
Индекс NIEC. Индекс NIEC вычисляется как сумма баллов у конкретного больного

Показатели	Группы	Баллы
Класс по Чайльд-Пью	A	6,5
	B	13,0
	C	19,5
Размер варикозных узлов	мелкие	8,7
	средние	13,0
	большие	17,4
"Красные пятна"	отсутствуют	3,2
	несколько	6,4
	умеренное количество	9,6
	значительное количество	12,8

Существует расчётный индекс NIEC (1988), с помощью которого оценивают риск развития в течение года кровотечения из ВРВП у конкретного больного ЦП (табл. 1,2) [34].

В свою очередь, К. Тапоуе и соавт. (1992) классици-

Риск развития кровотечения из ВРВП

Группа риска	1	2	3	4	5	6
Индекс НИЕС	<20	20-25	25-30	30-35	35-40	>40
% кровотечений в течение года	1,6	11,0	14,8	23,3	37,8	68,9

цировали ПГГ по трём степеням тяжести: 1-я – небольшое покраснение слизистой оболочки имеет «застойный», но не мозаичный вид; 2-я – выраженное покраснение с участками возвышающейся отёчной слизистой оболочки, разделёнными тонкой белой сетью, или изменения по типу мозаики; 3-я – точечные геморрагии на фоне макроскопических находок, характерных для 2 степени [33,38].

Морфологическая картина

При морфологическом исследовании СОЖ у больных ЦП на начальных стадиях развития портальной гипертензии преобладают процессы активного воспаления, ассоциированные с наличием НР в СОЖ. С другой стороны, отдельные авторы подчеркивают уникальность изменений СОЖ при портальной гипертензии, так как при гистологическом исследовании лимфоплазмочитарная инфильтрация в собственной пластинке встречается редко, а дилатация вен подслизистого слоя и эктазия капилляров и венул слизистой оболочки являются характерными признаками [1].

При прогрессировании портальной гипертензии ведущим признаком является патология сосудов, а именно увеличение подслизистых артериовенозных соединений под мышечной пластинкой СОЖ, расширение капилляров и вен, утолщение стенок подслизистых артериол, распространенный подслизистый отек, что ведет за собой дистрофические и атрофические изменения СОЖ и сопровождается снижением частоты выявления НР, что может быть обусловлено уменьшением количества эпителиальных клеток и рецепторов для адгезии НР на достаточно обширной поверхности СОЖ. Инфицированность НР при этом уже не оказывает заметного влияния на характер морфологических изменений в СОЖ. Степень нейтрофильной или мононуклеарной инфильтрации у НР-позитивных больных этой группы увеличивается не столь значительно, а в слизистой оболочке тела желудка активность воспалительных проявлений даже снижается [17]. При ультразвуковом исследовании СОЖ обнаруживают выход эритроцитов через поврежденные участки эндотелия в интраэпителиальное пространство. Подобные изменения на данной стадии, безусловно, отличаются от морфологических признаков гастрита. Однако в проведенных исследованиях не удалось выявить корреляции между дилатацией сосудов, воспалительной инфильтрацией СОЖ и тяжестью ПГГ [1,27,40]. С другой стороны, существуют данные Р.А. McCormic с соавт. (1991), обнаружившими более редкую встречаемость НР у больных с ПГГ, а также с данными N. Bhargava и соавт. (1994), не выявивших нарастания воспалительного процесса при наличии НР [20,28].

Диагностика

Клиника гепатогенных гастропатий и язв характеризуется торпидным течением, малосимптомностью, резистентностью к терапии, высокой частотой осложнений, атипизмом проявлений. Симптомы гастропатии сходны с клиникой хронического гастрита, функциональной диспепсии: ноющие малоинтенсивные боли в эпигастрии, возникающие после еды или натощак; диспептические проявления, связанные со вторичными нарушениями моторики желудка и двенадцатиперстной кишки (чувство тяжести в эпигастрии, быстрое насыщение, отрыжка и др.) [16]. Больные не придают им значения, поэтому необходим специальный, прицельный опрос в этом отношении. Лишь в очень редких случаях гепатогенные гастропатии и язвы протекают совершенно бессимптомно. При пальпации определяется разлитая болезненность в эпигастрии. При развитии кровотечения их трактуют как кровотечения из ВРВП

Таблица 2

или ВРВЖ, но не как язвенные. Возможно одновременное развитие кровотечения из ВРВП и язвы желудка [12,14,23].

Диагностика гепатогенных гастропатий и язв преимущественно эндоскопическая. При эндоскопии наряду с вышеописанными классифицируемыми изменениями

СОЖ, можно выявить также переполненные ВРВЖ в кардиальном отделе, которые могут имитировать его полипоз. Эндоскопическая картина у больных с эрозиями и язвами характеризуется отечностью слизистой, ее бледностью, подчеркнутостью артериального рисунка и расширением вен [14]. При развитии кровотечения у больных ЦП эндоскопия нередко затруднительна из-за риска травматизации ВРВП и ВРВЖ. Гистологически определяются эктазия поверхностных сосудов, атрофия СОЖ. Такие изменения приводят к повторным небольшим кровотечениям и хронической анемии [22]. При рентгенологическом исследовании следует помнить о возможности деформации стенок желудка и двенадцатиперстной кишки вследствие давления увеличенными печенью и селезенкой, расширенными и извитыми венозными коллатеральными (сформировавшимися спонтанно или вследствие оперативного наложения портоскавального анастомоза) [14,21].

Обсуждение патогенетических взаимодействий

Портальная гемодинамика. Литературные публикации свидетельствуют об отсутствии достоверной связи между стадией компенсации портальной гипертензии и вероятностью возникновения ПГГ [23,34]. По данным ультразвуковой доплерографии, особенностью портальной гемодинамики при ПГГ является ток крови по воротной вене в направлении печени. При этом тяжелая степень ПГГ выявляется при направлении кровотока в сторону селезеночной вены. В других исследованиях отмечена прямая зависимость между тяжестью ПГГ и величиной портопечёночного градиента давления (который является индикатором степени тяжести портальной гипертензии), а также индексом портального полнокровия (отношение площади поперечного сечения воротной вены к средней скорости кровотока в ней) [18,29].

Степень дисфункции печени (по Чайлду-Пью). При оценке частоты выявления ПГГ в зависимости от стадии компенсации ЦП оказалось, что литературные данные, посвященные зависимости ПГГ от стадии компенсации ЦП, противоречивы. Так, в ряде отечественных и зарубежных публикаций указывается на более частое выявление ПГГ у больных с декомпенсированным ЦП [1,22,25,41]. Однако имеются и другие данные, которые не подтверждают наличия вышеуказанной зависимости [29].

ВРВП. В литературе представлены противоречивые сведения о распространенности сочетания ПГГ с ВРВП и ВРВЖ. По мнению ряда исследователей, частота ПГГ тесно коррелирует с наличием и степенью пищеводных и желудочных варикозов [22]. Более того, наличие ПГГ является предиктором будущего кровотечения из пищеводных варикозов. С другой стороны, существуют данные, что облитерация пищеводных варикозов может увеличивать частоту ПГГ [10,38]. Отмечено, что при наличии ВРВП любой степени частота обнаружения ПГГ возрастала [13,21].

Печёночная энцефалопатия. По результатам исследований по портальной гипертензии, представленных на Третьей согласительной конференции в Бавено (2001), не подтверждена зависимость ПГГ от клинических проявлений, в том числе наличия и выраженности печеночной энцефалопатии [36]. Существуют указания, что печёночная энцефалопатия значительно реже выявлялась у больных ЦП с наличием ПГГ [41]. Механизмы, лежащие в основе этого феномена, требуют уточнения и дальнейшего изучения.

Терапия

Лечение ПГГ и её осложнений преимущественно

консервативное. Основой консервативного лечения гепатогенных гастропатий и язв являются антисекреторные средства. Многие исследователи отмечают повышение рН и снижение продукции соляной кислоты у больных, имеющих ПГГ. Этому, очевидно, способствуют гипоксия, атрофические процессы в СОЖ, снижение выработки защитной слизи. Гипохлоргидрия выявляется приблизительно у 2/3 больных с ПГГ, у которых уровень базального гастрина в сыворотке крови, как правило, повышен [35]. При этом у 45% больных выявляются признаки умеренной атрофии [11,30]. Важным моментом в терапии этих состояний является применение препаратов, снижающих желудочную секрецию, особенно на фоне приема медикаментов, способствующих ее повышению. Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов у этих больных практически не эффективны. Наиболее эффективными и безопасными в отношении гепатотоксического влияния являются ингибиторы протонной помпы. Кроме того, назначают магнийсодержащие антациды. Возможно, на регуляцию кислотной продукции при ЦП влияет сниженное содержание простагландинов в гастродуоденальной слизистой, поэтому в ряде случаев эффективен мизопростол (синтетический аналог простагландина E₁). При необходимости лечение дополняют спазмолитиками или прокинетиками [14]. При выявлении НР необходимо провести эрадикационную терапию с исключением гепатотоксичных антибиотиков.

Неселективные β-адреноблокаторы широко применяются для профилактики кровотечений из ВРВП. В настоящее время их влияние на гемодинамику у больных ЦП хорошо изучено. Так блокада β-адренорецепторов посредством пропранолола приводит к вазоконстрикции в спланхическом артериальном ложе, что в частности способствует уменьшению кровотока СОЖ [19]. В связи с чем, неселективные β-адреноблокаторы являются препаратами выбора в терапии ПГГ [12,31]. Кроме того, существует опыт применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у больных с ПГГ, однако широкого распространения в терапии данной группа препаратов не получила [9].

Опыт трансюгулярного внутрипеченочного пор-

тосистемного шунтирования (TIPS) для лечения ПГГ небольшой. В некоторых статьях сообщается об эффективности данного метода у больных с продолжающимся желудочным кровотечением при неэффективности консервативных мероприятий [32]. Несмотря на то, что транскатетерная эмболизация селезеночной артерии уменьшает как портальное давление, так и кровоток СОЖ, широкого применения при ПГГ она не получила [3].

При острых кровотечениях наибольшую эффективность за счёт снижения полнокровия СОЖ показал октреотид – синтетический аналог гормона соматостатина [5]. В физиологических условиях гормон поджелудочной железы глюкагон оказывает сосудорасширяющее действие, а при ЦП избирательно индуцирует спланхическую вазодилатацию. Соматостатин, ингибируя его влияние, способен увеличивать сопротивление сосудов внутренних органов, редуцировать портальное давление и портокаллатеральный (азигальный) кровоток с умеренным уменьшением печеночной перфузии [24].

Для профилактики развития печеночной комы вследствие поступления крови в кишечник необходимо назначить лактулозу.

Сложным является вопрос о продолжении терапии кортикостероидами у тех больных, которые длительно их принимали. Резкая отмена препарата может привести к повышению активности воспалительно-некротического процесса в печени и еще большей декомпенсации ЦП. Вероятно, оптимальным решением является снижение дозы кортикостероидов до минимально поддерживающих доз (7,5-10,0 мг преднизолона в сутки) [12].

Прогноз

Неблагоприятный прогноз при ПГГ связан, прежде всего, с геморрагическими проявлениями на СОЖ. Летальность при кровотечениях, обусловленных эрозивно-язвенным поражением СОЖ у больных с портальной гипертензией, превышает 80%, а при перфорации – еще выше, что обусловлено, прежде всего, развитием гепатаргии [6,8,20,33,40]. Это обуславливает постоянный интерес к изучению этой «трудной проблемы» современной гастроэнтерологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буткевич Е.И., Снапковский Н.И. Портальная гастропатия у больных циррозом печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2003. – Т. 13. №1. – С.17.
2. Гарбузенко Д.В. Гастропатия, ассоциированная с портальной гипертензией // Рос. мед. журн. – 2004. – №4. – С.44-45.
3. Гарбузенко Д.В. Патогенез портальной гипертензии при циррозе печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – №5. – С.23-28.
4. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Загоренко Ю.А. Гепатогенные гастропатии и гепатогенные язвы: старая история, которая остается вечно новой // Искусство лечения. – 2005. – №3. – С.12-17.
5. Затевахин И.И., Щеголев А.А., Аль-Сабунчи О.А., Мизиано С.А. Возможности использования октреотида у больных синдромом портальной гипертензии и кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода // Тезисы докладов 7 конгресса «Человек и лекарство». – М., 2000. – С.16.
6. Калинин А.В. Симптоматические гастродуоденальные язвы и язвенная болезнь // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2004. – Т. 14. №3. – С.22-31.
7. Калягин А.Н., Рожанский А.А. Осложнения циррозов печени и прогноз при них // Актуальные вопросы интенсивной терапии. – Иркутск, 2003. – №2(13). – С.52-54.
8. Катаев С.С., Шифрин О.С., Голованова О.Ю. Гепатогенная язва (некоторые стороны патогенеза) // Клиническая медицина. – 1989. – №6. – С.32-36.
9. Кислый Н.Д., Пономарев В.Г., Малик М.А. и др. Ингибиторы АПФ у больных с портальной гастропатией // Клиническая фармакология и фармакотерапия. – 1997. – №2. – С.42-43.
10. Краснова М.В., Цуканов В.В. Гастродуоденальные кровотечения у больных циррозами печени различной этиологии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – Т. 16. №5. Прил. № 28. – С.80.
11. Лазебник Л.Б., Хомерики С.Г., Обуховский Б.И., Яковенко Э.П. Гастропатия и роль Н. рурги в развитии изменений слизистой оболочки желудка у больных с портальной гипертензией // Гастроэнтерология. – 2005. – №1-2. – С.73.
12. Лапшин А.В., Павлов Ч.С. Желудочно-кишечные кровотечения у больных циррозом печени // Лечение циррозов печени: Метод. рекомендации / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М., 2003. – С.40-48.
13. Обуховский Б.И., Оприщенко И.В., Яковенко А.В. и др. Дифференциальная диагностика кровотечений из верхних и нижних отделов пищеварительного тракта // Актуальные вопросы клинической медицины. – М., 2005. – С.116-120.
14. Пономарев А.А., Куликов Е.П. Необычные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. – Рязань: Узорочье, 2003. – 343 с.
15. Степанов Ю.М., Кононов И.И. Основные причины кровотечений при заболеваниях печени // Здоров'я України. – 2007. – №7/1. – С.33-35.
16. Супорник Г.В., Кочетков С.Г. Особенности гастродуоденальной патологии у больных хроническими диффузными заболеваниями печени // Вестник СамГУ. Естественнонаучная серия. – 2007. – №2 (52). – С.277-284.
17. Хомерики С.Г., Мельникова С.В., Обуховский Б.И. и др. Клинико-морфологические проявления гастропатии у больных с портальной гипертензией // Гепатология. – 2005. – №1. – С.8-15.
18. Яковенко Э.П., Обуховский Б.И., Мардарьева С.В., Яковенко Э.П. Портальный кровоток у больных с циррозом печени (клинико-лабораторные и инструментальные корре-

- ляции // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2004. – Т. 15. №1. Прил. №24. – С.33.
19. *Bellis L., Nicodemo S., Galossi A., et al.* Hepatic venous pressure gradient does not correlate with the presence and the severity of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis // *J. Gastrointest. Liver dis.* – 2007. – Vol. 16. №3. – P.273-277.
 20. *Bhargava N., Venkateswaran S., Ramakrishna B.S., et al.* Colonization by *Helicobacter Pylori* and its relationship to histological changes in the gastric mucosa in portal hypertension // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1994. – Vol. 9. №5. – P.507-511.
 21. *Bhasin D.K., Malhi N.J.* Variceal bleeding and portal hypertension: much to learn, much to explore // *Endoscopy.* – 2002. – Vol. 34. – P.119-128.
 22. *Burak K.W., Lee S.S., Beck P.L.* Portal hypertensive gastropathy and GAVE syndrome // *Gut.* – 2001. – Vol. 49. – P.866-872.
 23. *Comar K.M., Sanyal A.J.* Portal hypertensive bleeding // *Gastroenterol. Clin. N. Am.* – 2003. – Vol. 2. – P.1079-1105.
 24. *Escorell A., Bandi J.C., Andreu V., et al.* Desensitization to the effects of intravenous octreotide in cirrhotic patients with portal hypertension // *Gastroenterology.* – 2001. – Vol. 120. – P.161-169.
 25. *Gostout C.J.* Portal hypertensive gastropathy: much ado about nothing? // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95. №3. – P.2682-2684.
 26. *Iwao T., Toyonaga A., Ikegami M., et al.* Gastric mucus generation in cirrhotic patients with portal hypertension. Effects of tetraprnylaceton // *Dig. Dis. Sci.* – 1996. – Vol. 41. №9. – P.1727-1732.
 27. *McCormack T.T., Sims J., Eyre-Brook I., et al.* Gastric lesions in portal hypertension: Inflammatory gastritis or congestive gastropathy // *Gut.* – 1985. – Vol. 26. – P.1226-1232.
 28. *McCormick P.A., Sunkey E.A., Cardin F., et al.* Congestive gastropathy and *Helicobacter pylori*: an endoscopic and morphometric study // *Gut.* – 1991. – Vol. 32. №4. – P.256-260.
 29. *Mercel C., Schipilliti M.* Portal hypertension and portal hypertensive gastropathy in liver cirrhosis: a hemodynamic study // *Dig. Liver Dis.* – 2003. – Vol. 35. №4. – P.269-274.
 30. *Ohta M., Yamaguchi S., Gotoh N., Tomikawa M.* Pathogenesis of portal hypertensive gastropathy: a clinical and experimental review // *Surgery.* – 2002. – Vol. 131. Suppl. 1. – P.165-170.
 31. *Perez-Ayuso R.M., Pique J.M., Bosch J., et al.* Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis // *Lancet.* – 1991. – Vol. 337. – P.1431-1434.
 32. *Peron J.M., Rousseau H., Vinel J.P., et al.* Long term follow up study of transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS) // *Hepatology.* – 1993. – Vol. 18. – P.102A.
 33. *Pique J.M.* Portal hypertension gastropathy // *Baillieres Clin. Gastroenterology.* – 1997. – Vol. 11. – P.257-270.
 34. *Primignani M., Carpinelli L., Preatoni P., et al.* Natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. The New Italian Endoscopic Club for the study and treatment of esophageal varices (NIEC) // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 119. – P.181-187.
 35. *Quintero E., Pique J.M., Bombi J.A., et al.* Gastric antral vascular ectasias causing bleeding in cirrhosis. A distinct entity associated with hypergastrinemia and low serum levels of pepsinogen I // *Gastroenterology.* – 1987. – Vol. 3. – P.1054-1061.
 36. *Sarin S.K., Primignani M., Agarwal Sh.R.* Gastric Varices // Portal hypertension III: proceedings of the third international consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies / Ed. by R. Franchis. – Oxford, 2001. – P.76-94.
 37. *Stewart C.A., Sanyal A.J.* Grading portal gastropathy: validation of a gastropathy scoring system // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95. – P.2888-2893.
 38. *Tanoue K., Hashizume M., Wada H., et al.* Effects of endoscopic injection sclerotherapy on portal hypertensive gastropathy: a prospective study // *Gastrointest. Endosc.* – 1992. – Vol. 8. – P.582-585.
 39. *Toyonaga A., Iwao T.J.* Portal-hypertensive gastropathy // *Gastroenterol. Hepatol.* – 1998. – Vol. 13. – P.865-877.
 40. *Tsai C.J.* *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer disease in cirrhosis // *Dig. Dis. Sci.* – 1998. – Vol. 43. №6. – P.1219-1225.
 41. *Wei-Dong Pan, Rui-Yun Xun, You-Ming Chen.* Correlations of portal hypertensive gastropathy of hepatitis B cirrhosis with other factors // *Hepatobiliary Pancreatic Dis. Int.* – 2002. – Vol. 1. №4. – P.527-531.

Информация об авторах: Совалкин Валерий Иванович – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор;
Ахрамович Анастасия Павловна – аспирант, 644043, Омск, ул. Ленина, 12, оф. 233; тел. (3812) 230414;
e-mail: ana_ahr@mail.ru

© МАЛОВА И.О., КУЗНЕЦОВА Ю.А. – 2012
УДК 616.992.282: [616.34 + 616.15]

СОЧЕТАНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО УРОГЕНИТАЛЬНОГО КАНДИДОЗА И КАНДИДОЗА КИШЕЧНИКА

Ирина Олеговна Малова, Юлия Александровна Кузнецова
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра дерматовенерологии ФПК и ППС, зав. – д.м.н., проф. И.О. Малова)

Резюме. В статье рассматриваются основные аспекты этиологии, патогенеза, клиники хронического кандидоза уrogenитального тракта и кандидоза кишечника, а также их возможная взаимосвязь.

Ключевые слова: вульвовагинальный кандидоз, хронический рецидивирующий кандидоз уrogenитального тракта, кандидоз кишечника, кандидозный дисбиоз кишечника.

THE COMBINATION OF CHRONIC RECURRENT UROGENITAL CANDIDIASIS AND INTESTINAL CANDIDIASIS

I.O. Malova, I.A. Kuznetsova
(Irkutsk State Medical University)

Summary. In the paper the main aspects of the etiology, pathogenesis, clinical picture of chronic candidiasis of the urogenital tract and intestinal candidosis, as well as their possible interdependence are considered.

Key words: vulvovaginal candidiasis, chronic recurrent candidiasis of urogenital tract, intestinal candidiasis, candidal intestinal dysbiosis.

В настоящее время продолжается рост выявляемости заболеваний, ассоциированных с микроорганизмами, входящими в состав условно-патогенной микро-

флоры. Одним из таких заболеваний является уrogenитальный кандидоз (УГК), который стойко сохраняет за собой третье место среди всех инфекций влагалища,

уступая трихомонозу и бактериальному вагинозу, по данным официальной заболеваемости [8]. В структуре всех инфекционных вульвовагинатов на долю УГК приходится 24-45% [16,22,26].

По данным отечественных и зарубежных авторов, от 70 до 80% женщин репродуктивного возраста в течение жизни отмечают хотя бы один эпизод вульвовагинального кандидоза (ВВК) [20,38]. Причем к 25 годам диагноз «вульвовагинальный кандидоз» выставляется более чем половине женщин, а к периоду перименопаузы ВВК в анамнезе имеют 75% женщин [13,50]. У 50% женщин отмечаются повторные эпизоды заболевания, которые могут появиться в интервале от нескольких дней до 3 месяцев после успешного излечения ВВК [3,29]. От 10 до 20% женщин являются бессимптомными носителями возбудителя ВВК [14,37].

Актуальность проблемы УГК сегодня объясняется высокой распространенностью и склонностью к хронизации патологического процесса, к развитию хронического рецидивирующего урогенитального кандидоза (ХРУГК), имеющему большое значение в дерматовенерологической, акушерской, гинекологической и неонатологической практике.

УГК ассоциируется с угрозой прерывания беременности, самопроизвольными выкидышами, преждевременными родами, хориоамнионитами, плацентитами, несвоевременным излитием околоплодных вод, рождением детей с низкой массой тела, хронической гипоксией и признаками внутриутробной инфекции, а также развитием воспалительных осложнений в послеродовом периоде [10].

На долю внутриутробного инфицирования плода грибами рода *Candida* приходится 30%; этот процесс может реализоваться двумя путями: антенатально и интранатально. Инфицирование в интранатальном периоде регистрируется чаще и составляет около 90% от общей доли неонатального кандидоза (НК) [5]. Клинически НК характеризуется локализованным (дерматит, конъюнктивит, стоматит, глоссит, ринит, пневмония) и генерализованным (миокардит, эндокардит, пиелонефрит, энтероколит энцефалит, дерматит и т.д.) воспалением. Грибы рода *Candida* играют ведущую роль в развитии катетеризационного сепсиса у новорожденных [31].

УГК чаще всего проявляется в виде вульвита, вульвовагинита. Также в последнее время регистрируются: кандидозный цервицит, кольпит, бартолинит, уретрит, кандидозное поражение кожи перианальной области и паховых складок [7,30,38]. По современным данным, ХРУГК часто выявляется у женщин с дистрофическими заболеваниями вульвы (крауроз, лейкоплакия, склероатрофический лихен) [27]. При культуральном исследовании влагалищных и цервикальных выделений у женщин с патологией шейки матки, сопровождающихся вульвовагинитами, чаще всего выявляются возбудители условно-патогенной флоры, при этом на долю кандидозной инфекции приходится 63,3% [21].

В последнее время все чаще стал регистрироваться инвазивный кандидоз, возбудителями которого у 70-85% пациентов являются *C. albicans* и *Aspergillus sp.* Как правило, такая форма регистрируется у пациенток с гематологическими заболеваниями, перенесших операции по трансплантации сердца, легких, абдоминальные хирургические вмешательства, в палатах реанимации и интенсивной терапии. Необходимо отметить, что нередкой кандидоз является маркером ВИЧ-инфекции [2,24].

Грибы рода *Candida* могут вызывать микогенную сенсибилизацию и аллергические реакции, которые могут протекать по любому из 4 типов аллергических реакций. При ХРУГК гиперчувствительность немедленного типа к аллергену *C. albicans* выявляется у 28,9% женщин [11].

Кроме того, проявления ХРУГК существенно снижают качество жизни женщин, нарушая благополучие в целом и семейной жизни, нередко доставляя физический и психологический дискомфорт [18].

УГК, как правило, развивается у женщин репродуктивного возраста. Однако УГК все чаще стал регистрироваться у девочек в подростковом возрасте [39]. По данным А.В. Рутинской, этиологическим фактором в развитии ВВК у девочек в «нейтральном» и препубертатном периодах являются грибы рода *Candida spp.*, на долю которых приходится около 35% [28]. Реже всего УГК выявляется у женщин в периодах пери- и постменопаузы [14].

Возбудителем УГК являются дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Это условно-патогенные микроорганизмы, в качестве сапрофитов входят в состав резидентной флоры здоровых людей. В норме их можно обнаружить в воде, почве, на коже человека, в том числе вокруг естественных отверстий, на слизистых, контактирующих с внешней средой [35,36].

Род *Candida* насчитывает около 196 видов. *C. albicans* – главный и наиболее известный возбудитель УГК.

В развитии УГК кандидоза различают следующие этапы:

- прикрепление (адгезия) грибов к слизистой оболочке с ее колонизацией;
- внедрение (инвазия) в эпителий;
- преодоление эпителиального барьера слизистой оболочки;
- попадание в соединительную ткань собственной пластинки;
- преодоление тканевых и клеточных защитных механизмов;
- проникновение в сосуды и гематогенная диссеминация с поражением органов и систем [24,52,53,58].

Выделяют три клинических формы УГК: кандидоносительство, острый УГК, хронический УГК.

Кандидоносительство и острый УГК представляют собой неинвазивное поражение, при этом инфекционный процесс чаще всего локализуется в поверхностных слоях эпителия, глубокое проникновение контролируется динамическим равновесием между грибами и макроорганизмом. При изменении в системе резистентности макроорганизма может произойти рост грибов с образованием псевдомицелия, что может привести к стойкой колонизации и хроническому течению воспалительного процесса [55,60].

В этиологической структуре ХРУГК за последние 10 лет отмечается тенденция к увеличению *non-albicans* видов, на долю которых приходится 10-17% [2,54]. Среди *non-albicans* видов наиболее часто встречаются *C.glabrata*, *C.tropicalis*, *C.parapsilosis*, *C.krusei*, реже – *C.guilliermondii*, *C.kefyr*. и др. [19,26].

В последнее время возрос интерес к хронической форме УГК в связи с развивающимися осложнениями и значительной трудностью терапии.

Хронический УГК характеризуется длительностью заболевания более двух месяцев, при этом выделяют две формы течения процесса:

- рецидивирующая, при которой наблюдается 4 и более обострения в год;
- персистирующая, при которой симптомы заболевания сохраняются постоянно, немного уменьшаясь после лечения [59].

Факторы риска, способствующие стойкой хронизации процесса, можно разделить на группы:

- физиологические – беременность [10,15];
- механические – внутриматочная спираль (особенно длительное ношение), первый половой контакт, тесная синтетическая одежда, несоблюдение гигиенических условий, жаркий климат [4,23,25];
- эндокринные – сахарный диабет, патология щитовидной железы, протекающая с ее гипофункцией [17,18];
- ятрогенные – длительный и бесконтрольный прием антибиотиков [46], прием кортикостероидов, иммуносупрессоров, оральных контрацептивов [42];
- состояния, связанные с иммунодефицитом – в частности, инфекции, передаваемые половым путем,

которые часто сопутствуют ВВК, ВИЧ-инфекция [49].

Зачастую установить какую-либо одну причину ХРУГК не удается, и в большинстве случаев у одной больной выявляется несколько предрасполагающих факторов, способствующих хронизации воспалительного процесса.

Женщины с ХРУГК предъявляют жалобы на умеренный зуд, который может усиливаться перед менструацией и стихать в период менструации, иногда зуд может беспокоить и после окончания очередной менструации [25,34]. Зуд может усиливаться после физической нагрузки, тепловых процедур, при использовании синтетического белья и прокладок на каждый день. Также женщины могут беспокоить незначительное жжение, ощущение дискомфорта и болезненности в области наружных половых органов, большее количество женщин отмечают диспареунию [10,13]. Жалобы на умеренные выделения из влагалища характерны для большинства пациенток.

Объективно отмечается застойная гиперемия, умеренная инфильтрация слизистой оболочки вульвы и влагалища. Нередко можно увидеть атрофию слизистой, линейные трещины, лихенификацию. Может быть выражена сухость наружных больших и малых половых губ. В складках между большими и малыми половыми губами часто отмечается налет желтовато-белого цвета, кремообразной консистенции. У некоторых пациенток на коже наружных половых органов имеются единичные папулы, эрозии. В воспалительный процесс может вовлекаться кожа паховых и перианальных складок, внутренней поверхности бедер. Выделения при ХРУГК желтовато-белого цвета, умеренные или скудные, сметано- или сливкообразного характера.

В настоящее время рассматриваются две теории патогенеза ХРУГК:

1. Рецидивы ХРУГК связаны с реинфекцией влагалища.

2. Рецидивы ХРУГК связаны с неполной элиминацией возбудителя со слизистой оболочки при лечении антимикотическими препаратами, которые приводят лишь к уменьшению количества грибов рода *Candida*.

Реинфекция влагалища грибами рода *Candida* возможна из эндометрия и кишечника. По ранее проведенным исследованиям, установлено, что эндометрий не может быть источником грибов рода *Candida* для слизистой влагалища [25].

Анализ доступной отечественной и зарубежной литературы показал, что мнения авторов по вопросу о реинфекции слизистой УГТ из кишечника грибами рода *Candida* при ХРУГК расходятся.

С одной стороны, имеются данные, что при ХРУГК постоянным резервуаром грибов и источником реинфекции влагалища служит желудочно-кишечный тракт, так как грибы рода *Candida*, высеваемые из влагалища, почти всегда обнаруживаются в фекалиях, причем у большинства пациенток и влагалищные, и интестинальные штаммы идентичны [6]. По данным В.Л. Тютюнник и соавт. [38], при лечении ХРУГК обязательным является назначение системных антимикотических препаратов, действующих прежде всего на кишечник, поскольку основной очаг грибов находится именно там. По сведениям Т.Н. Лебедевой, у половины женщин с ХРУГК отмечается высокая контаминация *Candida spp.* желудочно-кишечного тракта [11].

С другой стороны, у женщин с ХРУГК грибы рода *Candida* выявляются и в кишечнике, но при одновременной санации урогенитального тракта и кишечника у большинства пациенток уменьшить частоту рецидивов не удается [57]. В результате исследований J.D. Sobel и соавт. установлено, что не у всех пациенток с ХРУГК в кишечнике имеются грибы, а если они и выявляются, то не всегда идентичны таковым из урогенитального тракта [56].

Наиболее часто ХРУГК ассоциируется с дисбиозом кишечника с повышенным содержанием грибов рода

Candida. Кандидозный дисбиоз кишечника (КДК) – это поражение его слизистой оболочки дрожжеподобными грибами рода *Candida*. На долю кандидозного дисбиоза приходится около 31% от всех дисбиозов кишечника [45].

Грибы рода *Candida* в кишечнике являются представителями условно-патогенной микрофлоры, и их доля в микробной популяции ничтожно мала и не превышает 10^4 КОЕ/г фекалий. Избыточный рост колоний регулируется звеньями неспецифического иммунитета – мононуклеарными фагоцитами (моноциты) и нейтрофильными лейкоцитами. Ограничивает рост грибов рода *Candida* адекватный баланс десквамации и регенерации эпителиоцитов, мукополисахариды слизи. Нормальная микрофлора вырабатывает вещества с антибактериальной активностью (бактериоцины и короткоцепочечные жирные кислоты), которые предотвращают внедрение патогенных микроорганизмов и избыточный рост условно-патогенной флоры. При нарушении регуляции количества колоний грибов рода *Candida* развивается КДК [44,47].

По механизму развития КДК различают:

– инвазивный кандидоз кишечника, который связан с трансформацией грибов в псевдомицелий, при этом происходит внедрение грибов в слизистую оболочку;

– неинвазивный кандидоз кишечника, который не связан с трансформацией грибов в псевдомицелий, при этом не происходит внедрение грибов в слизистую; в основе воспалительного процесса лежит действие метаболитов грибов, всасывающихся в кишечнике при избыточном росте последних [45].

Этапы развития КК соответствуют таковым при УГК.

К факторам риска, ведущим к развитию КДК, относят: физиологические и врожденные иммунодефициты, онкологические заболевания, аутоиммунные и аллергические заболевания, детский и старческий возраст, трансплантация органов, эндокринопатии, длительный прием гормональных и антибактериальных препаратов. Дисбиоз всегда вторичен и не является самостоятельным заболеванием [1,9,43,44,47].

Диагноз КДК устанавливается при наличии трех критериев:

1. Рост *Candida spp.* Свыше 1000 КОЕ/г при посеве кала.

2. Лабораторно подтвержденный дефицит облигатной микрофлоры кишечника (КОЕ/г кала ниже 10^8).

3. Симптомы раздражения кишечника, особенно возникающие после терапии антибактериальными средствами [41].

Выделяют три клинических варианта проявления роста грибов рода *Candida* в кишечнике:

1. Кандидоносительство (неинвазивный процесс).

2. Избыточный рост *Candida spp.* в кишечнике (неинвазивный процесс).

3. Кандидозный колит (инвазивный процесс) [45].

В практической деятельности врача чаще всего встречается второй вариант. Характерных клинических симптомов при КДК нет. Как правило, состояние больных остается удовлетворительным. Беспокоят умеренный абдоминальный дискомфорт, флатуленция, метеоризм, изменение в консистенции и частоте стула: чаще он кашицеобразный, до 2-3 раз в сутки; обострения аллергических и псевдоаллергических заболеваний с клиническими проявлениями на коже [40,48]. Некоторые больные с КДК предъявляют жалобы на зуд и жжение перианальной области. При осмотре наблюдаются все проявления перианального дерматита: гиперемия и мацерация с четкими границами, также может отмечаться шелушение, линейные трещины и эрозии.

В последние годы рассматривается гипотеза о том, что КДК, особенно длительно текущий, является, возможно, этиологическим фактором синдрома хронической усталости (СХУ), так как жалобы, предъявляемые больными с КДК и с СХУ, одинаковы [12].

Таким образом, анализ доступной литературы показал, что между хроническим рецидивирующим кандидозом урогенитального тракта и кандидозом кишечника существует определённая связь:

- возбудителем при обоих заболеваниях являются грибы рода *Candida spp.*,
- факторы, предрасполагающие к развитию заболеваний, практически одинаковы,
- в патогенезе заболеваний выделяют одинаковые этапы развития,

ЛИТЕРАТУРА

1. Авалуева Е.Б., Шевяков М.А., Успенский Ю.П. и др. Кандидозный дисбиоз у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и адгезивные свойства CANDIDA SPP. // Проблемы медицинской микологии. – 2010. – Т. 12. №1. – С.10-14.
2. Анкирская А.С., Муравьева В.В., Миронова Т.Г. и др. Генитальный кандидоз в структуре оппортунистических инфекций влагалища. Принципы лабораторной диагностики и значение мониторинга чувствительности грибов к антимикотикам // Акушерство и гинекология. – 2009. – №5. – С.31-37.
3. Байрамова Г.Р. Хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз и патология шейки матки // Гинекология. – 2007. – Т. 9. №1. – С.124-127.
4. Байрамова Г.Р. Хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз: этиопатогенез, диагностика, лечение // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6. №3. – С.82-86.
5. Буслаева Г.Н. Клиническая картина и лечение кандидоза кожи у новорожденных и детей раннего возраста // Клиническая дерматология и венерология. – 2008. – №3. – С.21-25.
6. Гомберг М.А., Соловьев А.М., Люботытова Д.А. Урогенитальный кандидоз: этиопатогенез, диагностика и лечение // Медицинский совет. – 2008. – №7-8. – С.20-25.
7. Карапетян Т.Э., Насхлеташвили И.В., Тютюнник В.Л. Вульвовагинальный кандидоз: современный взгляд на проблему // Русский медицинский журнал. – 2011. – №1. – С.64-68.
8. Кира Е.Ф., Муслимова С.З. Современный взгляд на не-трансмиссионные инфекции влагалища и вульвы у женщин репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология. – 2008. – №1. – С.3-6.
9. Костюкевич О.И. Современные представления о микробиоценозе кишечника. Дисбактериоз и его коррекция // Русский медицинский журнал. – 2007. – №28. – С.2176-2180.
10. Кунерт А.Ф. Кандидозный вульвовагинит и беременность. – Иркутск, 2008. – 144 с.
11. Лебедева Т.Н. Патогенез аллергии к *Candida species* (обзор) // Проблемы медицинской микологии. – 2004. – Т. 6. №1. – С.3-8.
12. Лесовой В.С., Липницкий А.В., Очкурова О.М. Микозы пищеварительного тракта (обзор) // Проблемы медицинской микологии. – 2004. – Т. 6. №2. – С.19-23.
13. Логутова Л.С., Гаспарян Н.Д., Горенкова О.С. и др. Противорецидивный эффект различных антимикотических препаратов местного действия // Акушерство и гинекология. – 2008. – №3. – С.53-56.
14. Лопатина Т., Муслимова С. Урогенитальный кандидоз: современные представления // Врач. – 2008. – №2. – С.16-18.
15. Луцевич К.А., Решетько О.В., Рогожина И.Е., Луцевич Н.Ф. Клиническая эффективность сертраконазола (Залаина) при местном лечении вульвовагинального кандидоза во время беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – №3. – С.77-80.
16. Махновец Е.Н. Современные представления о вульвовагинальном кандидозе // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – 2012. – №13. – С.83-90.
17. Мельниченко Г.А., Калашикова М.Ф., Рашидова Е.Ю. Эффективность препарата микосист при лечении кандидозного вульвовагинита у больных, страдающих сахарным диабетом // Акушерство и гинекология. – 2006. – №3. – С.42-45.
18. Мирзабалаева А.К., Долго-Сабурова Ю.В. Кандидоз гениталий и бактериальный вагиноз в практике акушера-гинеколога // Проблемы медицинской микологии. – 2004. – Т.

– анатомическая близость урогенитального и кишечного тракта может способствовать распространению грибковой инфекции между этими локусами и развить воспалительных симптомов.

Вполне вероятно, что и кандидоз влагалища, и кандидоз кишечника – это локальные проявления общего дисбиотического процесса в организме. Приведённые данные подтверждают актуальность проблемы и требуют дальнейшего детального изучения.

6. №3. – С.18-24.

19. Мирзабалаева А.К., Жорж О.Н., Клишко Н.Н. Применение препарата ливарол (вагинальные суппозитории) для профилактики рецидива хронического рецидивирующего кандидоза, обусловленного не *ALBICANS CANDIDA SPP.* // Акушерство и гинекология. – 2009. – №5. – С.62-66.
20. Михайлов А.В., Решетько О.В., Луцевич К.А. Фармакотерапия вульвовагинального кандидоза с позиции фармакоэпидемиологии и доказательной медицины // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2007. – Т. 9 (1). №1. – С.34-47.
21. Ордиянц И.М., Радзинский В.Е., Шеленина Л.А. Коррекция микробиоценоза влагалища перед хирургическим лечением заболеваний шейки матки // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – №3. – С.74-76.
22. Подзолкова Н.М., Никитина Т.И. Применение сертраконазола у женщин с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом // Русский медицинский журнал. – 2010. – №19. – С.1221-1226.
23. Прилепская В.Н. Вульвовагинальный кандидоз: принципы диагностики и лечения (в помощь практикующему врачу) // Фарматека. – 2010. – №14. – С.25-30.
24. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Вульвовагинальный кандидоз. Клиника, диагностика, принципы терапии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 80 с.
25. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Вульвовагинальный кандидоз – современные пути решения проблемы // Трудный пациент. – 2006. – №9. – С.33-37.
26. Рахматуллина М.Р. Новая форма итраконазола в терапии урогенитального кандидоза // Акушерство и гинекология. Эндокринология. – 2010. – №4 (43). – С.5-6.
27. Реуцкая М.А., Кулинич С.И. Микробиологическое и морфологическое обоснование диагностики и лечения заболеваний вульвы // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – №1. – С.54-57.
28. Рутинская А.В. Сравнительная характеристика вагинального микробиоценоза у девочек с вагинальным дисбиозом нейтрального и препубертатного возрастных периодов // Медико-социальные проблемы семьи. – 2011. – Т. 16. №3. – С.66-73.
29. Савичева А., Воробьева Н., Абашова Е., Мартикайнен З. Лечение рецидивирующего кандидозного вульвовагинита у небеременных женщин с использованием флуконазола (микофлюкана) // Врач. – 2009. – №5. – С.63-67.
30. Савичева А.М., Кисина В.И., Соколовский Е.В., Башмакова М.А. Кандидозный вульвовагинит: методические рекомендации для врачей. – СПб.: «Изд-во Н-Л», 2009. – 88 с.
31. Самсыгина Г.А. Сепсис и септический шок у новорожденных детей // Педиатрия. – 2009. – Т. 87. №1. – С.120-127.
32. Самсыгина Г.А., Буслаева Г.Н. Кандидоз новорожденных и детей первого месяца жизни. – М., 2008. – 112 с.
33. Семенов Н.С., Ищенко А.И., Чилова Р.А. Фармакотерапия кандидозного вульвовагинита // Акушерство и гинекология. – 2008. – №6. – С.11-13.
34. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.А. Грибковые инфекции: Руководство для врачей. – 2-е изд. – М.: БИНОМ, 2008. – 480 с.
35. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение. – М.: Триада-Х, 2000. – 472 с.
36. Татарчук Т.Ф., Шевчук Т.В., Сухореврая Е.И. Хронический рецидивирующий кандидоз: причины и последствия с позиции гинеколога-эндокринолога // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – №4(10). – С.53-57.
37. Ткаченко Л.В., Углова Н.Д., Свиридова Н.И.

- Практические аспекты лечения рецидивирующего вульвовагинального кандидоза // Трудный пациент. – 2007. – №9. – С.27-30.
38. Тютюнник В.П., Карапетян Т.Э., Балушкина А.А. Современные принципы диагностики и терапии вульвовагинального кандидоза // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 8, №19. – С.1186-1190.
39. Уварова Е.В. Кандидозный вульвовагинит в практике детского гинеколога // Русский медицинский журнал. – 2002. – №18. – С.798-803.
40. Успенский Ю.П., Шевяков М.А. Заболевания, ассоциированные с *Helicobacter pylori* и *Candida spp.*: Клиническая логика совместного изучения // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2005. – №3. – С.16-19.
41. Успенский Ю.П., Шевяков М.А., Авалуева Е.Б. и др. Оптимизация диагностики и лечения кандидоза кишечника в клинической практике. Усовершенствованная медицинская технология. – СПб., 2009. – 23 с.
42. Фадина Ю.П. Особенности кандидоза гениталий у женщин репродуктивного возраста, использующих гормональную контрацепцию: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб., 2009. – 49 с.
43. Шевяков М.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики // Антибиотики и химиотерапия. – 2004. – Т. 10, №49. – С.26-29.
44. Шевяков М.А. Диагностика и лечение кандидоза кишечника // Тер. архив. – 2003. – №11. – С.77-79.
45. Шевяков М.А., Авалуева Е.Б., Барышников Н.В. Грибы рода CANDIDA в кишечнике: клинические аспекты (обзор) // Проблемы медицинской микологии. – 2007. – Т. 9, №4. – С.4-11.
46. Шелковая Н.Г. Микробиологические аспекты вагинального кандидоза // Здоровье Украины. – 2007. – №22. – С.53-56.
47. Шульпекова Ю.О. Кандидоз кишечника // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 4, №1. – С.25-29.
48. Эйберман А.С. Дисбиозы и проблемы диагностики и лечения дисбиозов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2002. – №4. – С.26-29.
49. Chatwani A.J., Mehta R., Hassan S., et al. Rapid testing for vaginal yeast detection: a prospective study // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 196, №4. – P.309-314.
50. Del-Cura Gonzalez I., Garcia-de-Blas G.F. Patient preferences and treatment safety for uncomplicated vulvovaginal candidiasis in primary health care. PRESEVAC project // BMC Public Health. – 2011. – Vol. 31, №11. P.63-65.
51. Esim B.E., Kars B., Karsidag A.Y., et al. Diagnosis of vulvovaginitis: comparison of clinical and microbiological diagnosis. // Arch. Gynecol. Obstet. – 2010. – Vol. 282 (5). – P.515-519.
52. Falagas M.E., Betsi G.I. Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review // J. Antimicrob. Chemother. – 2006. – Vol. 58, №2. – P.266-272.
53. Fidel P. History and update on host defense against vaginal candidiasis // Am. J. Reprod. Immunol. – 2007. – Vol. 57, №1. – P.2-12.
54. Kennedy M.A., Sobel J.D. Vulvovaginal Candidiasis Caused by Non-albicans Candida Species: New Insights // Curr. Infect. Dis. Rep. – 2010. – Vol. 12(6). – P.465-470.
55. Paul L., Fidel J. History and Update on Host Defense Against Vaginal Candidiasis // Am. J. of Reproductive Immunology. – 2007. – Vol. 57, №1. – P.1-10.
56. Sobel J.D., Faro S., Force R.W., et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations // Am J Obstet Gynecol. – 1998. – Vol. 178. – P.203-211.
57. Sobel J.D., Wiesenfeld H.C., Martens M. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis // New England Journal of Medicine. – 2004. – Vol. 351, №9. – P.876-883.
58. Stock I. Fungal diseases of vulva and vagina caused by Candida species // Med. Monatsschr. Pharm. – 2010. – Vol. 33 (9). – P.324-333.
59. Us E., Cengiz S.A. Prevalence and phenotypic evaluation of Candida dubliniensis in pregnant women with vulvovaginal candidosis in a university hospital in Ankara // Mycoses. – 2007. – Vol. 50, №1. – P.13-20.
60. Watson C., Calabretto H. Comprehensive review of conventional and non-conventional methods of management of recurrent vulvovaginal candidiasis // The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2007. – Vol. 47, №4. – P.262-272.

Информация об авторах: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, Малова Ирина Олеговна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой; Кузнецова Юлия Александровна – аспирант, e-mail: cknish@yandex.ru.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© САМОТЁСОВ П.А., ЛЕВЕНЕЦ А.А., КАН И.В., ШНЯКИН П.Г., РУССКИХ А.Н., МАКАРОВ А.Ф., АВДЕЕВ А.И. – 2012
УДК 611.133-055.1

ВАРИАНТНАЯ АНАТОМИЯ БИФУРКАЦИИ ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ У МУЖЧИН

Павел Афанасьевич Самотёсов, Анатолий Александрович Левенец, Иван Владимирович Кан,
Павел Геннадьевич Шнякин, Андрей Николаевич Русских, Александр Фёдорович Макаров,
Александр Игоревич Авдеев

(Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, зав. – д.м.н., проф. Н.С. Горбунов)

Резюме. Особенности строения и расположения бифуркации общей сонной артерии имеют большой интерес в анатомии и в клинике. Целью исследования стало выявление вариантов бифуркации общей сонной артерии у мужчин с разной формой шеи. Установлены явные различия в расположении и анатомическом и гистологическом строении бифуркации общей сонной артерии у мужчин второго периода зрелого возраста с разными типовыми особенностями шеи.

Ключевые слова: вариантная анатомия, бифуркация общей сонной артерии, антропометрия, форма шеи.

VARIANT ANATOMY OF COMMON CAROTID ARTERY BIFURCATION IN MALES

P.A. Samotesov, A.A. Levenets, I.V. Kan, P.G. Shnyakin, A.N. Russkih, A.F. Makarov, A.I. Avdeev

Summary. The features of structure and location of common carotid artery bifurcation are of interest in anatomy and clinical picture. The research objective is to disclose the variants of common carotid artery bifurcation in men with different shapes of the neck. The obvious distinctions in location and anatomical and histological structure of common carotid artery bifurcation in the men of the second period of mature age with different typical features of neck have been established.

Key words: variant anatomy, common carotid artery bifurcation, anthropometry, shape of the neck.

Область бифуркации общей сонной артерии (БОСА) является непосредственным «распределителем» артериальной крови по наружной (НСА) и внутренней (ВСА) сонным артериям, который обеспечивает бесперебойное кровоснабжение головного мозга и органов и тканей лицевого отдела головы. Поэтому знания анатомических и гистологических особенностей ее строения представляют большой интерес как в анатомии, так и в клинике [1,3-5,7]. Важность изучения вариантной анатомии БОСА заключается еще и в том, что эта область становится объектом хирургических и диагностических мероприятий, направленных на выявление и коррекцию недостаточности мозгового кровообращения [1,3,4]. В этой связи знания конституциональных особенностей бифуркации общей сонной артерии позволит более индивидуально подходить к каждому пациенту, особенно при проведении оперативных вмешательств [2].

Цель исследования: выявление вариантов бифуркации общей сонной артерии у мужчин с разной формой шеи.

Материалы и методы

Исследования проведены на 97 трупах мужского пола второго периода зрелого возраста (36-60 лет), поступивших в Красноярское краевое отделение судебно-медицинской экспертизы трупов. Смерть наступила в результате травмы несоместимой с жизнью или была насильственной без повреждения структур и сосудов шеи. Исследование проводилось с соблюдением этических принципов (выписка из протокола № 34/2011 заседания локального этического комитета ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России).

На первом этапе проводилось антропометрическое исследование шеи с определением ее формы согласно классификации А.Ю. Созон-Ярошевича [6] с выделением 3 групп:

1. Короткая и широкая шея (брахиморфная шея), $index \geq 79,6$ ($n=28$, 29%).

2. Шея средней длины и среднего диаметра (мезоморфная шея), $index=67,3-79,5$ ($n=39$, 40%).

3. Длинная и узкая шея (долихоморфная шея), $index \leq 67,2$ ($n=30$, 31%).

С помощью разработанного нами топографо-анатомического доступа для исследования мягких тканей, органов и сосудов передней области шеи человека (рационализаторское предложение, зарегистрированное в КрасГМУ № 2492 от 02.04.2010г.) выделяли общую сонную артерию (ОСА) справа и слева от окружающих мягких тканей и фасциальных оболочек.

Изучали уровень расположения участка БОСА относительно верхнего края щитовидного хряща и средней линии шеи. Было установлено, что БОСА имела различные формы: параллельная, вилообразная и луковичная. Исследования включали измерения длины, диаметра, углов ветвления ОСА (угол, образованный НСА и ВСА) и величину ее боковых углов, образованных ОСА с НСА и ВСА.

Далее участки БОСА, фиксировались в нейтральном 10% растворе формалина и изготавливались гистологические препараты (окраска гематоксилин-эозин). Толщину комплекса интима-медиа стенки на участке БОСА изучали с использованием светового микроскопа и пакета прикладных компьютерных программ для анализа гистологических препаратов JMicrovision 1.2.7.

Статистический анализ осуществлялся с использованием пакетов анализа MS Office Excel 2007 и Statistica for Windows 6.0. Критический уровень значимости принимался за 0,05. Количественные признаки приведены в тексте в виде $M \pm m$, где M – среднее, m – ошибка средней. Проверка нормальности распределения производилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка.

Результаты и обсуждение

У мужчин с брахиморфным типом шеи луковичная форма участка БОСА встречалась в 86% случаев справа и в 93% слева, в остальных случаях она была вилообразной.

У группы мужчин с долихоморфной шеей область БОСА чаще была параллельной формы (в 78% справа и в 86% слева). В 11% случаев справа соответствовали луковичной форме, а остальные варианты формы БОСА были вилообразного типа строения.

У группы мужчин с мезоморфным типом шеи частым вариантом (59% справа и 63% слева) было вилообразное строение участка БОСА. В 30% случаев справа и в 26% слева она была параллельной, а в остальных – луковичной.

Установлено, что у мужчин с короткой и широкой шеей, в сравнении с представителями других исследуемых групп, БОСА располагалась наиболее латерально и высоко. Так, справа он был выше верхнего края щитовидного хряща на $8,6 \pm 0,3$ мм, а слева – на $6,2 \pm 0,9$ мм, а от белой линии шеи он находился на расстоянии $35,9 \pm 1,7$ мм и $31,3 \pm 1,5$ мм соответственно.

Наиболее низкое и медиальное по отношению к средней линии шеи расположение области БОСА отмечалось у представителей группы с длинной и узкой шеей. Выявлено, что у этой группы она была ниже верхнего края щитовидного хряща на $5,3 \pm 0,5$ мм справа и на $5,9 \pm 0,4$ мм слева, а латеральнее белой линии шеи отстояла в среднем на $19,5 \pm 0,8$ мм справа и на $19,8 \pm 1,1$ мм слева.

Во второй группе с шеей средней длины и среднего диаметра расположение области БОСА было выше верхнего края щитовидного хряща на $0,5 \pm 0,2$ мм справа и на $0,2 \pm 0,5$ мм слева, и отстояла от средней линии шеи на $24,0 \pm 0,7$ мм и $23,3 \pm 0,7$ мм соответственно.

В ходе исследования установлено, что наибольший диаметр при наименьшей длине области БОСА встречался у мужчин с брахиморфным типом шеи. Так, среднее значение ее длины, в этой группе мужчин составило $15,1 \pm 0,6$ мм справа, а диаметр $22,3 \pm 0,6$ мм. Слева длина области бифуркации составила в среднем $14,6 \pm 0,5$ мм при значении ее диаметра в $23,4 \pm 0,6$ мм. Угол ветвления ОСА у мужчин с брахиморфным типом шеи был наибольшим по сравнению с другими исследуемыми группами и составил в среднем $27,3 \pm 0,7^\circ$ справа и $29,3 \pm 0,8^\circ$ слева. Боковой угол, образованный ОСА с НСА, справа был в среднем $165 \pm 1,5^\circ$, а слева он составил $161 \pm 1,3^\circ$. Среднее значение угла между ОСА и ВСА в группе мужчин с брахиморфной шеей составило $158 \pm 0,9^\circ$ справа и $161 \pm 1,2^\circ$ слева.

Наименьший диаметр при наибольшей длине участка БОСА встречался у мужчин с долихоморфной шеей. Так, среднее значение ее длины справа у этой группы исследуемых составило $23,3 \pm 1,1$ мм, а диаметра – $9,3 \pm 0,8$ мм, слева эти значения были $22,1 \pm 0,8$ мм и $8,9 \pm 0,6$ мм соответственно. Угол ветвления ОСА у мужчин с длинной и узкой шеей справа составил в среднем $6,6 \pm 0,5^\circ$, а

слева – $7,0 \pm 0,4^\circ$. Боковой угол с НСА справа составил $178 \pm 1,2^\circ$, а с ВСА – $174 \pm 0,9^\circ$. Слева эти значения были в среднем $176 \pm 0,7^\circ$ и $175 \pm 0,5^\circ$ соответственно.

У группы мужчин с мезоморфной шейей ангиометрические показатели области БОСА имели промежуточные значения и располагались между значениями вышеописанных исследуемых групп. Так, длина участка БОСА в среднем составила $18,3 \pm 0,5$ мм справа и $19,5 \pm 0,5$ мм слева, а ее диаметр был $16,4 \pm 0,3$ мм и $16,8 \pm 0,6$ мм справа и слева соответственно. Угол ветвления ОСА у мужчин с мезоморфной формой шеи был равным в среднем $17,2 \pm 0,3^\circ$ справа и $19,5 \pm 0,6^\circ$ слева. Угол, образованный ОСА и НСА, справа был равен $176 \pm 1,6^\circ$, а слева он составлял $170 \pm 1,5^\circ$. Боковой угол ОСА с ВСА был равен $161 \pm 0,9^\circ$ справа и $162 \pm 1,3^\circ$ слева.

Гистологические исследования показали, что наибольшая толщина комплекса интима-медиа стенки БОСА была у группы мужчин с брахиморфной шейей и составляла в среднем $206,5 \pm 1,7$ мкм справа и $221,3 \pm 2,0$ мкм слева. Толщина внутренней оболочки стенки БОСА у данной группы равнялась $61,6 \pm 2,2$ мкм справа и $72,2 \pm 1,9$ мкм слева. Толщина ее средней оболочки составляла $144,3$ мкм справа и $153,4$ мкм слева.

Наименьшая толщина комплекса интима-медиа была обнаружена у группы мужчин с длинной и узкой шейей. Так, ее среднее значение было равно $78,4 \pm 2,6$ мкм справа и $81,5 \pm 2,1$ мкм слева. Среднее значение толщины интимы составляло справа $16,3 \pm 1,8$ мкм, а слева была $16,8 \pm 2,7$ мкм. Толщина средней оболочки стенки БОСА у исследуемых с длинной и узкой шейей составляла в среднем $61,1 \pm 1,3$ мкм справа и $65,6 \pm 1,7$ мкм слева.

Среднее значение толщины комплекса интима-медиа

стенки БОСА у мужчин с мезоморфной формой шеи было $161,2 \pm 1,8$ мкм справа и $177 \pm 2,5$ мкм слева. Значение толщины ее внутренней оболочки справа составило $33,7 \pm 1,1$ мкм, а средней $83,6 \pm 2,0$ мкм. Слева эти значения были равны в среднем $37,0 \pm 2,7$ мкм и $90,7 \pm 2,3$ мкм соответственно.

Таким образом, на основании проведенного исследования выявлены различия в топографии и строении БОСА у мужчин с разной формой шеи. У лиц с брахиморфным типом шеи чаще встречалась луковичная форма, а у объектов с долихоморфным типом – параллельная. Мужчины с мезоморфным типом шеи имели участок БОСА преимущественно виллообразной формы. У мужчин с брахиморфной формой шеи БОСА располагалась выше и отстояла дальше от белой линии шеи в сравнении с группой мужчин с длинной и узкой шейей. Установлено, что участок БОСА имел наибольший диаметр при одновременно малой длине у мужчин с короткой и широкой шейей, тогда как у лиц с долихоморфным типом шеи он был наиболее длинным и узким. Наименьший угол ветвления ОСА отмечался у мужчин с долихоморфной шейей, а ее боковые углы имели наибольшее значение, тогда как у лиц с брахиморфной формой шеи наоборот, угол ветвления ОСА был наибольшим, а боковые углы имели наименьшие значения. Гистологические исследования показали, что наибольшая толщина комплекса интима-медиа стенки БОСА была обнаружена у мужчин с брахиморфной формой шеи, а наименьшая – у мужчин с долихоморфной шейей. У исследуемых объектов с шейей средней длины и среднего диаметра вышеописанные показатели имели промежуточные значения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Кириллова И.В., Гуляев Ю.П. и др. Математическое моделирование бифуркации сонной артерии (к вопросу о распределении нагрузки в ассиметричных бифуркациях) // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т. 5. №1. – С.5-12.
2. Николаев В.Г., Николаева Л.В., Николаева Н.Н. Методология современной клинической антропологии // Сибирское медицинское обозрение. – 2006. – Т. 1. №38. – С.50-54.
3. Павлова О.Е., Иванов Д.В., Грамакова А.А. и др. Гемодинамика и механическое поведение бифуркации сонной артерии с патологической извитостью // Изв. Саратов. ун-та. Нов. Сер. Серия: Математика. Механика. Информатика. – 2010. – Т. 10. №2. – С.66-73.

4. Севрюгина Г.А., Буторина И.С. Бифуркация общих сонных артерий особенности формирования и гистоструктуры стенки // Морфологические ведомости. – 2009. – №3-4. – С.176-177.
5. Стародубцев В.Б., Власов Ю.А., Синцова О.А., Чернявский А.М. Основные принципы и уравнения, определяющие природу дихотомического ветвления магистральных артерий // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2008. – №4. – С.31-34.
6. Шевкуненко В.Н., Геселевич А.М. Типовая анатомия человека – Л.-М: Государственное издательство биологической и медицинской литературы, 1935. – С.150-155.
7. Aristokleous N., Seimenis I., Papaharilaou Y., et al. Effect of posture change on the geometric features of the healthy carotid bifurcation // IEEE Transactions On Information Technology In Biomedicine. – 2011. – Vol. 15. №1. – P.148-154.

Информация об авторах: Самотёсов Павел Афанасьевич – первый проректор, профессор кафедры, д.м.н., профессор; Левенец Анатолий Александрович – профессор кафедры-клиники, д.м.н.; Кан Иван Владимирович – аспирант, адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана-Железняка, д. 1з, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, тел. 8(391)-288-01-08, e-mail: Kan_Ivan@inbox.ru; Шнякин Павел Геннадьевич – докторант, ассистент кафедры, к.м.н.; Русских Андрей Николаевич – старший преподаватель, к.м.н.; Макаров Александр Фёдорович – ассистент кафедры, к.м.н.; Авдеев Александр Игоревич – студент 307 группа педиатрического факультета.

© НИКОЛАЕВА С.С., БУГАЕНКО А.Л. – 2012
УДК 616-056.3

НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Светлана Степановна Николаева, Анастасия Леонидовна Бугаенко
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н., проф. Г.М. Орлова)

Резюме. Проведен анализ частоты встречаемости и характера непереносимости лекарственных средств у больных с патологией щитовидной железы. Всего обследовано 866 больных в возрасте от 18 до 81 года (средний возраст $53,3 \pm 3,4$ лет). Побочное действие лекарств аллергического и псевдоаллергического характера выявлено у 21% больных с патологией щитовидной железы, среди них непереносимость левотироксина отмечена у 2% больных, тиреостатиков – у 20%.

Ключевые слова: левотироксин, тиреостатики, непереносимость, аллергия, гипотиреоз, тиреотоксикоз.

INTOLERANCE OF MEDICATIONS IN PATIENTS WITH THYROID GLAND PATHOLOGY

S.S. Nikolaeva, A.L. Bugaenko
(Irkutsk State Medical University)

Summary. The analysis of frequency of occurrence and character of intolerance of medications in patients with thyroid gland pathology has been carried out. In total 866 patients at the age from 18 to 81 years (average age 53,3±3,4 years) have been surveyed. The side effect of medications of allergic and pseudo-allergic character has been revealed in 21% of patients with thyroid gland pathology, among them the intolerance of levothyroxine was noted in 2% of patients, antithyroid drugs – in 20% of ones.

Key words: levothyroxine, antithyroid drugs, intolerance, an allergy, a hypothyroidism, a hyperthyroidism.

Настоящая работа посвящена рассмотрению медицинской проблемы, которая долгое время оставалась и остается вне поля зрения отечественных врачей, о чем свидетельствует отсутствие публикаций по данной теме в отечественной литературе.

В последнее время имеет место как рост числа аллергических заболеваний, так и высокая распространенность тиреоидной патологии. Явный гипотиреоз и тиреотоксикоз имеют хорошо известные неблагоприятные последствия для здоровья, поэтому терапия левотироксином при гипотиреозе и тиреостатиками при тиреотоксикозе является жизненно необходимой. Кроме того, больные с заболеваниями щитовидной железы вынуждены принимать другие лекарственные средства для лечения осложнений и сопутствующих заболеваний.

В доступных отечественных источниках отсутствует информация о непереносимости левотироксина аллергического характера, а в зарубежной литературе опубликованы единичные статьи по данной проблеме [10-13]. Вероятность аллергии к препарату указана в аннотации и выпускаются тест-системы для выявления антител к тироксину [18].

Данные о непереносимости тиреостатиков (как метимазола, так и пропилтиоурацила) среди больных тиреотоксикозом противоречивы. По данным ряда авторов непереносимость тиреостатиков составляет от 3% до 12% [3,5,6,14,17]. Метимазол считается менее токсичным лекарственным средством, чем пропилтиоурацил (особенно в дозах менее 15 мг/сутки) [6,14,15].

К незначительным побочным эффектам, развивающимся у 1-5% больных, принимающих тиреостатики, относят кожные проявления, артралгию, лихорадку, желудочно-кишечные расстройства, сиалоаденит, нарушения вкуса и обоняния [5,14]. Одним из наиболее серьезных побочных явлений тиреостатических препаратов является их воздействие на костный мозг, приводящее к лейкопении, гранулоцитопении (количество нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$), агранулоцитозу (количество нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$). Механизм данной реакции был изучен учеными *in vitro*. Предполагается иммуноопосредованный механизм с образованием антител как против зрелых гранулоцитов, так и предшественников миелоидного ростка кроветворения [5,7,8,16]. По данным литературы частота возникновения данного нежелательного эффекта тиреостатиков составляет 0,4-1% [5,9,14].

Из других серьезных нежелательных эффектов тиреостатических препаратов описаны такие проявления как полиартрит (или так называемый «the antithyroid arthritis syndrome») у 1-2% больных, тромбоцитопения, апластическая анемия, панкреатит, инсулиновый аутоиммунный синдром с гипогликемией, ANCA – позитивный васкулит [5]. Описаны случаи холестатической желтухи (на фоне приема метимазола), иммуноаллергического гепатита (в том числе фульминантного и фатального), диффузного интерстициального пневмонита (на фоне приема пропилтиоурацила) [5,6,17].

Цель работы: изучение частоты встречаемости и характера непереносимости лекарственных средств у больных с патологией щитовидной железы, проживающих на территории Иркутской области.

Материалы и методы

Всего обследовано 866 больных с патологией щитовидной железы (767 женщин и 99 мужчин) в возрасте от 18 до 81 года (средний возраст $53,3 \pm 3,4$ лет), проходивших лечение и наблюдавшихся в ИОКБ г. Иркутска в период с 2008 по 2012 г. Из них 51,7% больных проходили стационарное лечение, 48,3% – наблюдались амбулаторно.

Среди обследованных было 341 (39,4%) больных с гипотиреозом (средний возраст $54,6 \pm 2,8$ лет) и 525 (60,6%) больных с тиреотоксикозом (средний возраст $52,1 \pm 1,7$ лет). Диагноз заболевания щитовидной железы был им установлен ранее с помощью клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Больные с гипотиреозом принимали левотироксин, а больные с тиреотоксикозом тиреостатические препараты групп имидазола и тиоурацила.

Для выявления непереносимости лекарственных средств были проведены: сбор аллергологического анамнеза, анкетирование с использованием стандартизированного вопросника и шкалы Наранжо, кожные тесты с использованием стандартизированных наборов аллергенов, провокационные подъязычные пробы, определение АТ к левотироксину, определение уровня общего IgE в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка данных осуществлялась в программных пакетах Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что среди больных с гипотиреозом и тиреотоксикозом преобладали женщины. По половой принадлежности распределение больных с гипотиреозом имело следующую структуру: 90% составили женщины, 10% – мужчины. Согласно литературным данным гипотиреоз, в целом, в 10 раз чаще встречается среди женщин, чем среди мужчин. Так, по данным Викгемского исследования, суммарная распространенность впервые выявленного и уже известного гипотиреоза составила 14 случаев на 1000 женщин и 1 случай на 1000 мужчин. По результатам проведенных исследований в Северной Европе, Японии и США распространенность гипотиреоза составила 0,6-12 случаев на 1000 женщин и 1,3-4,0 случая на 1000 мужчин [1].

Аналогичное распределение выявлено нами и у больных тиреотоксикозом: 88% составили женщины, 12% – мужчины. По представленным в литературе материалам распространенность тиреотоксикоза среди женщин составляет 0,5-2%, а среди мужчин в 10 раз меньше. В Викгемском исследовании диагностированный тиреотоксикоз встречался у 20 на 1000 женщин, для мужчин эти показатели составили 1,6-2,3 на 1000. Другие доступные одномоментные исследования взрослой популяции обнаружили схожие данные [1].

Наиболее частыми причинами гипотиреоза у обследованных нами больных с патологией щитовидной железы были аутоиммунный тиреоидит (42%) и послеоперационный гипотиреоз (30%), что соответствует литературным данным [1].

У больных тиреотоксикозом наиболее частыми причинами явились диффузный токсический зоб (68%), смешанный токсический зоб (26%). Узловой зоб и другие причины составили 5 и 1% соответственно, что также соответствует литературным данным [1].

Побочное действие лекарств аллергической и псевдоаллергической природы выявлено нами у 21% больных с заболеваниями щитовидной железы, из них 10% больных имели непереносимость к препаратам, используемым для лечения осложнений и сопутствующих заболеваний (среди больных гипотиреозом – 14% случаев, с тиреотоксикозом – 7%). Среди лекарственных препаратов, к которым отмечалась непереносимость, преобладали антибиотики, витамины группы В, сульфаниламиды. Полученные данные соответствуют литературным о наибольшей распространенности лекарственной непереносимости данных групп [2]. Выявлено, что из клинических проявлений непереносимости лекарственных средств наиболее часто встречается крапивница и отек Квинке – 71%. Анафилактический шок был выявлен у 10%, риноконъюнктивит – у 6,8%, дерматит – у 6,8%, бронхиальная астма – у 4,5% больных.

В доступных отечественных и зарубежных источниках отсутствует информация об аллергии к левотироксину, при этом имеются указания на непереносимость наполнителей (лактозы, талька), входящих в состав лекарственных средств, выпускавшихся ранее. Современные формы выпускаются в виде максимально «очищенных» препаратов.

Мы наблюдали 6 больных с проявлениями непереносимости левотироксина, что составило 2% от всех обследованных больных с гипотиреозом. Из них у 66,7% больных были сопутствующие аллергические заболевания: бронхиальная астма, аллергический ринит, отек Квинке лица с сенсибилизацией к бытовым, инсектным аллергенам и лекарственным препаратам других групп.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вандернамн М.* Эпидемиология нарушений функции щитовидной железы: гипо- и гипертиреоза // *Thyroid International* (на русском языке). – Дармштадт, 2009. – Вып. 2. – 16 с.
2. *Хаитов Р.М., Ильина Н.И.* Аллергология и иммунология: национальное руководство – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 636 с.
3. *Brent G.A.* Graves' disease // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. №24. – P.2594-2605.
4. *Bartalena L.* Hyperthyroidism due to Graves' disease – Is there an optimal pharmacological treatment regimen? // *European Endocrinology.* – 2008. – Vol. 4. №1. – P.63-65.
5. *Cooper D.S.* Antithyroid drugs // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. №9. – P.905-917.
6. *Cooper D.S., Rivkees S.A.* Putting Propylthiouracil in perspective // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94. – P.1881-1882.
7. *Douer D., Eisenstein Z.* Methimazole-induced agranulocytosis: growth inhibition of myeloid progenitor cells by the patient's serum // *Eur. J. Haematol.* – 1988. – №40. – P.91-94.
8. *Fibbe W.E., Claas F.H., Van der Star-Dijkstra W., et al.* Agranulocytosis induced by propylthiouracil: evidence of a drug dependent antibody reacting with granulocytes, monocytes and haematopoietic progenitor cells // *Br. J. Haematol.* – 1986. – №64. – P.363-373.
9. *Huang C.H., Li K.L., Wu J.H., et al.* Antithyroid drug-induced agranulocytosis: report of 13 cases // *Chang Gung Med J.* – 2007. – Vol. 30. №3. – P.242-248.
10. *Inui A., Ishikawa K., Mizuno N., et al.* Case of Hashimoto's

Все больные с непереносимостью левотироксина имели клинические проявления в виде крапивницы и отека Квинке, при этом у 50% из них выявлены IgE-антитела к тироксину, что указывает на участие реакций немедленного (реагинового) типа в патогенезе аллергии к левотироксину. Лекарственная непереносимость клинически проявлялась на препараты группы левотироксина разных фармацевтических фирм, следовательно, имела место непереносимость основного вещества, а не наполнителей. В связи с тем, что больные нуждались в заместительной терапии левотироксином, одной больной была проведена десенсибилизация данным препаратом, у других прием левотироксина проводился на фоне антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов.

По нашим данным, непереносимость тиреостатиков у больных с тиреотоксикозом составила 8,4%. Клинически непереносимость проявлялась крапивницей и отеком Квинке у 36%, аллергическим дерматитом – у 8%, анафилактическим шоком – у 1%, лейкопенией и нейтропенией – у 55% больных. Лекарственные пробы с антитиреоидными препаратами, подтверждающие лекарственную непереносимость, при возможности замены тиреостатиков группы имидазола на препараты другой группы – тироурацила не проводились. Об аллергической природе лекарственной непереносимости тиреостатиков судили по клиническим проявлениям, по высокому уровню общего IgE у 80% больных, по сопутствующей эозинофилии крови – у 11,3%. Корреляция клинико-анамнестических данных наличия аллергических заболеваний с высоким уровнем Ig E выявлена у 35,3% больных.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об относительно высокой частоте случаев непереносимости лекарственных средств аллергического характера у больных с патологией щитовидной железы, проживающих в Иркутской области.

disease with thyroxine induced allergic hepatitis // *Nippon Naika Gakkai Zasshi.* – 1983. – №72. – P.1407-1413.

11. *Kawakami T., Tanaka A., Negoro S., et al.* Liver injury induced by Levothyroxine in a patient with primary hypothyroidism // *Internal Medicine.* – 2007. – Vol. 46. №14. – P.1105-1108.
12. *Ohmori M., Harada K., Tsuruoka S., et al.* Levothyroxine-induced liver dysfunction in a primary hypothyroid patient // *Endocr. J.* – 1999. – №46. – P.579-583.
13. *Shibata H., Hayakawa H., Hirukawa M., et al.* Hypersensitivity caused by synthetic thyroid hormones in a hypothyroid patient with Hashimoto's thyroiditis // *Arch. Intern. Med.* – 1986. – №146. – P.1624-1625.
14. *Szabo G., Cooper D.S.* Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease // *Endocrinology.* – 2005. – Vol. 5. №5. – P.242-248.
15. *Takata K., Kubota S., Fukata S., et al.* Methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease is more frequent with an initial dose of 30 mg daily than with 15 mg daily // *Clinical Thyroidology.* – 2009. – Vol. 21. №7. – P.7-8.
16. *Wall J.R., Fang S.L., Kuroki T., et al.* In vitro immunoreactivity to propylthiouracil, methimazole, and carbimazole in patients with Graves' disease: a possible cause of antithyroid drug-induced agranulocytosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1984. – №58. – P.868-872.
17. *Leslie J., DeGroot L.J.* Diagnosis and treatment of Graves' disease. *Thyroid Disease Manager.* <http://www.thyroidmanager.org/chapter/diagnosis-and-treatment-of-graves-disease/> Начало формы
18. <http://fooke.ru/allergensCatalog/id/15>

Информация об авторах: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии, тел. (3952) 407926, e-mail: s.s.nikolaeva@mail.ru, Николаева Светлана Степановна – к.м.н., ассистент; Бугаенко Анастасия Леонидовна – ординатор.

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И АСПИРИНОМТатьяна Владимировна Кропотина¹, Наталья Александровна Морова²¹Омская областная клиническая больница, гл. врач – к.м.н. К.Л. Полежаев; ²Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н., проф. В.И. Совалкин)

Резюме. С целью изучения влияния ревматоидного артрита (РА) на параметры системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и оценки эффективности терапии аспирином на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) обследовано 53 больных с РА и ИБС. Исследованы показатели гемостаза, проведено сравнение показателей с группой ИБС без РА, оценена эффективность аспирина в обеих группах. Выявлена активация всех звеньев гемостаза у больных РА и ИБС по сравнению с лицами с ИБС без РА. У 35% женщин и 53,8% мужчин с РА и ИБС не получено адекватного ответа на аспирин. Установлено, что необходим контроль терапии аспирином у лиц с РА и ИБС.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ИБС, НПВП, аспириноустойчивость.

SYSTEM OF THE HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS COMBINED WITH ISCHEMIC HEART DISEASE DURING THERAPY WITH NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND ASPIRINT.V. Kropotina¹, N.A. Morova²¹Omsk Regional Hospital, ²Omsk State Medical Academy)

Summary. Objective: To study the effect of Rheumatoid Arthritis (RA) on the parameters of the hemostasis system in patients with Ischemic Heart Disease (IHD), to assess the effectiveness of aspirin therapy in patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). **Subjects and methods.** In 53 patients with RA and IHD parameters of hemostasis depending on sex have been investigated, comparison of parameters with group with IHD without RA has been conducted, the efficiency of aspirin in both group has been estimated. **Results.** The activation of all components of hemostasis in patients with RA and ICD in comparison with person with IHD without RA has been revealed. In 35% of women and 53,8% of men with RA and IHD there was no adequate response to aspirin. **Conclusions.** The control of efficiency of aspirin in patients with RA and IHD is necessary.

Key words: RA, IHD, NSAIDs, aspirin resistance.

Одной из основных причин смертности при ревматоидном артрите (РА) являются сердечно-сосудистые катастрофы [8,12]. Большинство больных, страдающих РА, принимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые представляют собой патогенетическое средство лечения боли [9]. В ряде исследований показано повышение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у больных, получающих НПВП [13]. С одной стороны, активность заболевания, выраженный болевой синдром диктуют необходимость назначения НПВП у больных РА, с другой стороны, основы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний делают «золотым стандартом» назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК). Эти обстоятельства сделали неизбежным длительное назначение НПВП и АСК у больных с РА, страдающих ИБС. При этом представляет интерес оценка состояния гемостаза на фоне одновременного приема НПВП и АСК, эффективность терапии АСК в условиях системного воспаления и приема НПВП.

Целью нашего исследования явилось изучение коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев гемостаза, оценка эффективности антиагрегантной терапии АСК у мужчин и женщин с РА и ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы

Проведено обследование 53 больных (40 женщин и 13 мужчин) с достоверным диагнозом РА и ИБС, находившихся на лечении в ревматологическом отделении БУЗОО «ОКБ». Больными дано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Характеристика больных представлена в таблице 1.

Характеристика больных РА + ИБС (n=53), включенных в исследование

Таблица 1

Показатели	Группы	
	Женщины (n=40)	Мужчины (n=13)
Возраст, годы Me (P ₂₅ ; P ₇₅)	60,0 (54,0; 63,0)	56 (55,0; 61,0)
Возраст заболевания, годы Me (P ₂₅ ; P ₇₅)	46,5 (40,0; 55,0)	50,0 (48,0; 56,0)
Длительность заболевания, годы Me (P ₂₅ ; P ₇₅)	12,0 (5,0; 18,5)	5,5 (3,0; 7,0)
РФ – позитивных, абс. число (%)	37 (92,5)	13 (100,0)
АЦЦП – позитивных, абс. число (%)	33 (82,5)	11 (80,0)
DAS, баллы Me (P ₂₅ ; P ₇₅)	5,94 (5,4; 6,9)	6,51 (5,28; 6,72)
Рентгенологическая стадия, абс. число (%) 1/2/3/4	0/8/24/8 (0/20/60/20)	1/5/6/1 (7,7/38,5/46,1/7,7)
Функциональный класс, абс. число (%) 1/2/3/4	6/14/16/4 (15/35/40/10)	3/7/3/0 (23,1/53,8/23,1/0)
ИБС, абс. число (%)	40 (100,0)	13 (100,0)
Стенокардия ФК 1-2	29 (72,5)	9 (69,2)
Стенокардия ФК 3	7 (17,5)	4 (30,8)
Инфаркт миокарда	7 (17,4)	8 (61,5)
Безболевая ишемия	4 (10,0)	0 (0,0)

В исследуемой группе преобладали женщины (соотношение женщины/мужчины 3:1). Все больные получали базисные противовоспалительные препараты, НПВП (мелоксикам – 20, нимесулид – 14, диклофенак – 16, теноксикам – 3), 29 (54,7%) больных – преднизолон в дозе 9,2 (5-15) мг в сутки. Всем назначены кардиологические препараты в соответствии со стандартами лечения. Антиагрегантная терапия проводилась АСК в дозе 100 мг в сутки.

Группу сравнения составили 48 мужчин в возрасте 56 (52,0; 59,0) лет с ИБС, находившихся на лечении в отделении кардиохирургии, контрольную группу – 26

здоровых мужчин, средний возраст 55 (51; 60) лет, ранее обследованных в этой же лаборатории [3].

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген, растворимые фибриномономерные комплексы (РФМК), протромбиновое отношение (ПТО), XII-зависимый фибринолиз определяли на анализаторе показателей гемостаза Sysmex SA-50 (Япония), агрегацию тромбоцитов, уровень фактора Виллебранда (ФВ) – на лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов АЛАТ 2-«Биола». Для индукции агрегации тромбоцитов использовались АДФ (5 и 1,25 мкг/мл), адреналин (5 мкг/мл).

Статистическая обработка данных. Полученные данные представлены в виде медианы (Ме) и верхнего и нижнего квартиля (P_{25} ; P_{75}), для сравнения двух независимых групп использован критерий Манна-Уитни. Расчеты проводились на базе пакетов прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 6.0. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У всех больных был исследован коагуляционный и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз (табл. 2).

Показатели коагуляционного и сосудисто-агрегационного у мужчин и женщин, страдающих РА и ИБС, Ме (25; 75 перцентиль)

Показатели	Женщины (n=40)	Мужчины (n=13)	p
Фактор Виллебранда	120,0 (80,0; 160,0)	100,5 (80,0; 160,0)	0,395
АЧТВ, сек	28,0 (26,0; 31,0)	32,0 (27,0; 39,0)	0,909
ПТИ, %	100,0 (94,0; 107,5)	100,0 (92,0; 110,0)	0,517
Фибриноген, г/л	3,0 (2,5; 3,7)	3,4 (2,6; 4,5)	0,058
РФМК, мг/100 мл	6,75 (4,0; 11,0)	9,0 (3,0; 26,0)	0,911
XII-зависимый фибринолиз, мин	13,0 (7,5; 19,0)	17,0 (7,0; 52,0)	0,165
Протромбиновое отношение	0,99 (0,92; 1,04)	1,01 (0,90; 1,05)	0,647
Тромбиновое время, с	18,0 (17,0; 20,0)	18,0 (17,0; 19,5)	0,231
Тромбоциты, 10^9 /л	299,0 (264,0; 324,0)	235,5 (167,0; 367,0)	0,640
Спонтанная агрегация, отн. ед.	1,20 (1,09; 1,49)	1,28 (1,05; 1,76)	0,925
Индукцированная АДФ _{5 мкг/мл} агрегация, %	47,1 (37,0; 55,0)	59,0 (30,0; 90,0)	0,125
Индукцированная АДФ _{1,25 мкг/мл} агрегация, %	27,0 (20,0; 39,0)	25,0 (4,0; 75,0)	0,804
Индукцированная адреналином _{5 мкг/мл} агрегация, %	22,0 (9,45; 41,0)	38,5 (3,0; 85,0)	0,569

Не получено значимых различий показателей гемостаза у мужчин и женщин. Это позволило нам объединить исследуемые группы в одну (ИБС + РА), сравнить показатели гемостаза с группой мужчин, страдающих ИБС (группой сравнения) и выяснить влияние РА на показатели гемостаза у больных с ИБС (табл. 3).

Показатели коагуляционного и сосудисто-агрегационного гемостаза у больных, страдающих ИБС, в сочетании с РА и без него, Ме (25; 75 перцентиль)

Показатели	ИБС + РА (n=53)	ИБС (n=48)	Здоровые (n=25)
Фактор Виллебранда	115,0 (80,0; 160,0)** ^	88,0 (76,0; 103,0)	88,5 (74,0; 98,0)
АЧТВ, сек	28,5 (26,0; 32,0)*	31,0 (29,0; 35,0)	31,0 (28,0; 32,0)
ПТИ, %	100,0 (94,0; 107,5)** ^	92,0 (92,0; 96,0) "	96,0 (93,0; 100,0)
Фибриноген, г/л	3,0 (2,5; 3,7) ^^	2,8 (2,4; 3,6)""	2,3 (2,1; 2,6)
РФМК, мг/100 мл	7,25 (4,0; 11,0)** ^^	3,75 (0,0; 6,5) "	1,3 (0,00; 4,0)
XII-зависимый фибринолиз, мин	14,0 (8,0; 19,0) * ^^	9,0 (6,0; 15,0) "	8,0 (6,0; 9,0)
Тромбоциты, 10^9 /л	297,0 (238,0; 324,0)** ^^	224,0 (180,0; 242,0)	230,6 (147,0; 337,0)
Спонтанная агрегация, отн. ед.	1,19 (1,09; 1,49) ^^	1,24 (1,09; 1,42)""	1,02 (0,96; 1,08)
Индукцированная АДФ _{5 мкг/мл} агрегация, %	48,2 (38,0; 59,0) ^^	51,0 (35,0; 57,0)""	60,0 (55,0; 66,0)
Индукцированная АДФ _{1,25 мкг/мл} агрегация, %	26,0 (19,0; 39,0)* ^	16,0 (7,0; 26,0)""	32,5 (28,0; 37,0)
Индукцированная адреналином _{5 мкг/мл} агрегация, %	27,5 (7,0; 48,0) ^^	21,5 (13,0; 31,0)""	62,0 (59,0; 67,0)

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$ – статистически значимые различия между группой 1 и 2; ^ - $p < 0,05$, ^^ - $p < 0,001$ – статистически значимые различия между группой 1 и 3; " - $p < 0,05$, "" - $p < 0,001$ – статистически значимые различия между группой 2 и 3.

У больных с ИБС в сочетании с РА статистически значимо увеличивался уровень тромбоцитов, фактора Виллебранда, РФМК, ПТИ, отмечалось угнетение 12-зависимого фибринолиза и уменьшение АЧТВ по сравнению с группой ИБС без РА. Снижение агрегации тромбоцитов со всеми индукторами в обеих группах по сравнению со здоровыми связано с приемом АСК и между группами существенно не отличалось.

В целом ответ на аспирин в обеих группах был достаточным: отмечено снижение адреналин-индуцированной агрегации до 27,5% в группе ИБС+РА до 21,5% у лиц с ИБС. Однако мы обратили внимание, что у ряда больных не удалось достигнуть желаемой гипоагрегации тромбоцитов. Недостаточным эффект считался при адреналин-индуцированной агрегации более 36%, аспиринорезистентность – более 50% [2] (табл. 4).

Не получено ожидаемого антиагрегантного эффекта у 39,6% больных с ИБС и РА, у 20,8% с ИБС без РА. Причем у мужчин с ИБС и РА ответ на аспирин в 2,6 раз хуже, чем без РА (не получено достаточного антиагрегантного эффекта аспирина у 53,8% мужчин с ИБС + РА и у 20,8% мужчин с ИБС без РА). Из 20 больных, принимавших мелоксикам, нечувствительными к аспирину оказалось 7 (35%), из 14 принимавших нимесулид – 6 (42,8%), из 16 принимавших диклофенак – 5 (31,2%).

Таблица 2

У больных ИБС выявлена гиперактивация свертывающей системы на фоне угнетения фибринолитической активности (повышение уровня фибриногена в 1,17 раза, РФМК в 2,9 раз, удлинение времени 12-зависимого фибринолиза в 1,13 раза) по сравнению со здоровыми. В случаях сочетания ИБС и РА эти изменения еще более выражены: уровень фибриногена возрастает

в 1,3, РФМК – в 5,6, время 12-зависимого фибринолиза – в 1,75 раза, следовательно, эта категория больных особенно подвержена риску тромбоза [2,3].

У больных с РА в сочетании с ИБС отмечается статистически значимое увеличение ФВ (в 1,3 раза). Повышенное содержание фибриногена, ФВ играют ведущую роль в адгезии, активации и агрегации тромбоцитов [1], которые являются ключевым моментом в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений, поэтому антиагрегационная терапия является одним из важнейших направлений в лечении больных с ИБС [7].

Таблица 3

Несмотря на высокую эффективность АСК, примерно у 8 (45%) больных развиваются коронарные и церебральные тромбозы [5,11].

В нашем исследовании наличие РА увеличило

Эффективность аспирина в группах ИБС + РА (мужчины и женщины) и ИБС (мужчины)

Группы	Недостаточный эффект		Аспиринорезистентность		Всего	
	абс.число, n	%	абс.число, n	%	абс.число, n	%
ИБС + РА (n=53)	9	16,9	12	22,6	21	39,6
ИБС + РА, женщины (n=40)	6	15	8	20,0	14	35,0
ИБС + РА, мужчины (n=13)	3	23,1	4	30,8	7	53,8
ИБС, мужчины (n=48)	4	8,3	6	12,5	10	20,8

устойчивость к аспирину в 1,9 раз (39,6% в группе ИБС + РА против 20,8% в группе ИБС).

Считают, что один из возможных механизмов развития аспиринорезистентности – ЦОГ-2 зависимый синтез тромбоксана (ТхА₂) тромбоцитами в условиях подавления аспирином ЦОГ-1 синтеза тромбоксана [15]. ЦОГ-2 зависимое воспаление – ключевой аспект как в формировании и последующей дестабилизации атеросклеротической бляшки [14], так и в воспалительном каскаде при ревматических заболеваниях [6]. Поскольку для реализации антиагрегантного эффекта АСК необходимо более 90% подавление синтеза ТхА₂, даже умеренный ЦОГ-2 зависимый синтез ТхА₂ может быть клинически значимым и приводить к резистентности к низким дозам аспирина [10]. Возможная другая причина аспиринорезистентности – проблема конкурентных связей и выбора НПВП. При сочетанном использовании АСК и НПВП препараты вступают в конкурентную борьбу за рецептор тромбоцита. Оправдано применение АСК за 2 часа до применения НПВП, использование неселективных ингибиторов ЦОГ, предпочтительно с низкой селективностью и короткого действия [4].

В нашей работе наименьшая аспиринорезистентность отмечена в группе диклофенака – 31,5%, в группе мелоксикама – 35%, наибольшая – в группе нимесулида – 42,8%, что свидетельствует об участии НПВП в

Таблица 4

формировании устойчивости к аспирину и согласуется вышеизложенными рекомендациями.

Несмотря на отсутствие значимых различий в показателях гемостаза у мужчин и женщин, страдающих РА в сочетании с ИБС, мужчины в 1,5 раза чаще не отвечали на терапию аспирином. Больше половины мужчин (53,8%), страдающих РА и ИБС, не ответили на терапию АСК. Таким образом,

можно предположить, что мужской пол является самостоятельным предиктором устойчивости к антиагрегантному действию АСК при сочетании ИБС и РА.

Необходимо отметить, что в группе больных РА преобладали больные с 1-2 ФК стенокардии (72,5%), 10% больных не отмечали ангинозных болей вообще. Возможно, это связано с ограничением физических нагрузок на фоне воспалительного процесса в суставах и постоянным приемом НПВП, которые оказывают противовоспалительный и анальгетический эффекты. Однако, нарушения гемостаза в виде гиперкоагуляции и гиперагрегации, аспиринорезистентность делают риск развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных с ИБС и РА больше, чем у больных с высоким классом стенокардии без РА.

Таким образом, выявлено влияние РА в виде активации коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у больных РА, страдающих ИБС. Изменения показателей гемостаза не зависят от пола. Наличие гиперкоагуляции и гиперагрегации тромбоцитов у больных с РА и ИБС, принимающих НПВП, определяет необходимость назначения в этой группе АСК. Не получено адекватного ответа на аспирин у 35% женщин и 53,8% мужчин, страдающих РА и ИБС, что требует анализа эффективности АСК, своевременного назначения других антиагрегантов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ананьева Н., Хренов А., Хаузер Ш. Механизмы формирования тромба при атеросклерозе // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2002. – №2. – С.10-15.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – Изд. 2-е, доп. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 296 с.
3. Долгих В.Т., Морова Н.А., Файль И.Л. Гемостаз у пожилых пациентов с ИБС до аортокоронарного шунтирования // Клиническая геронтология. – 2009. – №3. – С.30-32.
4. Ломакин Н.В., Груздев А.К. Ингибиторы циклооксигеназы и антитромбоцитарный эффект ацетилсалициловой кислоты. Селективный подход к нестероидным противовоспалительным средствам в кардиологической практике // Кардиология. – 2011. – Т. 51. №7. – С.47-52.
5. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Кардиоваскулярные проблемы ревматологии // Научно-практическая ревматология. – 2004. – №4. – С.4-9.
6. Насонов Е.Л. Новые направления в исследовании воспаления при ревматических заболеваниях // Избранные лекции по клинической ревматологии / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В.Бунчука. – М.: Медицина, 2001. – С.34-35.
7. Перенеч Н.Б., Михайлова И.Е. Ацетилсалициловая кислота: сфера клинического применения и доказательства эффективности // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15. №22. – С.1602-1608.

8. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Атеросклероз при ревматических заболеваниях // Ревматология: клинические рекомендации / Под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С.678-702.

9. Brunne K., Hinz B. The discovery and development of anti-inflammatory drug // Arthritis Rheum. – 2004. – №50. – P.2391-2399.

10. Halushka M.K., Halushka P.V. Why are some individuals resistant to the cardioprotective effects of aspirin. Could it be thromboxane A2 // Circulation. – 2002. – №105. – P.1620-1622.

11. Howard P.A. Aspirin resistance // Ann Pharmacotherapy. – 2002. – №36. – P.1620-1624.

12. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D.W., et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis – TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA» // Ann Rheum Dis. – 2010. – Vol. 69. №2. – P.325-331.

13. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S., et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis // BMJ. – 2011. – №342. – P.7086.

14. Tousoulis D., Davies G., Stefanadis C., et al. Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis // Heart. – 2003. – №99. – P.993-997.

15. Weber A.A., Zimmermann K.C., Meyer-Kirchath J., Schor K. Cyclooxygenase-2 in human platelets as a possible factor in aspirin resistance // Lancet. – 1999. – №353. – P.900.

Информация об авторах: Кропотина Татьяна Владимировна – заместитель главного врача по терапии, главный внештатный ревматолог Омской области; Морова Наталья Александровна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, e-mail: nataliya-morova@yandex.ru

**УЛЬТРАСОНОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ТРАВМЫ СЕЛЕЗЕНКИ С
ВНУТРИБРЮШНЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ У ДЕТЕЙ***Владимир Владимирович Подкаменев¹, Илья Андреевич Пикало¹, Николай Иванович Михайлов²,
Валерий Олегович Иванов², Павел Сергеевич Юрков², Владимир Петрович Ильин²**(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра детской хирургии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Подкаменев; ²Ивано-Матренинская детская клиническая
больница, Иркутск, гл. врач – д.м.н., проф. В.А. Новожилов)*

Резюме. Авторы выполнили проспективное обсервационное исследование двух групп пациентов с травмой селезенки и внутрибрюшным кровотечением: группа пациентов с лапароскопическим лечением (n=44) и группа пациентов с консервативным лечением (n=51). В обеих группах проведена абдоминальная ультрасонография для определения наличия и объема свободной жидкости в брюшной полости. Объем гемоперитонеума классифицировали на «малый» (≤ 100 мл), «средний» (100-500 мл), «большой» (более 500 мл). Выявлена низкая диагностическая чувствительность ультрасонографии в оценке «малого» гемоперитонеума (54,6%; 95% ДИ 39,5-69,7%). Показаны высокие значения тестовых характеристик ультрасонографии в определении «среднего» и «большого» гемоперитонеума (чувствительность: 92,9%; 95%ДИ 85,1-100%; специфичность: 87,5%; 95%ДИ 77,5-97,6%). Авторы заключают, что объем гемоперитонеума может быть прогностическим фактором оперативного или консервативного лечения.

Ключевые слова: травма селезенки, дети, гемоперитонеум, ультрасонография.

**ULTRASONOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF BLUNT SPLEEN TRAUMA WITH
INTRAABDOMINAL BLEEDING IN CHILDREN***V.V. Podkamenev¹, I.A. Pikalo¹, N.I. Michailov², V.O. Ivanov², P.S. Urkov², V.P. Iljin²**(¹Irkutsk State Medical University, ²Department of Surgery City Children Hospital, Irkutsk)*

Summary. The authors conducted a prospective, observational study of 44 children with blunt abdominal trauma, who were exposed to abdominal ultrasound scan and laparoscopy. The ultrasound examinations were interpreted for the presence and volume of intraperitoneal fluid. Laparoscopic study was used as reference standard for comparison. 51 patients with blunt spleen trauma underwent abdominal ultrasound scan and nonoperative treatment. The accuracy of abdominal ultrasound for detecting the volume (≤ 100 ml) of hemoperitoneum was sensitive, 54,6% (95% Ci 39,5-69,7%), specific, 97% (95% Ci 91,8-100%). Abdominal ultrasound scan has an excellent test characteristics for detection of children with moderate and considerable hemoperitoneum. The authors conclude that volume of hemoperitoneum might be a predictor of operative or nonoperative treatment.

Key words: pediatric blunt spleen trauma, hemoperitoneum, ultrasonography.

Среди методов диагностики повреждений селезенки у детей высокой популярностью пользуется ультразвуковое исследование (УЗИ) [1,6,12,11]. Метод позволяет выявлять характер повреждений селезенки, наличие свободной жидкости (крови) в различных областях брюшной полости, обладает безопасностью, доступностью и низкой стоимостью. Для выбора тактики лечения важным является объем гемоперитонеума, наличие или отсутствие продолжающегося внутрибрюшного кровотечения. Однако исследований, касающихся диагностической эффективности УЗИ в определении объема крови в брюшной полости при травме селезенки, нет.

Цель исследования: определение диагностической эффективности УЗИ в оценке объема гемоперитонеума при травме селезенки у детей.

Материалы и методы

За период с 1997 по 2012 гг. в Ивано-Матренинской детской клинической больнице г. Иркутска лечились 95 детей с травмой селезенки. Пациенты разделены на две группы: группа лапароскопического лечения (ГЛЛ; n=44) (период с 1997 по 2001 год) и группа консервативного лечения (ГКЛ; n=51) (период с 2002 по 2012 год). Пациентам в обеих группах при поступлении в клинику осуществлялось УЗИ брюшной полости. Определялся характер повреждения селезенки, наличие свободной жидкости и ее локализация в брюшной полости. В ГЛЛ включены пациенты с травмой селезенки, которая характеризовалась разрывами капсулы и паренхимы, подтвержденными данными ультрасонографии. Объем свободной жидкости в брюшной полости рассчитывался в соответствии с рекомендациями О.А. Беляевой и В.М. Розиновым (1994) [2]. «Малый» гемоперитонеум

определялся по наличию крови в полости малого таза, что соответствовало кровопотере не более 7,5 мл на 1 кг массы тела. «Средний» гемоперитонеум соответствовал скоплению крови в полости малого таза и боковых каналах брюшной полости и объему кровопотери до 25 мл на 1 кг массы тела. «Большой» гемоперитонеум определялся по скоплению крови в полости малого таза, боковых каналах, в мезогастральной области, под передней брюшной стенкой и соответствовал кровопотере более 25 мл/кг массы тела. Пациентам первой группы осуществлялась лечебно-диагностическая лапароскопия. Объем крови, эвакуированной из брюшной полости электроотсосом в мерный контейнер, использовали в качестве референтного стандарта. Данные об объеме гемоперитонеума, полученные при УЗИ сопоставлялись с данными, полученными при лапароскопии. В зависимости от объема гемоперитонеума пациенты разделены на 3 группы: группа пациентов с объемом гемоперитонеума до 100 мл, группа пациентов с объемом гемоперитонеума от 100 до 500 мл, группа пациентов с объемом гемоперитонеума от 500 до 1000 мл.

В работе использовали традиционный метод оценки результатов диагностического теста – построение четырехпольных таблиц. В таблице представляли соотношение результатов УЗИ (диагностического теста) и истинного наличия крови в брюшной полости, что позволило определить истинно положительные (ИП), ложно положительные (ЛП), ложно отрицательные (ЛО) и истинно отрицательные (ИО) результаты. Рассчитывали следующие тестовые характеристики УЗИ в оценке объема гемоперитонеума: чувствительность, специфичность, точность, прогностическую ценность положительного результата (ПЦП), прогностическую ценность отрицательного результата (ПЦО), отношение правдоподобия при положительном результате (ОПП), отношение

правдоподобия при отрицательном результате (ОПО) [3,4].

ГКЛ использована для оценки воспроизводимости результатов диагностического теста. По объему гемоперитонеума, полученному при УЗИ брюшной полости, рассчитывали кровопотерю от ОЦК у конкретного ребенка в зависимости от его массы тела. В работе использована Педиатрическая шкала травмы (*Pediatric trauma score; PTS*) для оценки степени тяжести пациентов, согласно которой оценка баллов, равная или ниже 8, свидетельствовала о тяжелой травме, потенциально опасной для жизни [14].

Результаты исследований анализировались методом вариационной статистики, и показатели приводили в среднем значении ($M \pm SD$). Статистическую точность показателей диагностического теста выражали через доверительные интервалы (95% ДИ).

Результаты и обсуждение

Клинико-эпидемиологические характеристики пациентов в ГЛЛ представлены в таблице 1.

Автодорожная травма наблюдалась у 20 (45,5%) па-

Тестовые характеристики ультразвунографии в оценке объемов гемоперитонеума

Тестовые характеристики	≤ 100 мл	100-500 мл	500-1000 мл
Чувствительность	54,6% (95% ДИ 39,5-69,7%)	92,9% (95% ДИ 85,1-100%)	70% (95% ДИ 56,1-83,9%)
Специфичность	97% (95% ДИ 91,8-100%)	87,5% (95% ДИ 77,5-97,6%)	97,1% (95% ДИ 92-100%)
Точность	86,4% (95% ДИ 76-96,8%)	90,9% (95% ДИ 82,2-99,6%)	90,9% (95% ДИ 82,2-99,6%)
ПЦП	85,7% (95% ДИ 75,1-96,3%)	92,9% (95% ДИ 85,1-100%)	87,5% (95% ДИ 77,5-97,6%)
ПЦО	86,5% (95% ДИ 76,1-96,9%)	87,5% (95% ДИ 77,5-97,6%)	91,7% (95% ДИ 83,3-100%)
ОПП	18	7,4	23,8
ОПО	0,5	0,08	0,3

ность (83,6%) и точность (84,3%) УЗИ в определении свободной жидкости в брюшной полости при травме паренхиматозных органов [5,13].

В другом проспективном исследовании, в котором в качестве референтного стандарта была использована компьютерная томография (КТ) были получены низкие значения тестовых характеристик УЗИ в определении свободной жидкости при травме органов брюшной полости у детей. Так, чувствительность диагностического метода составила только 45%, специфичность – 88%, ПЦП – 59%, ПЦО – 81%, точность – 76% [5]. Авторы предполагают, что высокие показатели диагностической эффективности ультразвунографии в выявлении свободной жидкости в брюшной полости у детей, существующие в литературе, связаны с методологическими погрешностями в проведении исследований. Так, в систематическом обзоре и мета-анализе, посвященных выявлению более точных оценок тестовых характеристик УЗИ в определении свободной жидкости в брюшной полости у детей и который включал более 1000 публикаций, выявлено только 25 исследований, выполненных методологически корректно [7].

Мета-анализ показал следующие значения тестовых характеристик ультразвунографии в оценке свободной жидкости в брюшной полости у детей с абдоминальной травмой: чувствительность – 80% (95% ДИ 76-84%), специфичность – 96% (95% ДИ 95-97%), ОПП – 22,9 (95% ДИ 17,2-30,5), ОПО – 0,2 (95% ДИ 0,16-0,25). Однако когда из 25 исследований были отобраны работы с 1 и 2 уровнем доказательств в медицине значения тестовых характеристик УЗИ снизились: чувствительность – 66% (95% ДИ 56-75%), специфичность – 95% (95% ДИ 93-97%), ОПП – 14,5 (95% ДИ 9,2-22,0), ОПО – 0,36 (95% ДИ 0,27-0,47).

Анализ отечественной и зарубежной литературы показывает, что исследований по оценке тестовых характеристик УЗИ в определении объема гемоперитонеума при травме селезенки у детей нет. Такие исследования являются принципиально значимыми в выборе тактики хирургического или консервативного лечения. Небольшие объемы гемоперитонеума, локализующиеся в полости малого таза, свидетельствуют о незначительных повреждениях паренхиматозных органов и не требуют хирургического лечения [10].

Наши исследования эффективности ультразвунографии в определении объема гемоперитонеума до 100 мл показали ее низкую чувствительность – 54,6% (95% ДИ 39,5-69,7%). Это свидетельствует о том, что в 45,4% случаев существует вероятность ложно отрицательного заключения. Примерно аналогичные данные приводятся в других исследованиях, где чувствительность УЗИ в определении небольших объемов крови в полости малого таза составляет 45-50% [5,7]. Низкая чувствительность ультразвунографии в оценке малого гемоперитонеума объясняется пустым мочевым пузырем или его частичным заполнением на момент поступления и осмотра ребенка, что объясняет трудности в выяв-

Таблица 1
Клинико-эпидемиологические характеристики пациентов в ГЛЛ

Мальчики: девочки	3,4:1 (34:10)
Возраст (лет)	9,61±2,5
Объем гемоперитонеума по данным УЗИ (мл)	299,1±141,8
Объем гемоперитонеума по данным лапароскопии (мл)	328,2±171,4
Шкала тяжести травмы (PTS)	9,34±1,14
Степень повреждения селезенки	2,32±0,89
Время от момента травмы до госпитализации (час)	3,06±2,05
Общее число койко-дней	17,9±4
Число койко-дней в ИТАР	2,7±0,97

циентов, падение с высоты – 20 (45,5%) и травма селезенки вследствие удара в живот – у 4 (9%). Частота изолированной травмы составила 66%, сочетанной – 34%. В структуре сочетанной травмы: ЧМТ, ЧМТ + повреждение печени, электротравма, повреждение печени, ушиб почки, надрыв купола слепой кишки, гематома большого сальника, гематома желудка, перелом бедра.

Лапаротомия была выполнена у 13 детей, из которых у 12 осуществлена спленэктомия вследствие возобновления кровотечения во время проведения лапароскопии. Частота спленэктомий в этой группе пациентов составила 27,8%. Гемотрансфузия потребовалась у 7 (15,9%) детей.

В ГКЛ средний возраст пациентов составил 12,1±2,75. Сумма баллов по Педиатрической шкале травмы равнялась 9,19±1,16, свидетельствовала о не тяжелой травме. Время от момента травмы до госпитализации – 6±4,46 ч. Изолированная травма селезенки наблюдалась у 36 (70,7%), сочетанная – у 15 (29,3%) пациентов. Объем гемоперитонеума, по данным УЗИ, равнялся 330±180,9 мл.

Результаты расчета эффективности УЗИ в определении объемов гемоперитонеума при травме селезенки у детей представлены в таблице 2.

В зарубежных публикациях существуют противоречивые данные относительно диагностической эффективности УЗИ в оценке свободной жидкости в брюшной полости при абдоминальной травме у детей. Результаты проспективных исследований в определении гемоперитонеума с использованием ультразвунографии показывают, что чувствительность составляет 86,7%, специфичность – 100% и точность метода – 97,2% [9]. Аналогичные данные приводят и другие авторы, указывая на высокую чувствительность (90,9%), специфич-

нии малых объемов гемоперитонеума у детей и высокую частоту ложно отрицательных результатов [5]. С другой стороны, УЗИ в этой группе пациентов показало высокую специфичность – 97% (95% ДИ 91,8-100%), что означает низкую вероятность его положительных результатов при отсутствии указанного объема гемоперитонеума.

В группе пациентов с гемоперитонеумом в объеме 100-500 мл (средний гемоперитонеум) тестовые характеристики УЗИ оказались самыми высокими. Из анализируемой когорты детей с травмой селезенки наибольшее число поступило со средним гемоперитонеумом (63,6%). Высокие значения ОПП свидетельствуют о том, что при положительных заключениях УЗИ вероятность указанного объема гемоперитонеума возрастает в 7,7 раза, в то время как при отрицательных результатах она возрастает только в 0,1 раза.

Высокие значения тестовых характеристик ультразвукографии получены при определении гемоперитонеума в объеме 500-1000 мл. Специфичность диагностического теста составила 97,1% (95% ДИ 92-100%) или вероятность ложноположительного заключения составляет только 3%. ОПП оказалось высоким – 23,8. Следовательно, при положительных результатах УЗИ вероятность наличия данного объема гемоперитонеума

возрастает в 23,8 раза.

Таким образом, на основании выполненных исследований, в зависимости от объема крови в брюшной полости можно выделить «малый» гемоперитонеум (до 100 мл), «средний» гемоперитонеум (от 100 до 500 мл), «большой» гемоперитонеум (от 500 до 1000 мл). Тестовые характеристики УЗИ в оценке «малого» гемоперитонеума обладают низкой чувствительностью и высокой вероятностью ложноотрицательных заключений. В оценке «среднего» и «большого» гемоперитонеума ультразвукография является высокоинформативным методом диагностики.

В ГКЛ объем гемоперитонеума составил $330 \pm 180,9$ мл для возрастной группы в $12,1 \pm 2,75$ лет. Средние значения гемоперитонеума не превышали кровопотерю более 15% ОЦК, что не приводило к значимым нарушениям центральной и периферической гемодинамики и позволило отказаться от гемотрансфузии и хирургического лечения.

Оценка воспроизводимости результатов диагностической эффективности ультразвукографии в ГКЛ показала, что диагностический метод является точным и полезным. Критерием полезности явилось улучшение исходов лечения детей с травмой селезенки в группе консервативного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бастрыгин А.В., Жила Н.Г. Диагностика и лечебная тактика при травматических повреждениях селезенки у детей / Под ред. Н.Г. Жила. – Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2009. – 190 с.
2. Беляева О.А., Розинов В.М. Возможности эхографии в детской хирургии // Дворянский И.В. Эхография внутренних органов у детей. – М.: ПРОФИТ, 1994. – С.224.
3. Власов В.В. Как читать медицинские статьи: часть 2. Исследования, посвященные методам диагностики // Международный журнал медицинской практики. – 1997. – №1. – С.11-16.
4. Кельмансон И.А. Принципы доказательной педиатрии. – СПб.: Фолиант, 2004. – 240 с.
5. Emery K.H., Mc Ananey C.M., Racadios S.M. Absent peritoneal fluid on screening trauma ultrasonography in children: a prospective comparison with computed tomography // Journal of pediatric surgery. – 2001. – Vol. 36. №4. – P.565-569.
6. Holmes J.F., Brant W.E., Bonol W.F. Emergency department ultrasonography in the evaluation of hypertensive and normotensive children with blunt abdominal trauma // Journal of pediatric surgery. – 2001. – Vol. 36. №7. – P.968-973.
7. Holmes J.F., Gladman A., Chang C.H. Performance of abdominal ultrasonography in pediatric blunt trauma patients: a meta-analysis // Journal of pediatric surgery. – 2007. – Vol. 42. №7.

– P.1588-1594.

8. Katz S., Lazar L., Rathaus V. Can ultrasonography replace computed tomography in the initial assessment of children with blunt abdominal trauma? // Journal of pediatric surgery. – 1996. – Vol. 31. №5. – P.649-651.

9. Kimura A., Otsuka T. Emergency center ultrasonography in the evaluation of hemoperitoneum // Journal of trauma. – 1991. – Vol. 31. №1. – P.20-23.

10. Rathaus V., Zissin R., Werner M. Minimal pelvic fluid in blunt abdominal trauma in children: the significance of this sonographic finding // Journal of pediatric surgery. – 2001. – Vol. 36. №9. – P.1387-1389.

11. Retzlatt T., Hirsch W., Till H. Is sonography reliable for the diagnosis of pediatric blunt abdominal trauma? // Journal of pediatric surgery. – 2010. – Vol. 45. №7. – P.912-915.

12. Scaite E.R., Fenton S.J., Hansen K.W. Use of focused abdominal sonography for trauma at pediatric and adult trauma centers: a survey // Journal of pediatric surgery. – 2009. – Vol. 44. №10. – P.1746-1749.

13. Taylor G.A., Sivit C.J. Posttraumatic peritoneal fluid: is it a reliable indicator of intraabdominal injury in children // Journal of pediatric surgery. – 1995. – Vol. 30. №12. – P.1644-1648.

14. Tepas J.J. Triage, trauma scores, and transport // Buntain W.L. Management of pediatric trauma, 1995. – W.B. Saunders Company. – P.57-69.

Информация об авторах: Пикало Илья Андреевич – ассистент, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: rikalodoc@mail.ru; Подкаменев Владимир Владимирович – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор; Михайлов Николай Иванович – врач отделения эндоскопии и ультразвуковой диагностики, к.м.н.; Иванов Валерий Олегович – заведующий отделением эндоскопии и ультразвуковой диагностики; Юрков Павел Сергеевич – врач-уролог, к.м.н.

© МОРОЗОВА Е.И., ФИЛЁВ А.П., ГОВОРИН А.В., РАДАЕВА Е.В., ЧИСТЯКОВА М.В. – 2012
УДК 576.32/36:616.36-004

СОДЕРЖАНИЕ НЕЭСТЕРИФИЦИРОВАННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И АДЕНИЛОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ПОСТВИРУСНЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Евгения Ивановна Морозова, Андрей Петрович Филев, Анатолий Васильевич Говорин,
Евгения Владимировна Радаева, Марина Владимировна Чистякова
(Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Говорин,
кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. А.В. Говорин)

Резюме. Исследовано содержание неэстерифицированных жирных кислот и адениловых нуклеотидов в крови у 62 больных с поствирусным циррозом печени. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, соответствующего возраста. Выявлено, что у больных с циррозом печени повышено содержание свободных жирных кислот в сыворотке крови и снижена концентрация глицерола. При изучении уровня макроэргических фосфатов в

эритроцитах крови, отмечено уменьшение содержания в эритроцитах крови АТФ, в то время как показатели АДФ и АМФ практически не отличались от контроля.

Ключевые слова: цирроз печени, неэстерифицированные жирные кислоты, адениловые нуклеотиды.

NONESTERIFIED FATTY ACIDS CONTENT IN BLOOD OF THE PATIENTS WITH POST VIRAL CIRRHOSIS

E.I. Morozova, A.P. Filev, A.V. Govorin, E.V. Radaeva, M.V. Chistyakova
(Chita State Medical Academy)

Summary. Nonesterified fatty acids and adenylic nucleotides contents were studied in 62 patients with post viral cirrhosis. The test group consisted of practically healthy people of the same age. The patients with cirrhosis are reported to have an increased number of nonesterified fatty acids in the blood serum and decreased concentration of glycerol. Observing the energy phosphate level in erythrocytes the decreased ATP contents were revealed, ADP and AMP figures were the same as those in the test group.

Key words: hepatic cirrhosis, nonesterified fatty acids, adenylic nucleotides.

Наиболее грозными осложнениями у больных с циррозом печени являются желудочно-кишечные кровотечения, портопультмональная гипертензия и гипопротеинемические пневмонии, а также спонтанный бактериальный перитонит и гепаторенальный синдром [3,5,9]. В последние годы пристальное внимание уделяется и проблеме формирования цирротической кардиомиопатии у этой категории больных. Развитие портальной гипертензии способствует формированию кардиогемодинамических расстройств [1,8,14]. Известно, что морфофункциональным нарушениям сердца часто предшествуют метаболические изменения в миокарде [4]. По литературным данным, функциональная недостаточность печени ведет к глубоким метаболическим нарушениям, в том числе, в жирно-кислотной системе крови и макроэргическом статусе [6]. Между тем, состояние субстратного и энергетического метаболизма у больных с циррозом печени в литературе освещено недостаточно.

Цель исследования: изучение содержания неэстерифицированных (свободных) жирных кислот (НЭЖК) в сыворотке крови, а также уровня макроэргических фосфатов в эритроцитах больных с поствирусным циррозом печени.

Материалы и методы

В исследование включили 62 больных (44 мужчины и 18 женщин, средний возраст составил $37,2 \pm 6,3$ лет) с вирусным циррозом печени. Клинический диагноз был верифицирован с использованием современного комплексного клиничко-лабораторного и инструментального исследования. Все больные были разделены на две группы. Первую группу составили 42 больных без асцита, вторую – 20 с циррозом печени, осложнившимся асцитом. Критерием исключения явилось наличие ишемической болезни сердца, сахарного диабета, гипертонической болезни, хронических заболеваний в стадии обострения, а также острых воспалительных заболеваний, хронического алкоголизма, возраст старше 52 лет. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, соответствующего возраста. Всем больным в сыворотке крови определялся общий уровень НЭЖК [10], содержание глицерола [17,18]. Эритроциты крови служили объектом исследования АТФ [13], АДФ и АМФ [16]. Всеми больными было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для статистической обработки данных применялся пакет статистических программ Statistica 6.0. Перед проведением расчетов все вариационные ряды тестировались на нормальность при помощи метода оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса. Распределение практически всех вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому в дальнейшем в анализе применялись методы непараметрической статистики. Значимость различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$ [7].

Результаты и обсуждение

Содержание НЭЖК в сыворотке крови у больных циррозом печени, независимо от тяжести заболевания, было повышено по сравнению с аналогичными показателями здоровых лиц $781,02 [694,89;879,48]$ и $456,27 [409,35;488,78]$ мкмоль/л соответственно ($p < 0,01$). Уровень глицерола же по сравнению с контролем был ниже: $2,07 [1,64;2,5]$ и $3,44 [2,9;3,7]$ мг/дл соответственно ($p < 0,01$).

При оценке жирно-кислотного статуса по группам также выявлены значительные изменения. Как видно из данных, представленных в таблице 1, в первой группе концентрация НЭЖК превышала таковую контрольной группы на 40,3% ($p < 0,01$). Содержание глицерола в сыворотке крови у этой же категории больных было ниже, чем в группе здоровых лиц на 47,6% ($p < 0,01$). Увеличение уровня НЭЖК в сыворотке крови больных циррозом печени без асцита, наряду со снижением глицерола, приводило к повышению показателя НЭЖК/глицерол в данной группе, который был больше в 2,5 раза по сравнению с контролем ($p < 0,01$).

Во второй группе содержание НЭЖК статистически значимо увеличивалось по сравнению с контролем на 42% ($p < 0,01$). Также у этой категории больных зарегистрирован наиболее низкий уровень глицерола в крови, который был ниже на 42,4% в сравнении со здоровыми лицами ($p < 0,01$). Учитывая данные показатели, коэффициент НЭЖК/глицерол имел наибольшее значение во второй группе и превышал аналогичный показатель здоровых лиц в 3 раза ($p < 0,01$). Следует отметить, что достоверной разницы между группами исследуемых больных по данным показателям выявлено не было.

Содержание АТФ в эритроцитах больных с поствирусным циррозом печени была статистически значимо ниже показателя здоровых: $1,41 [0,81;1,54]$ и $1,88 [1,72;1,96]$ ммоль/л, соответственно ($p < 0,01$). Наименьший уровень АТФ в эритроцитах зарегистрирован у больных с циррозом печени, осложненным асцитом (табл. 1), и составил 74% от показателя контроля ($p < 0,01$). Концентрация же АДФ и АМФ в обеих группах практически не менялась и статистически значимо не отличалась от контроля.

Для более полной оценки обмена адениловых нуклеотидов мы использовали коэффициент энергетического заряда эритроцитов (ЭЗЭ): $ЭЗЭ = [2 \times (АТФ) + (АДФ)] / (АТФ + АДФ + АМФ) \times 2$, характеризующий соотношение энергосинтезирующей и энергоутилизирующей системы клеток [15] (табл. 1). Выявлено, что коэффициент ЭЗЭ снижался у больных первой группы на 8%, а второй – почти на 13% по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Снижение величины ЭЗЭ может служить информативным прогностическим признаком тяжести патологического процесса в организме [12].

Также максимально полно отражает изменения в содержании макроэргических фосфатов у обследованных больных «фосфатный потенциал», характеризующий соотношение $АДФ \times АМФ / АТФ$ [11]. У больных циррозом

Содержание НЭЖК, глицерола и адениловых нуклеотидов в крови больных циррозом печени М (25;75 перцентиль)

Показатель	Группы обследуемых		
	контрольная (n=30)	больные без асцита (n=42)	больные с асцитом (n=20)
СЖК, мкмоль/л	456,27[409,35; 488,78]	764,18[694,89; 879,48]*	786,38[710,01; 900,92]*
Глицерол, мг/дл	3,44[2,89;3,69]	2,33[1,36;2,7]*	1,98[1,74;2,38]*
Коэффициент СЖК/глицерол, усл. ед	131,6[119,14; 149,28]	326,52 [279,53; 459,4]*	395,53 [301,63; 580,6]*
АТФ, ммоль/л	1,88[1,72;1,96]	1,41[0,84;1,54]*	1,39[0,81;1,54]*
АДФ, ммоль/л	1,16[1,04;1,24]	1,29[0,52;1,56]	1,15[0,48;1,52]
АМФ, ммоль/л	0,94[0,76;0,97]	0,73[0,68;1,1]	0,81[0,61;1,91]
АДФ:АМФ/АТФ	0,56[0,48;0,64]	0,69[0,58;2,5]*	0,73[0,5;2,21]*
ЭЗЭ	0,62[0,6;0,64]	0,57[0,46;0,62]**	0,54[0,32;0,62]**

Примечание: * - $p < 0,01$, ** - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

зом печени без асцита он возрастал на 18%, а в группе с осложненной формой заболевания – на 23% по сравнению с аналогичным показателем здоровых лиц ($p < 0,01$). Статистически значимой разницы в содержании адениловых нуклеотидов между группами выявлено не было. Повышение фосфатного потенциала у данной категории больных может указывать на интенсивность синтеза макроэргов в эритроцитах, являясь компенсаторным механизмом усиленного синтеза АТФ [12].

Таким образом, обращает на себя внимание стати-

стически значимое повышение содержания свободных жирных кислот у всех больных с поствирусным циррозом печени и, соответственно, увеличение показателя коэффициента СЖК/глицерол. При этом статистически значимой разницы между группами не выявлено. На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что для больных с циррозом печени, характерен синдром нарушения утилизации жирных кислот миокардом, который характеризуется увеличением содержания жирных кислот в крови при относительном уменьшении содержания глицерола [8]. Избыток жирных кислот в организме всегда отражается на метаболизме клеток сердца и может приводить к нарушению генерации энергии и, возможно, к формированию дистрофии миокарда [2].

Также выявлен дисбаланс в системе АТФ-АДФ-АМФ у больных с циррозом печени, причиной которого, возможно, является истощение энергетического потенциала и повышенный расход энергии в условиях гемодинамических нарушений и, как следствие, гипоксии тканей. Данные патологические процессы, в конечном итоге, могут усугублять развивающуюся на фоне портальной гипертензии кардиомиопатию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берестень Н.Ф., Романов С.Н., Барвинченко Л.И., Цылунов А.О. Новый подход в оценке типа центральной гемодинамики при патологии печени // Эхография. – 2002. – Т. 3. №1. – С.19-27.
2. Василенко В.Х., Фельдман С.Б., Хитров Н.К. Миокардиодистрофия. – М.: Медицина, 1998. – 272 с.
3. Гарбузенко Д.В. Мультиорганные гемодинамические нарушения при циррозе печени // Терапевт. архив. – 2007. – №2. – С.73-77.
4. Говорин А.В. Некоронарогенные поражения миокарда. – Новосибирск: Наука, 2010. – 230 с.
5. Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В. Гепатопульмональный синдром: диагностика, патогенез, клиническая симптоматика и способы лечения // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2008. – №2. – С.12-17.
6. Кушнир И.Э. Метаболизм основных макроэргических эритроцитов больных хроническими гепатитами и циррозами печени по данным ^{31}P -ЯМР – спектроскопии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Харьков, 1992. – 21 с.
7. Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Шербатых А.В. Современные подходы к подготовке оригинальной статьи в журнал медико-биологической направленности в свете концепции «доказательной медицины» // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 76. №1. – С.5-8.
8. Неверов И.В., Говорин А.В., Иванов В.Н. Лабораторная диагностика инфаркта миокарда. – Чита, 1990. – 114 с.
9. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А. Цирротическая кардиомиопатия // Клиническая медицина. – 2007. – №9. – С.80-

83.

10. Подымова С.Д. Болезни печени. – М.: Медицина, 1993. – 544 с.
11. Прохоров М.Ю., Тиунов М.П., Шакалис Д.А. Простой колориметрический микрометод определения свободных жирных кислот // Лабораторное дело. – 1977. – №9. – С.535-536.
12. Рубин В.И., Захарова Н.Б., Целик Н.И., Лукьянов В.Ф. Обмен адениловых нуклеотидов и методы его исследования. – Саратов, 1983. –
13. Савлуков А.И., Камилев Р.Ф., Самсонов В.М., Шакиров Д.Ф. Энергетическое состояние эритроцитов при воздействии химических загрязнителей // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – №2. – С.26-29.
14. Явербаум П.М., Издебская Л.И. Методика определения АТФ в эритроцитах // Лабораторное дело. – 1986. – №1. – С.32-34.
15. Ягода А.В., Шнюкова Т.В. Сердечно-сосудистые аспекты действия гепатотропных вирусов в условиях хронического инфицирования // Медицинский вестник Северного Кавказа – 2007. – №2. – С.27-33.
16. Atkinson D.E. // Biochem. J. – 1968. – Vol. 11. – P.4030-4034.
17. Bergmeyer H.U. Methods of enzymatic analysis. – Weinheim. Verlag. Chemie, 1965. – 1963 p.
18. Rifai N., Warnick G.R. Methods for Clinical Laboratory Measurements of Lipid and Lipoprotein Risk Factors Washington DC, AACC Press, 1991. – P.324-357.
19. Tietz N. Fundamentals of Clinical Chemistry. – 3rd ed. – Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1987. – P.809-861.

Информация об авторах: Морозова Евгения Ивановна – аспирант, 672090, г. Чита, ул. Горького, 69-а, тел. (3022) 354324, e-mail: morozovaevgenija@yandex.ru; Филев Андрей Петрович – д.м.н., профессор кафедры; Говорин Анатолий Васильевич – ректор, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой; Радаева Евгения Владимировна – к.м.н., ассистент; Чистякова Марина Владимировна – к.м.н., ассистент.

ЧАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ СТЕНКИ ВЕН ПЕЧЕНИ ЧЕЛОВЕКА

Андрей Николаевич Русских, Анна Дмитриевна Шабоха, Павел Геннадьевич Шнякин,
Иван Владимирович Кан, Александр Федорович Макаров, Федор Викторович Медведев
(Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого,
ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра оперативной хирургии с топографической анатомией,
зав. – д.м.н., проф. Н.С. Горбунов)

Резюме. Выявлены особенности структуры стенки вен печени человека при помощи разработанной системы визуализации сосудов внутрипеченочной порто-кавальной системы. Определено, что основную роль в стенке печеночной вены занимает *t. externa*. Степень развитости стенки вен воротной системы, так же как и у системы печеночных вен, напрямую зависит от толщины *t. externa*. Следовательно, структуры сосудистых стенок печеночных вен и внутрипеченочных ветвей воротной вены аналогичны, толщина стенок напрямую зависит от степени развитости адвентиции, что позволяет относить обе системы к венам с преимущественным развитием продольного мышечного слоя адвентиции. Проведенное исследование демонстрирует преимущества представленного метода визуализации и верификации сосудов венозного русла печени человека.

Ключевые слова: печеночные вены, воротная вена, гистологическое строение, оригинальный метод исследования.

PRIVATE FEATURES OF STRUCTURE OF WALL OF HUMAN LIVER'S VEINS

A.N. Russkikh, A.D. Shabokha, P.G. Shnyakin, I.V. Kan, A.F. Makarov, F.V. Medvedev
(Valentin Voyno-Yasenetsky's Krasnoyarsk State Medical University)

Summary. The features of structure of wall of human liver's veins are exposed through the developed system of visualization of vessels of the intrahepatic porto-caval system. It is certain that a basic role in the walls of hepatic vein is occupied by *t. externa*. Degree of developed of wall of veins of the portal system, similarly as well as at the system of hepatic veins, straight depends on the thickness of *t. externa*. Consequently, the structures of vascular walls of hepatic veins and intrahepatic branches of portal veins are analogical, the thickness of walls straight depends on the degree of development of adventitia, that allows to attribute both systems to the veins with primary development of longitudinal muscular layer of adventitia. The conducted research demonstrates advantages of the presented method of visualization and verification of vessels of venous bed of human liver.

Key words: hepatic veins, portal vein, histological structure, the original method of investigation.

Гистологическое строение стенки любой вены в организме человека имеет свою структурную определенность. Доказано существование различных ее вариаций в зависимости от возраста, пола, индивидуальных особенностей организма и сопутствующих патологий. На основании сходства основных признаков структуры стенки, вены человека разделяются на отдельные группы. И хотя, общепризнанной классификации вен не существует, более приемлемой считается классификация, в основу которой положено развитие и строение мышечных элементов ее стенки: 1) вены с преимущественным развитием циркулярного мышечного слоя в меди; 2) вены с преимущественным развитием продольного мышечного слоя в адвентиции; 3) вены со слабым развитием мышечных элементов; 4) безмышечные вены; 5) вены, обладающие специальными приспособлениями для регуляции тока крови [2-5].

Установлено, что печеночные вены и внутрипеченочные ветви воротной вены (в совокупности – внутрипеченочная порто-кавальная система человека) относятся к венам с преимущественным развитием продольного мышечного слоя адвентиции. Взгляды авторов на строение стенки как печеночных вен, так и внутрипеченочных ветвей воротной вены несколько различны. Poirier-Charpy (1920) указывает, что стенка печеночных вен имеет мощную мускулатуру, расположенную в двух слоях – наружном продольном и внутреннем циркулярном [7]. Подобное в литературе встречается и при описании стенок ветвей воротной вены. Так, Vissicante (1966) утверждает, что стенка воротной вены характеризуется наличием максимально развитой гладкой мускулатуры, представленной мощным продольным мышечным слоем адвентиции и циркулярным мышечным слоем меди [6]. Исследования других авторов показывают, что в направлении к печени и внутри ее продольный мышечный слой стенки воротной вены утолщается, а циркулярный истончается (М. Христова, 1972). По

мнению В.Я. Бочарова (1970), печеночные вены первого порядка имеют различное строение стенки в различных участках. В начальной части этих вен интима представлена эндотелием и подстилающей его соединительной тканью [1]. Кнаружи от интимы соединительнотканые пучки располагаются реже и между ними внедряются пучки гладкомышечных волокон, имеющих продольную ориентацию. В конечной части печеночных вен первого порядка основная ориентация мышечных пучков продольная. А перед впадением в нижнюю полую вену гладкомышечные клетки на границе меди и адвентиции группируются в толстые пучки, ориентированные циркулярно.

Следовательно, вышеуказанные данные ставят под сомнение факт принадлежности исследуемой микроскопически какой-либо вены печени к той или иной сосудистой системе человека. А отсутствие единого мнения о структуре венозной стенки кавальной и портальной систем печени человека, а также недостаточность данных об особенностях стенки внутрипеченочных вен второго порядка, имеющих доказанное немаловажное значение в хирургии печени, является показанием к дальнейшему изучению особенностей структуры стенки внутрипеченочных вен человека.

Цель работы: определение особенностей структуры стенки вен печени человека при помощи разработанной системы визуализации сосудов внутрипеченочной порто-кавальной системы.

Материалы и методы

Для определения особенностей структуры стенки вен печени человека было исследовано 34 препарата печени мужчин, умерших насильственной смертью с быстрым темпом умирания, несвязанной с заболеваниями печени и ее сосудов. Первоначально, для четкой визуализации и определения принадлежности к портальной

либо кавальной системе при гистологическом исследовании венозная система печени предварительно подвергалась препаровке посредством наливки портальной системы печени окрашенной наливочной массой через воротную вену и кавальной системы – через нижнюю полую вену (рационализаторские предложения: №2509 и №2510 от 11.03.2011 г.). При этом растворы для разных систем окрашиваются тушью разных цветов (синей тушью окрашивалась кавальная система и красной тушью – портальная система (рис. 1)).

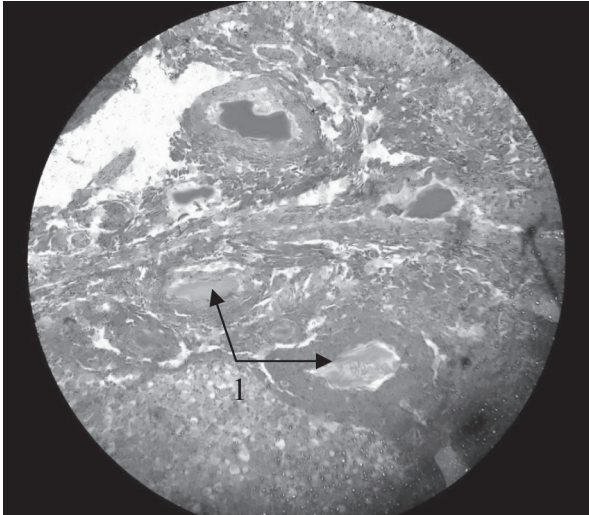


Рис. 1. Гистограмма печени человека. Окраска гематоксилин-эозином с окраской просвета печеночных вен синим желатином (1), портальных вен – красным желатином. Увеличение 8×25.

В последующем, подготовленные кусочки препарата печени подвергались обезвоживанию и обезжириванию в этиловом спирте. Так как желатин не растворяется в спирте, просвет сосудов остается прокрашенным в тот или иной цвет в зависимости от принадлежности к портальному или кавальному бассейну. На следующем этапе было приготовлено 562 среза препаратов по стандартным общеизвестным способам с дополнительным окрашиванием гематоксилин-эозином. На срезах при помощи окулярной сетки исследовались структурные образования стенки вен печени. На приготовленных препаратах проводились измерения толщины слоев стенки вен портальной и кавальной систем с помощью лупы с увеличением 8×25 и линейки с пересчетом данных по шкале линейных размеров каждого препарата.

Исследование выполнялось с соблюдением всех этических норм (выписка из протокола №34/2011 заседания локального этического комитета КрасГМУ).

Статистическая обработка материалов с использованием пакета Ms Excel 9,0, Statistica for Windows 6.0, Primer of Biostatistics Version 4.03 by Stanton. Статистическая значимость межгрупповых различий оценивалась по критерию t (Стьюдента) и χ^2 . При этом различия считались статистически значимыми при 95%-ом пороге вероятности ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

В ходе исследования определено, что в норме гистологическое строение внутриворотничкового бассейна кавальной системы мужчин одинаково вне зависимости от порядка. Вены данной системы относятся к венам с сильным развитием мышечных элементов; в них отсутствуют клапаны, при этом печеночные вены снабжены мышечными сфинктерами, регулирующими ток крови; максимально развита *t. externa* (2); *t. intima* (1) включает эндотелий и подэндотелиальный слой, причем последний содержит продольно ориентированные миоциты; *t. media* (4) представлена циркулярно ориентированными

миоцитами, между этими двумя оболочками находится внутренняя эластическая мембрана (3) (рис. 2).

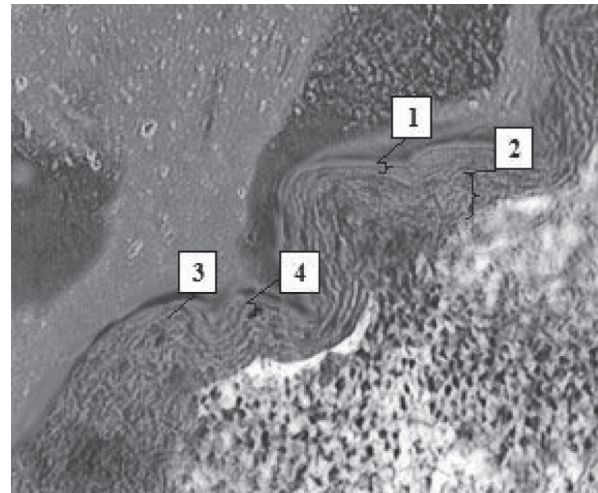


Рис. 2. Гистологическое строение печеночной вены человека.

Основную роль в стенке печеночной вены занимает *t. externa*: она состоит из мощных продольных пучков миоцитов и разделяющих их толстых прослоек рыхлой соединительной ткани. В средней и наружной оболочках содержатся сосуды, лимфатические капилляры и многочисленные нервные волокна. Средние значения показателей толщины различных слоев стенки печеночных вен приведены в таблице 1.

Таблица 1
Средние значения показателей толщины оболочек стенки печеночных вен человека (n=34)

Оболочка вены	Толщина (мкм)
<i>tunica intima</i>	30±5 мкм
<i>tunica media</i>	50±15 мкм
<i>tunica externa</i>	300±20 мкм

Так среднее значение показателя толщины стенки печеночной вены составляет 380±50 мкм, большую часть которой составляет *tunica externa* (300±20 мкм). По своей толщине она превышает в 4 раза внутреннюю и среднюю оболочки, значения показателей толщин которых составили 30±5 мкм и 50±15 мкм соответственно и принципиально не разнятся.

В стенке внутриворотничковых ветвей воротной вены человека независимо от порядка средняя оболочка (1) состоит из двух слоев: внутреннего – кольцевого, и наружного – продольного. По другим параметрам строение воротной вены не отличается от такового у печеночных вен (рис. 3).

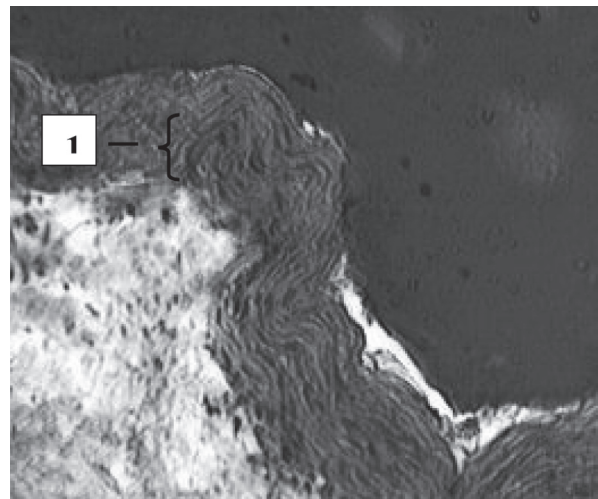


Рис. 3. Гистологическое строение воротной вены человека.

Установлено, что толщина стенки внутриворотной ветви воротной вены, среднее значение показателя которой составляет 425 ± 55 мкм, достоверно не отличается от толщины стенки печеночных вен (380 ± 50 мкм). Степень развитости стенки вен воротной системы, так же как и у системы печеночных вен, напрямую зависит от толщины

Таблица 2

Средние значения показателей толщин оболочек стенки внутриворотной ветви воротной вены человека (n=34)

Оболочка вены	Толщина (мкм)
tunica intima	40 ± 10 мкм
tunica media	70 ± 15 мкм
tunica externa	315 ± 30 мкм

tunica externa, среднее значение показателя которой составило 315 ± 30 мкм. Значения показателей толщин

внутренней и средней оболочек вен воротной системы печени аналогичны значениям толщин этих оболочек печеночных вен (40 ± 10 мкм и 70 ± 15 мкм соответственно) (табл. 2).

Следовательно, структуры сосудистых стенок печеночных вен и внутриворотных ветвей воротной вены аналогичны, толщина стенок напрямую зависит от степени развитости адвентиции, что позволяет относить обе системы к венам с преимущественным развитием продольного мышечного слоя адвентиции. А проведенное исследование демонстрирует преимущества предложенного метода визуализации и верификации сосудов венозного русла печени человека в виду отсутствия достоверных отличий в структуре сосудистой стенки печеночных вен и внутриворотных ветвей воротной вены.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобрик И.И., Шевченко Е.А., Черкасова В.Г. Развитие кровеносных и лимфатических сосудов. – Киев: Здоровья, 1991. – 206 с.
2. Борзяк Э.И., Бочаров В.Я., Волкова Л.И. Вены большого круга кровообращения // Анатомия человека / Под ред. М.Р. Сапина. – В 2-х т. Т. 2. – М.: Медицина, 1986. – С.215-235.
3. Заварзин А.А., Румянцев А.В. Курс гистологии. Глава девятая. Сосудистая система и сосудистые органы. – 6-е изд.

- М.: Медгиз, 1946. – С.411-421.
4. Кузнецов С.Л., Мушкетаров Н.Н. Гистология, цитология и эмбриология. – М.: МИА, 2007. – 602 с.
5. Михайлов Г.А. Печеночные вены // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1966. – Т. 50. №2. – С.27-33.
6. Bucciante L. Microscopie optique de la paroi veueuse // Symp. int. morph. histochim. paroi vase. – Erliburg, 1966. – №2. – P.211.
7. Poirier P., Charpy A. Traite d'anatomie humaine. – Paris, Masson, 1920. – Vol. 5. – P.88-110.

Информация об авторах: Русских Андрей Николаевич – старший преподаватель, к.м.н.; Шабоха Анна Дмитриевна – студентка 606 группы педиатрического факультета, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 13, КрасГМУ, кафедра оперативной хирургии с топографической анатомией, e-mail: tat_yak@mail.ru; Шнякин Павел Геннадьевич – докторант, к.м.н.; Кан Иван Владимирович – аспирант; Макаров Александр Федорович – ассистент, к.м.н.; Медведев Федор Викторович – соискатель.

© БАЗДЫРЕВ Е.Д., БАЙРАКОВА Ю.В., КАЗАЧЕК Я.В., БЕЗДЕНЕЖНЫХ Н.А., ПОЛИКУТИНА О.М., СЛЕПЫНИНА Ю.С., БАРБАРАШ О.Л. – 2012
УДК: 616.12-005.4:616.2

ПАТОЛОГИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Евгений Дмитриевич Баздырев, Юлия Вячеславовна Байракова, Яна Владимировна Казачек, Наталья Александровна Безденежных, Ольга Михайловна Поликутина, Юлия Сергеевна Слепынина, Ольга Леонидовна Барбараш

(НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, г. Кемерово, директор – д.м.н., проф. О.Л. Барбараш, отдел мультифокального атеросклероза, и.о. зав. – д.м.н., проф. А.Н. Сумин)

Резюме. Цель исследования заключалась в выявлении поражения респираторной системы у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) в условиях крупного промышленного региона. Представлены результаты исследования 138 пациентов с ИБС и запланированным проведением коронарного шунтирования. Учитывая факт наличия сопутствующей патологии системы дыхания, а также данных исследований функции респираторной системы, включающих проведение спирометрии, бодиплетизмографии, определение аэродинамического сопротивления дыхательных путей и диффузионной способности легких, у 38 (27,5%) пациентов была ранее диагностирована патология легких, у 32 (23,2%) – впервые были выявлены признаки заболевания бронхо-легочной системы в виде поражения мелких бронхов, повышения сопротивления дыхательных путей, признаков обструктивных нарушений, формирования «воздушных ловушек». У 68 (49,3%) пациентов не выявлено клинических и инструментальных признаков поражения респираторной системы. В ходе проведения сравнительного анализа было показано, что пациенты с впервые выявленной респираторной патологией имели более высокий индекс массы тела, были старше, имели большее количество пораженных коронарных артерий, наименьшую длительность ИБС, но более высокий функциональный класс хронической сердечной недостаточности. У пациентов, имевших отягощенный респираторный анамнез, выявлены меньшие параметры жизненной и общей емкости легких, альвеолярный объем и диффузионной способности легких, по сравнению с пациентами других групп. Таким образом, проведение детального обследования бронхо-легочной системы позволяет выявить сопутствующую патологию респираторной системы дополнительно у 32% больных ИБС.

Ключевые слова: респираторная система, ишемическая болезнь сердца.

RESPIRATORY PATHOLOGY IN ISCHEMIC HEART DISEASE PATIENTS

E.D. Bazdyrev, Y.V. Bayakova, Y.V. Kazachek, N.A. Bezdenezhnykh, O.M. Polikutina, Y.S. Slepynina, O.L. Barbarash
(Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases under the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences)

Summary. The study was aimed at evaluating respiratory pathology in stable ischemic heart disease (IHD) patients living in a big industrial region. 138 IHD patients scheduled for coronary artery bypass surgery were examined. Considering previous co-morbid respiratory diseases and the results of pulmonary function test, spirometry, body plethysmography,

airway resistance and lung diffusion capacity measurement 38 (27,5%) of patients had been earlier diagnosed with pulmonary disease and 32 (23,2%) patients had first medical reports of respiratory disease signs, e.g. affected bronchial tubes, higher airway resistance, obstructive impairments or 'air trap' symptoms. 68 (49,3%) patients had no clinical or instrumental signs of respiratory disease. The comparative analysis showed that patients with new-onset respiratory disease had higher body mass index (BMI), were older, had a greater number of affected coronary arteries, less IHD duration but higher NYHA class of chronic heart failure (CHF). Patients with previous respiratory disease had less vital lung capacity, alveolar volume and diffusion lung capacity compared with other patients. Thus, thorough examination of the respiratory system allows to reveal the co-morbid respiratory disease in additional 32% of IHD patients.

Key words: respiratory system, ischemic heart disease.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в структуре сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) занимает основное место по распространенности и смертности как в нашей стране, так и за рубежом. Сочетание легочной патологии с ССЗ является одним из распространенных в клинической практике. Данное сочетание, в первую очередь, обусловлено наличием общих факторов риска – таких, как возраст, влияние окружающей среды, вредные привычки [2,11]. Достаточно часто сочетаются ССЗ и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); по данным R. Kachel [2] они составляют около 62% в структуре заболеваемости старших возрастных групп, а по данным публикаций R.J. Reynolds и соавт. [2] около 50% больных хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) старше 50 лет страдают ИБС, артериальной гипертензией (АГ) или хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Кроме этого, наличие ХОБЛ у пациентов с ССЗ связано с высоким риском развития нарушений ритма сердца как одного из факторов риска развития внезапной смерти. Согласно имеющимся на сегодняшний день прогнозам, ожидается дальнейший рост категории пациентов с сочетанной патологией сердечно-сосудистой и респираторной систем. Эти прогнозы основываются на предполагаемом росте каждой патологии в отдельности, в частности, в связи с общим старением населения, что свидетельствует об актуальности данной проблемы [2].

Цель работы – в условиях крупного промышленного центра оценить наличие и степень выраженности поражений бронхо-лёгочной системы у пациентов со стабильной ИБС.

Материалы и методы

В исследование включено 138 пациентов перед проведением планового коронарного шунтирования (КШ), средний возраст – $57,0 \pm 3,0$ года. Критериями включения были: наличие ИБС, возраст до 79 лет и добровольное информированное согласие пациента на проведение исследования. Оценка респираторной функции исследуемых групп осуществлялась в несколько этапов. Первый этап заключался в сборе анамнеза, согласно которому было выделены группы: с наличием и отсутствием в анамнезе респираторной системы. У 38 (27,5%) пациентов имелись сопутствующие по данным анамнеза хронические заболевания бронхолегочной системы: 36 (94,8%) пациентов с хроническим бронхитом, у 2 (5,2%) – ХОБЛ, в этой группе была также эмфизема легких – у 30 (78,9%) пациентов, наблюдалась дыхательная недостаточность I степени – у 10 (26,3%). Базисной терапии по поводу заболеваний легких пациенты не принимали, используя короткие курсы муколитической терапии и короткодействующие бронходилататоры по требованию. Группу без отягощенного респираторного анамнеза составили 100 (72,5%) пациентов.

Следующий этап включал проведение спирометрии с регистрацией и анализом петли потока-объема. В ходе проведения теста определялись и оценивались: форсированная жизненная емкость легких (FVC), объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV₁), индекс Тиффно (FEV₁/FVC). Далее оценивали результаты бодиплетизмографии с последующим определением жизненной ёмкости легких (SVC), общей емкости легких (TLC), внутригрудного объема (TGV), резервного объ-

ема выдоха (ERV) и остаточного объема легких (RV). При определении аэродинамического сопротивления дыхательных путей оценивали показатели специфического трахео-бронхиального сопротивления (SRaw) и специфическую удельную проводимость воздухоносных путей (SGaw). Кроме того, определяли диффузионную способность легких (Dlco) методом однократной задержки дыхания. При проведении данного исследования рассчитывались диффузионная способность легких, скорректированная по уровню гемоглобина (Dlco cor), и альвеолярный объем (Va).

Все исследования респираторной функции легких проводили на бодиплетизмографе Elite D1-220v (Medical Graphics Corporation, США) в соответствии с критериями приемственности и воспроизводимости американского торакального общества [16]. Расчет показателей осуществлялся автоматически прилагаемой к оборудованию компьютерной программой «Breeze Suite 6.2». Интерпретацию результатов осуществлялся на основании отклонений полученных величин от должных значений [14].

Показатели внутрисердечной гемодинамики оценивали по данным ЭХО-КГ, выполненной аппаратом «Aloka SSD-2000» в М-режиме импульсным датчиком 3,5 МГц (Япония) по стандартной методике с использованием рекомендаций Комитета по номенклатуре и стандартизации двухмерной эхокардиографии Американского эхокардиографического общества [13] с последующей оценкой: фракции выброса левого желудочка (ФВ), конечного диастолического размера (КДР), конечного систолического размера (КСР). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux и Reichek [5]. Гипертрофия миокарда оценивалась по индексу миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела [10].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Средние значения представлены в виде медианы и квартильного отклонения ($Me \pm Q$). При анализе различий количественных признаков был использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Анализ связи между двумя признаками проводился непараметрическим методом Спирмена. Различия средних величин и корреляционные связи считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведение исследований бронхо-легочной системы среди пациентов с отсутствием указаний в анамнезе на респираторную патологию позволило выявить подгруппу пациентов с латентной патологией бронхолегочной системы. В данную группу вошли пациенты, у которых были диагностированы инструментальные признаки поражения дыхательной системы. Так, у 22 (68,7%) пациентов верифицированы спирмографические признаки поражения мелких бронхов, что проявлялось деформацией экспираторной части петли поток-объем; у 2 (6,3%) пациентов – минимальные признаки обструкции (снижение FEV₁, индекса Тиффно, повышение SRaw, снижение SGaw) и у 8 (25%) пациентов – уменьшение TGV относительно SVC как признак формирования «воздушных ловушек».

Таким образом, были сформированы три группы: I группа – 38 (27,5%) больных с известными ранее в анамнезе сопутствующими заболеваниями бронхо-легочной системы, 2 группа – 32 (23,2%) с впервые выявленной или латентной патологией системы дыхания, 3 группа – 68 (49,3%) пациенты без заболеваний и инструментальных признаков поражения респираторной системы.

Среди анализируемых групп выявлены статистически значимые различия по уровню SVC ($p_{1-2}=0,02$), TLC (p – от 0,01 до 0,012), Va (p – от 0,000 до 0,003) и Dlco (p – от 0,000 до 0,025) с наименьшими значениями у пациентов, имеющих отягощенный респираторный анамнез (I группа) (табл. 2). Обращает на себя внимание, что пациенты III группы (без клинических и инструментальных

Сравнительная характеристика пациентов с ИБС в зависимости от наличия сопутствующей патологии респираторной системы (Me±Q)

Клинико-анамнестические факторы	I группа n=38 (27,5%)	II группа n=32 (23,2%)	III группа n=68 (49,3%)	p
Средний возраст (лет)	58,2±2,0	59,6±2,2	57,0±3,0	p_{1-2} 0,007 p_{1-3} 0,03 p_{2-3} 0,000
Мужчины (n,%)	36 (94,7%)	26 (81,3%)	51 (75,0%)	
Женщины (n,%)	2 (5,3%)	6 (18,7%)	17 (25,0%)	
ИМТ (кг/м ²)	29,1±1,5	34,2±2,6	28,6±2,8	p_{1-2} 0,000 p_{1-3} 0,31 p_{2-3} 0,000
Наличие АГ (n,%)	28 (100%)	27 (84,4%)	66 (97%)	p_{1-2} 0,214 p_{1-3} 0,005 p_{2-3} 0,032
Средний ФК стенокардии	2,6±0,7	2,7±1,0	2,5±0,5	p_{1-2} 0,625 p_{1-3} 0,396 p_{2-3} 0,184
Длительность стенокардии (лет)	4,9±1,6	3,2±1,4	4,7±2,7	p_{1-2} 0,000 p_{1-3} 0,678 p_{2-3} 0,004
Количество перенесенных инфарктов миокарда в анамнезе (n,%)	30 (78,9%)	28 (87,5%)	57(83,8%)	p_{1-2} 0,276 p_{1-3} 0,353 p_{2-3} 0,438
Количество пораженных коронарных артерий (по данным коронароангиографии) (n)				
1 сосуд	28	13	27	
2 сосуда	10	12	29	
3 и более сосудов	0	7	12	
Средний ФК ХСН	2,6±0,3	2,9±0,7	2,5±0,2	p_{1-2} 0,019 p_{1-3} 0,042 p_{2-3} 0,000
Нарушения ритма (n,%)	6 (15,8%)	8 (25,0%)	26 (38,2%)	p_{1-2} 0,254 p_{1-3} 0,012 p_{2-3} 0,14
Наличие СД 2 типа в анамнезе (n,%)	10 (26,3%)	8 (25,0%)	31 (45,6%)	p_{1-2} 0,56 p_{1-3} 0,039 p_{2-3} 0,038
Длительность сахарного диабета 2 типа (лет)	1,2±0,5	2,8±0,7	2,5±0,5	p_{1-2} 0,000 p_{1-3} 0,000 p_{2-3} 0,016
Количество перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения в анамнезе (n,%)	8 (21,0%)	-	4 (5,9%)	p_{1-2} 0,141 p_{1-3} 0,139 p_{2-3} 0,255
Статус курения				
Активные курильщики (n,%)	18 (47,4%)	22 (68,7%)	40 (58,8%)	p_{1-2} 0,59 p_{1-3} 0,175 p_{2-3} 0,232
Бывшие курильщики (n,%)	18 (47,4%)	10 (31,3%)	18 (26,5%)	p_{1-2} 0,129 p_{1-3} 0,025 p_{2-3} 0,393
Не курили (n,%)	2 (5,2%)	-	10 (14,7%)	
Индекс пачки/лет	39,6±11,3	29,7±15,7	31,8±7,3	p_{1-2} 0,003 p_{1-3} 0,000 p_{2-3} 0,362

В результате сравнительного анализа групп (табл. 1) было установлено, что группу с впервые выявленной респираторной патологией составили пациенты более старшего возраста (59,6±2,2 лет), с более высоким ИМТ (34,2±2,6 кг/м²), меньшей длительностью ИБС (3,2±1,4 лет), но с более высоким средним ФК ХСН (2,9±0,7). Обращает на себя внимание тот факт, что группы не различались по количеству пациентов, курящих в настоящее время; учитывая ИПЛ, пациенты всех групп имели высокий риск развития поражения респираторной системы, этот индекс был максимальным (39,6±11,3) у пациентов с отягощенным анамнезом по бронхо-легочной патологией (I группа). Все пациенты получали стандартную терапию антигипертензивными, антиангинальными, дезагрегантными, липидснижающими препаратами.

Таблица 1
решения заболевания респираторной системы) имели более низкую ФВ, выше ИММЛЖ, больший конечный как систолический, так и диастолический объем ЛЖ.

При проведении корреляционного анализа клинико-анамнестических данных, параметров внутрисердечной гемодинамики, с одной стороны, и показателей респираторной функции легких, с другой, был выявлен ряд взаимосвязей. У пациентов всех групп наблюдалась обратная связь уровня Dlco и ФК ХСН ($r=-0,44$, $p=0,025$), ИПЛ имел положительную связь с уровнем RV ($r=0,73$, $p=0,004$) и обратную – с уровнем SGaw ($r=-0,53$, $p=0,041$) у пациентов II группы: более высокие значения ИПЛ ассоциировались с увеличением выраженности обструкции дыхательных путей и гиперинфляции легочной ткани. У пациентов без клинических и инструментальных признаков заболевания респираторной системы (III группа) выявлена отрицательная корреляционная связь между длительностью анамнеза СД и уровнем Dlco ($r=-0,62$, $p=0,023$). Статистически значимые корреляционные связи между показателями внутрисердечной гемодинамики и параметрами дыхания были выявлены только у пациентов с отягощенным бронхо-легочным анамнезом – между уровнем Dlco и размерами ЛЖ, а именно с КСР ($r=-0,67$, $p=0,001$), КДР ($r=-0,59$, $p=0,07$), а также между уровнем ИММЛЖ и SRaw ($r=0,55$, $p=0,013$).

Таким образом, инструментальное углубленное исследование респираторной системы у пациентов с ИБС перед плановым проведением КШ позволило впервые выявить у одной трети (32%) обследованных пациентов патологию легких. При этом процентное соотношение пациентов с отягощенным бронхо-легочным анамнезом и впервые диагностированной патологией легких не различалось (27,5% и 23,2% соответственно). Пациенты как с ранее диагностированной, так и с впервые выявленной патологией респираторной системы, в отличие от пациентов без клинических и инструментальных признаков поражения респираторной системы имели более высокие ИМТ и ФК ХСН. Пациенты с выявленной в предоперационном периоде респираторной дис-

Таблица 2

Основные показатели спирометрии, бодиплетизмографии, аэродинамического сопротивления, трансфер-фактора для оксида углерода и ЭХО-КТ пациентов с ИБС (Ме±Q)

Показатели	I группа n=38 (27,5%)	II группа n=32 (23,2%)	III группа n=68 (49,3%)	p
FVC (%)	95,0±6,0	101,6±10,5	98,3±8,5	p ₁₋₂ 0,141 p ₁₋₃ 0,139 p ₂₋₃ 0,255
FEV1 (%)	96,5±8,0	97,8±9,0	97,3±6,5	p ₁₋₂ 0,93 p ₁₋₃ 0,69 p ₂₋₃ 0,828
FEV1/ FVC (%)	75,0±1,5	74,1±3,5	77,0±4,5	p ₁₋₂ 0,322 p ₁₋₃ 0,66 p ₂₋₃ 0,035
SVC (%)	97,5±8,0	104,4±5,0	99,5±10,0	p ₁₋₂ 0,02 p ₁₋₃ 0,455 p ₂₋₃ 0,088
ERV (%)	122,0±41,0	113,3±14,0	118,0±28,5	p ₁₋₂ 0,830 p ₁₋₃ 0,673 p ₂₋₃ 0,56
TGV (%)	104,5±15,5	99,6±10,5	104,1±19,0	p ₁₋₂ 0,207 p ₁₋₃ 0,937 p ₂₋₃ 0,408
RV (%)	83,5±18,0	89,4±16,5	89,5±23,0	p ₁₋₂ 0,099 p ₁₋₃ 0,328 p ₂₋₃ 0,988
TLC (%)	95,0±5,0	100,0±9,0	100,1±7,5	p ₁₋₂ 0,012 p ₁₋₃ 0,01 p ₂₋₃ 0,968
Dlco cor (%)	78,5±8,0	85,6±10,0	93,7±11,5	p ₁₋₂ 0,022 p ₁₋₃ 0,000 p ₂₋₃ 0,025
Va (%)	95,0±6,5	99,2±4,0	100,8±6,5	p ₁₋₂ 0,000 p ₁₋₃ 0,003 p ₂₋₃ 0,396
sRaw (KPa*s)	0,49±0,22	0,57±0,07	0,59±0,15	p ₁₋₂ 0,598 p ₁₋₃ 0,051 p ₂₋₃ 0,636
sGaw (%)	113,5±49,5	99,3±19,0	101,3±32,0	p ₁₋₂ 0,406 p ₁₋₃ 0,273 p ₂₋₃ 0,828
КДР (см)	5,7±0,5	5,8±0,6	6,0±0,5	p ₁₋₂ 0,449 p ₁₋₃ 0,004 p ₂₋₃ 0,084
КСР (см)	3,9±0,2	4,0±0,7	4,4±0,6	p ₁₋₂ 0,403 p ₁₋₃ 0,000 p ₂₋₃ 0,004
ФВ (%)	59,9±3,0	57,1±7,0	58,4±5,0	p ₁₋₂ 0,029 p ₁₋₃ 0,059 p ₂₋₃ 0,291
ИММЛЖ (г/м ²)	155,0±19,6	160,8±21,5	179,0±33,7	p ₁₋₂ 0,242 p ₁₋₃ 0,000 p ₂₋₃ 0,006

функцией имели большее количество пораженных коронарных артерий достаточно меньшую длительность ИБС, но более высокий ФК ХСН, несмотря на то, что у пациентов без клинических и инструментальных признаков поражения респираторной системы имелись инструментальные критерии СН (большой КСР, КДР, ИММЛЖ), но ниже ФК ХСН. Очевидно, наличие респираторной патологии усугубляет течение ССЗ.

Сочетание респираторной патологии и ССЗ в настоящее время имеет довольно большую распространенность и обусловлено общими факторами риска, схожей клинической симптоматикой, общностью некоторых звеньев патогенеза. К наиболее часто встречающимся относится сочетание бронхиальной астмы (БА) и АГ, данное сочетание, по мнению ряда авторов [7,9,12], является в 30% случаев. Доказано, что неконтролируемая АГ оказывает негативное влияние на внутрилегочную гемодинамику и бронхиальную проходимость. Все чаще встречается в повседневной клинической практике сочетание БА и ИБС, что обусловлено как повышением заболеваемости данной нозологией, так и увеличением гериатрической популяции больных, у которых подобное сочетание весьма распространено. В 62% наблюдений среди больных ХОБЛ старших возрастных групп выявлено сочетание ХОБЛ с ХСН и ИБС [7,9,12].

Частое сочетание ССЗ и патологии респираторной

системы обусловлено не только высокой распространенностью этих заболеваний, но и некоторыми общими патогенетическими звеньями. В настоящее время признана важная роль воспалительных механизмов в развитии не только ХОБЛ, БА, но и многих ССЗ, в том числе атеросклероза, сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца [9]. Много общего и среди предрасполагающих факторов развития бронхообструктивной и сердечно-сосудистой патологии. В последнее время большое внимание стало уделяться такому экологическому фактору, как загрязнение воздуха. Продемонстрирована прямая корреляция между процентным содержанием альвеолярных макрофагов, фагоцитирующих частицы из загрязненного воздуха, и объемом атеросклеротических поражений у пациентов с ССЗ. Этот факт не вызывает удивления, так как именно моноцитарно-макрофагальное звено иммунной системы в значительной степени участвует в формировании воспалительного каскада как при БА, так и при ИБС [9].

Обсуждение проблемы бронхо-легочной коморбидности у пациентов с ИБС особенно актуально для Кузбасского региона. По данным доклада «О состоянии здоровья населения и деятельности здравоохранения Кемеровской области», в структуре первичной заболеваемости взрослого населения лидирующие позиции занимают болезни органов дыхания (21,6%), а в структуре общей заболеваемости взрослого населения болезни органов дыхания занимают второе место (13,5%), уступая заболеваниям органов кровообращения (18,7%) [8].

Состояние окружающей среды играет перво-степенную роль в развитии патологии органов дыхания. Согласно докладу «О состоянии и об охране окружающей среды РФ в 2009 году», значительное воздействие на атмосферный воздух в Кемеровской области оказывают предприятия по добыче полезных ископаемых, производству кокса, передаче и распределению электроэнергии, автомобильный транспорт. В целом с 2005 по 2009 годы выбросы загрязняющих веществ увеличились с 1281,1 до 1408,1 тысяч тонн. Кемеровская область признана регионом с наивысшим в стране объемом образования отходов. Из 20 городов России с наибольшим количеством образования отходов первые четыре места занимают города Кемеровской области [6]. Еще одним важным фактором, определяющим высокий уровень бронхо-легочных заболеваний, является курение, широко распространенное в нашей популяции.

Длительное формирование патологии лёгких и сердца объединяли воздействие общих факторов риска, например, курение, способное инициировать оксидативный стресс и эндотелиальную дисфункцию, самостоятельно поддерживать воспалительный процесс, односторонне воздействуя и на респираторную, и на кардио-васкулярную системы [1]. Кроме того, сравнительно недавно в ряде популяционных исследований убедительно продемонстрировано наличие взаимосвязи между нарушением функций лёгких, оцениваемым форсированными показателями выдоха (FEV1), и повышенной частотой ССЗ, а также смертностью независимо от факта курения в анамнезе [1,15]. Даже у никогда не куривших лиц выраженное снижение FEV1 ассоциируется с 5-10-кратным ростом риска кардиальной смерти [1]. Исследования, проведенные нами ранее, позволили прийти к выводу о том, что наличие ССЗ, в частности, гипертонической болезни, даже при отсутствии сопутствующей патологии легких и курения, определяет снижение основных показателей вентиляции и диффузии в легких; респираторная система является одним из органов-мишеней наряду с сердцем, сосудами и почками

ми у данной категории пациентов [3,4].

Таким образом, результаты настоящего исследования позволили прийти к выводу о том, что у 50,7% пациентов с ИБС имеют место поражения бронхо-легочной системы, причем у половины патология ранее не диагностирована.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации // Пульмонология. – 2008. – №1. – С.5-13.
2. Айсанов З.Р., Козлова Л.И., Калманова Е.Н., Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания: опыт применения формотерола // Пульмонология. – 2006. – №2. – С.68-71.
3. Барбараш О.Л., Рутковская Н.В., Смакотина С.А. и др. Поражение лёгких у пациентов с гипертонической болезнью // Кардиология. – 2010. – №3. – С.31-36.
4. Барбараш О.Л., Рутковская Н.В., Смакотина С.А. и др. Функция легких у пациентов молодого и среднего возраста с гипертонической болезнью // Сибирское медицинское обозрение. – 2009. – №2. – С.19-26.
5. Волгина Г.В., Перепеченных Ю.В., Бикбов Б.Т. и др. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний у больных с хронической почечной недостаточностью // Нефрология и диализ. – 2000. – №4. – С.252-258.
6. Государственный доклад «О состоянии и об охране окружающей среды РФ в 2009 году» // www.mnr.gov.ru.
7. Дворецкий Л.И. Ведение пожилого больного ХОБЛ. – М.: Литтерра, 2005. – 216 с.
8. Доклад «О состоянии здоровья населения и деятельности здравоохранения Кемеровской области по совершенствованию организации и повышению качества оказания

медицинской помощи в 2009 году и задачах на 2010-2012 годы» // www.kuzdrav.ru.

9. Зыков К.А., Агапова О.Ю. Комбинированная бронхолитическая терапия бронхиальной астмы у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией // Consilium medicum. – 2011. – №3. – С.75-80.

10. Кабалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония: ключи к диагностике и лечению. – М., 2007. – 384 с.

11. Мещерякова Н.Н. Особенности бронхолитической терапии у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2007. – №1. – С.39-42.

12. Провоторов В.М., Кочичегова Т.В. Фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких и хронической сердечной недостаточности // Молодой ученый. – 2011. – Т. 2. №6. – С.187-189.

13. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии // Артер. гипертония. – 2001. – №1. – С.4-22.

14. Респираторная медицина: рук-во. В 2 т. / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.

15. Engstrom G., Lind P., Hedblad B., et al. Lung function and cardiovascular risk: relationship with inflammation-sensitive plasma proteins // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P.2555-2660.

16. Miller M.R., Crado R., Hakinson J., et al. Series ATS/ERS task force: standardization of function testing // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26. – P.319-338.

Информация об авторах: 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6, тел. (3842) 643279, e-mail: edb624@mail.ru,

Баздырев Евгений Дмитриевич – к.м.н., с.н.с.; Байракова Юлия Вячеславовна – к.м.н., с.н.с.;

Казачек Яна Владимировна – к.м.н., вед. н.с.; Безденежных Наталья Александровна – научный сотрудник;

Поликутина Ольга Михайловна – к.м.н., заведующая лабораторией; Слепнина Юлия Сергеевна – научный сотрудник;

Барбараш Ольга Леонидовна – д.м.н., профессор, директор

© ГАТИЯТОВ Ю.Ф., ЦЫБИКОВ Н.Н., ТЕРЕШКОВ П.П. – 2012
УДК 612.115.3; 612.017; 616.151.5; 616.127-005.8-097

АУТОАНТИТЕЛА К ПРОТРОМБИНУ И ТРОМБИНУ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Юрий Фаатович Гатиятов, Намжил Нанзатович Цыбиков, Терешков Павел Петрович
(Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Говорин,
кафедра патологической физиологии, зав. – д.м.н., проф. Н.Н. Цыбиков)

Резюме. Целью исследования явилось изучение динамики аутоантител к протромбину и тромбину в разные стадии инфаркта миокарда. При иммуноферментном анализе плазмы, полученной у 57 больных в различные периоды инфаркта миокарда, обнаружена стадийность изменений уровня аутоантител к протромбину и тромбину. Минимум аутоантител к протромбину выявлен в подострую стадию инфаркта миокарда, минимум аутоантител к тромбину выявлен в острую стадию инфаркта миокарда.

Ключевые слова: аутоантитела, факторы свёртывания крови, гемостаз, ишемическая болезнь сердца.

AUTOANTIBODIES TO PROTHROMBIN AND THROMBIN IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

Yu.F. Gatiyatov, N.N. Tsybikov, P.P. Tereshkov
(Chita State Medical Academy)

Summary. The aim of the study was to investigate the dynamics of autoantibodies to prothrombin and thrombin at different stages of myocardial infarction. With the help of ELISA plasma obtained from 57 patients at different stages of myocardial infarction, showed phasic changes in the level of autoantibodies to prothrombin and thrombin. Minimum of autoantibodies to prothrombin was detected in subacute phase of myocardial infarction, minimum of autoantibodies to thrombin was detected in the acute phase of myocardial infarction.

Key words: autoantibodies, blood clotting factors, hemostasis, ischemic heart disease.

В настоящее время является доказанным факт наличия аутоантител (аАт) практически ко всем факторам свертывания крови (II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII) [2,7]. Теоретическую и практическую значимость имеет ре-

шение вопроса об их физиологической и патофизиологической роли, так как аАт, появляясь в организме, могут определять клиническое течение и исход основного заболевания [8]. В исследованиях, выполненных

Б.И. Кузником, Н.Н. Цыбиковым и др. [2,4,8], было продемонстрировано наличие аАт к активированным факторам свёртывания крови не только при патологических процессах, но и у здоровых лиц. Присутствию в кровотоке, они обычно изменяют процесс свертывания крови. Последний представляет собой каскад последовательных протеолитических реакций, где неактивные проферменты, переходя в активное состояние, вероятно, изменяют свой антигенный облик. Специфические аАт могут модулировать коагуляционный гемостаз, связываясь с факторами свертывания крови и нейтрализуя их активность и/или ускоряя клиренс из кровотока [8]. В свете концепции иммунологической регуляции системы гемостаза, развитие гемостатического эффекта будет зависеть от того, реагируют ли аАт с проферментом или только с активированной формой фактора свёртывания крови [3].

Ишемическая болезнь сердца как патологический процесс представляет собой не только прогрессирующее атеросклеротическое поражение коронарного русла, но и выраженные изменения в системе гемостаза [1,6]. Ключевым событием в патогенезе инфаркта миокарда (ИМ) является внутрикoronарный тромбоз, включающий активацию сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, плазменных прокоагулянтов, системы фибринолиза и физиологических антикоагулянтов [5,6]. Однако проблема физиологической и патофизиологической роли аАт к факторам свертывания крови при этом состоянии остается недостаточно изученной. Ранее было продемонстрировано наличие аАт к факторам свертывания крови при ишемической болезни сердца (ИБС) [2].

Целью исследования явилось изучение динамики аАт к протромбину и тромбину в разные стадии инфаркта миокарда.

Материалы и методы

Оценивалось содержание в крови протромбина (II фактор) и тромбина (IIa фактор), а также аАт к протромбину (анти-II) и тромбину (анти-IIa). Больные с ИБС в возрасте $56,7 \pm 6,1$ лет были разделены на три группы согласно МКБ-X: 1-я – больные ИМ в острую стадию (1-10 суток, $n=18$); 2-я – больные с ИМ в подострую стадию (11-28 суток, $n=25$), 3-я – больные с постинфарктным кардиосклерозом (29-45 суток, $n=14$). Группа контроля состояла из 36 практически здоровых лиц без клинических проявлений ИБС ($53,5 \pm 6,7$ лет). В исследование не включались больные с тяжелой сопутствующей/фоновой патологией: злокачественными новообразованиями, заболеваниями эндокринной системы, алкоголизмом и хроническими воспалительными заболеваниями в стадии обострения.

Кровь у обследуемых собиралась натощак в стерильные вакуумные пробирки, содержащие 3,2% цитрата натрия. Далее собранный материал подвергался центрифугированию при 3000 об/мин., отобранная плазма замораживалась при температуре -30°C . Непосредственно перед иммуноферментным анализом биологический материал размораживался при комнатной температуре. Определение общего содержания аАт IgG и IgM классов к II и IIa фак-

торам осуществлялось в плазме с помощью наборов для иммуноферментного анализа (Anti-Prothrombin IgG/IgM Organic Diagnostica GmbH, Germany и AESKULA Thrombin-GM, Germany), полученные результаты выражались в Ед/мл. Содержания протромбина и тромбина изучалось в плазме с использованием наборов для иммуноферментного анализа (AssayMax Human Prothrombin ELISA Kit, Assaypro USA и AssayMax Human Thrombin ELISA Kit, Assaypro USA). Результаты выражались для протромбина в мкг/мл, для тромбина – в нг/мл. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 6.1. Полученные данные представлены медианой и 25-ым–75-ым процентилем. Для сопоставления двух групп применялся U-критерий Манна-Уитни, статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

При оценке уровня протромбина, как видно из таблицы 1, различий по сравнению с контролем не выявлено ни в одной из групп. Увеличение содержания тромбина обнаружено у больных в подострую стадию ИМ ($p_{K-2}=0,0203$) и при постинфарктном кардиосклерозе ($p_{K-3}=0,0013$) по сравнению с контрольной группой. Установлены различия в показателях тромбина у больных в острую стадию ИМ по сравнению с подострой стадией и постинфарктным кардиосклерозом. Изменение концентрации антипротромбиновых аАт выявлено в острую и подострую стадии ИМ по сравнению с контролем: происходит последовательное снижение аАт с 1,03 Ед/мл в острую стадию до 0,94 Ед/мл в подострую стадию ИМ. В дальнейшем при постинфарктном кардиосклерозе наблюдается тенденция к нормализации уровня антипротромбиновых аАт, отсутствуют статистически значимые различия по сравнению с группой контроля ($p_{K-3}=0,07$). При анализе антитромбиновых аАт наибольший уровень аАт отмечается в контрольной группе (3,13 Ед/мл), в острый период ИМ наблюдается минимальная концентрация антитромбиновых аАт (1,2 Ед/мл, при $p_{K-1}=0,00004$), в подострую стадию имеет ме-

Таблица 1

Сравнительная характеристика содержания факторов свертывания крови и аутоантител к ним у больных ИБС (медиана, 25-й и 75-й процентиля)

Показатель	Контроль (n=36)	1-я группа инфаркт миокарда острая стадия (n=18)	2-я группа инфаркт миокарда подострая стадия (n=25)	3-я группа постинфарктный кардиосклероз (n=14)	p-уровень
Протромбин, мкг/мл	0,41 0,38-0,44	0,40 0,32-0,43	0,42 0,39-0,49	0,47 0,42-0,52	$p_{K-1}=0,8384$ $p_{K-2}=0,4074$ $p_{K-3}=0,1519$
Тромбин, нг/мл	2,29 2,16-3,59	2,27 1,79-3,35	5,46 2,42-7,92	4,19 4,06-8,31	$p_{K-1}=0,9535$ $p_{K-2}=0,0203$ $p_{K-3}=0,0013$ $p_{1-2}=0,0319$ $p_{1-3}=0,0484$
Аутоантитела к протромбину, Ед/мл	1,31 0,88-1,56	1,03 0,68-1,19	0,94 0,86-1,14	1,06 0,56-2,07	$p_{K-1}=0,0421$ $p_{K-2}=0,0135$ $p_{K-3}=0,0742$
Аутоантитела к тромбину, Ед/мл	3,13 2,42-3,92	1,2 0,58-1,83	1,42 1,05-1,8	1,82 1,06-4,14	$p_{K-1}=0,0001$ $p_{K-2}=0,0002$ $p_{K-3}=0,1531$ $p_{1-3}=0,0286$

Примечания: p_{K-1} – уровень значимости, полученный при сравнении контрольной группы и 1 группы; p_{K-2} – уровень значимости, полученный при сравнении контрольной группы и 2 группы; p_{K-3} – уровень значимости, полученный при сравнении контрольной группы и 3 группы; p_{1-2} – уровень значимости, полученный при сравнении 1 и 2 групп; p_{1-3} – уровень значимости, полученный при сравнении 1 и 3 групп.

сто тенденция к росту (1,42 Ед/мл, $p_{K-2}=0,000002$). У лиц с постинфарктным кардиосклерозом отмечено дальнейшее увеличение уровня антитромбиновых аАт, не достигающее значений контрольной группы ($p_{K-3}=0,1531$), однако статистически значимые различия установлены по сравнению с показателями больных с острой стадией ИМ ($p_{1-3}=0,0286$).

В патогенезе системных (сосудистых и коагулологических) проявлений при ИМ наряду с некрозом ведущее значение имеет эндотелиальная дисфункция, развивающаяся вследствие коронаростеноза [1,5,6]. В подобных неблагоприятных условиях эндотелиальные клетки способны экспрессировать тканевой фактор (ТФ). Последний вместе с фосфолипидами разрушенных мембран некротизированного эндотелия и миокарда инициируют свертывания крови: фосфолипиды играют роль матрицы для образования протромбиназы, а ТФ активирует VII фактор и совместно с VIIa фактором инициирует свертывание крови по внешнему пути коагуляции. При поступлении в общий кровоток как фосфолипидов, так и комплекса ТФ:VIIa, происходит сдвиг динамического равновесия коагуляция-фибринолиз в сторону длительной генерализованной гиперкоагуляции (первая стадия классического ДВС синдрома). Перечисленные изменения уровня аАт представляют особый интерес при анализе концентраций протромбина и тромбина. Как видно из таблицы 1, во всех стадиях ИМ не происходит значимых изменений концентрации протромбина. В тоже время, при снижении содержания антипротромбиновых аАт, стабильность концентрации протромбина можно объяснить лишь его постоянным синтезом *de novo* с параллельным потреблением в иммунных комплексах антипротромбиновыми аАт. Наблюдаемое уменьшение антипротромбиновых и антифибринозных аАт в острую и подострую стадии ИМ по сравнению с контролем объясняется потреблением их в иммунных комплексах: II:анти-II и IIa:анти-IIa. Следует полагать, что в этих соединениях происходит ингибирование активности факторов свертывания крови, что в конечном итоге приводит к уменьшению выраженности гиперкоагуляции. В дальнейшем, с 11-го до 28-го дня с момента перенесенного ИМ (2-я группа), увеличивается количество циркулирующего тромбина, что может быть объяснено следующими причинами. Во-первых, установлено снижение концентрации

антипротромбиновых аАт в указанные сроки, свидетельствующее об уменьшении эффективности утилизации тромбина антителами. Во-вторых, есть основания полагать, что в этот период времени снижается общий антипротромбиновый потенциал, реализуемый известными антипротеазами, вследствие их потребления в острую стадию ИМ. В-третьих, повышение содержания тромбина в подострую стадию ИМ может быть вызвано с его высвобождением из лизирующихся фибриновых сгустков. При этом не до конца понятны механизмы и биологическая целесообразность относительно низкого уровня аАт к тромбину. Такая диссоциация между высокой концентрацией тромбина и низким уровнем аАт к нему, вероятно, предрасполагает к развитию сосудистых катастроф (рецидивы ИМ, ишемические инсульты, микротромбозы) в этот временной промежуток (острая и подострая стадия). Свыше 28 дней с момента перенесенного ИМ наблюдаемая направленность к нормализации уровня тромбина и аАт к нему согласуется с уменьшением риска повторных ИМ [5,6].

В исследовании получены данные, свидетельствующие о снижении уровня аАт к протромбину и тромбину при ИМ. Изменения при данной патологии имеют стадийный характер: минимум аАт к фактору II отмечается в подострую стадию ИМ, минимум аАт к фактору IIa приходится на острую стадию; свыше 28 дней с момента развития ИМ возникает тенденция к увеличению концентрации аАт до нормальных уровней, соответствующих контрольной группе. Полученная характеристика динамики концентрации аАт к протромбину и тромбину в комплексе с изменениями уровней протромбина и тромбина в различные стадии ИМ позволяют расширить наши представления о патогенезе нарушений коагуляции и инициации тромбоза коронарных артерий, а также обуславливают необходимость проведения дальнейших исследований в этой области.

Исследование проведено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 11-04-98052-р_сибирь_а)

ЛИТЕРАТУРА

1. Галляутдинов С.Г., Чудакова Е.А. Особенности системы гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца // Казанский медицинский журнал. – 2012. – №1. – С.3-7.
2. Гатиятов Ю.Ф., Цыбиков Н.Н. Аутоантитела к факторам свертывания крови // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – №4. – С.34-38.
3. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н. Аутоиммунные механизмы регуляции системы гемостаза // Сибирский онкологический журнал. – 2005. – Т. 1. №13. – С.88-95.
4. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., Витковский Ю.А. Единая гуморальная система защиты организма // Забайкальский медицинский вестник. – 2004. – №4. – С.13-19.

5. Рагино Ю.И., Баум В.А., Полонская Я.В. и др. Окисленный фибриноген и его связь с нарушениями гемостаза и функции эндотелия при ишемической болезни сердца и инфаркте миокарда // Кардиология. – 2009. – №9. – С.7-8.

6. Явлов И.С. Антитромботическая терапия после обострения коронарной болезни сердца у больных, нуждающихся в длительном использовании антикоагулянтов // Сердце. – 2010. – №2. – С.47-53.

7. Franchini M., Capra F., Nicolini N., et al. Drug-induced anti-factor VIII antibodies: A systematic review // Medical Science Monitor. – 2007. – Vol. 13. №4. – P.55-61.

8. Nevinsky G.A., Buneva V.N. Natural catalytic antibodies in norm, autoimmune, viral, and bacterial diseases // The Scientific World Journal. – 2010. – Vol. 10. – P.1203-1233.

Информация об авторах: Гатиятов Юрий Фаатович – аспирант кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия; 672000, г. Чита, ул. Угданская, д. 59, кв. 53.; тел. +7-924-571-79-00; e-mail: yu.f.g@mail.ru; Цыбиков Намжил Нанзатович – зав. кафедрой патологической физиологии, д.м.н., профессор; Терешков Павел Петрович - с.н.с. НИИ медицинской экологии, к.м.н.

© АРХИПКИН С.В., КОХ И.А., ГОРБУНОВ Н.С., КЛАК Н.Н., ЧИКУН В.И., ШЕХОВЦОВА Ю.А. – 2012
УДК 343.982.323:572.087

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ ИДЕНТИФИКАЦИИ ЛИЧНОСТИ

Сергей Викторович Архипкин¹, Ирина Андреевна Кох, Николай Станиславович Горбунов, Наталья Николаевна Клак, Владимир Иванович Чикун, Юлия Александровна Шеховцова
(¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, зав. – д.м.н., проф. Н.С. Горбунов; ²НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, директор – член-корр. РАМН, проф. В.Т. Манчук)

Резюме. В настоящей статье проанализирован ряд отечественной и зарубежной литературы, содержащей ин-

формацию об антропометрических методах идентификации индивидуума. В обзоре представлены разнообразные антропологические способы идентификации личности человека, существующие на данный момент, и даны их краткие характеристики и описание. Выделены ключевые направления в использовании этих методик для изучения свойств идентифицируемого объекта и идентификации личности человека.

Ключевые слова: антропометрия, идентификация.

ANTHROPOMETRIC METHODS OF IDENTIFICATION

S.V. Arhipkin¹, I. A. Koh, N.S. Gorbunov, N.N. Klak, V.I. Chikun, Ju.A. Shekhovtsova

(¹Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky;

²Institute of Medical Problems of the North)

Summary. There has been analyzed a number of domestic and foreign literature containing information of the anthropometric methods for the identification of identity. This review presents a variety of anthropological methods of human identification, existing at present, and their brief description are given. The key trends in the use of these techniques to study the properties of the object and identification of the identity have been established.

Key words: anthropometry, identification.

В современном обществе человек является основным объектом изучения медицинской наукой, но, несмотря на это, остается до конца неизученным. В настоящее время, ведется поиск методов, являющихся относительно простыми в использовании, и дающими высокий процент информативности.

Нынешнее время – время военных действий, терроризма, природных и техногенных, сопровождающихся большим количеством жертв. В связи с этим, важнейшим направлением в изучении человека, является его идентификация. Вопрос об отождествлении личности был и остается одним из основных с начала появления науки о человеке [3]. Разработка новых, высокоэффективных методов, с помощью которых результаты отождествления становятся 100% точными, является одним из важнейших вопросов на данном этапе развития науки об идентификации вместе с совершенствованием организации и технологии процесса идентификации. В России, по данным различных ведомств, каждый год фиксируется сотни тысяч трупов неустановленных людей, а значит, эта проблема в данное время является весьма актуальной. Отождествление личности погибших в большинстве случаев затруднено из-за изменения их внешнего вида под действием различных повреждающих факторов. Поэтому разработка новых и усовершенствование уже имеющихся методов идентификации является чрезвычайно важной стратегической задачей [4].

Г.А. Кухарев утверждает, что определенные перспективы для отождествления личности имеет использование геометрии кисти. При помощи сенсорной пластины, на которой предусмотрен рельеф для пальцев и ладони, фиксируются форма, ширина, длина пальцев, очертания суставов, также может учитываться рисунок вен на тыльной поверхности кисти при использовании инфракрасного излучения, или узор папиллярных линий на волярной поверхности ладони [12].

В настоящее время при производстве экспертиз и исследований для отождествления личности применяется метод краниофациальной идентификации. Многочисленные дискуссии ведутся по поводу использования геометрии лица для идентификации личности. На сегодняшний день разработаны программы регистрации и распознавания участков лица, характеризующихся неизменностью и индивидуальностью, на основе которых программа выполняет построение трехмерного образа лица человека с множеством его вариантов на случаи поворота лица, наклона, изменения выражения. Помимо геометрии лица используется термограмма лица, в основе которой лежит распознавание уникального распределения на лице артерий, кровоснабжающих кожу и излучающих тепло [22].

М.А. Негашевой разработан метод диагностики типа телосложения по лицу, когда на основе измерительных характеристик лица (ширина лба, скуловой диаметр, высота верхней губы и др.) проводится индивидуальная диагностика трех основных соматотипов по классифи-

кации В.В. Бунака [цит. по 14]. Вышеуказанная методика, прежде всего рекомендована для соматотипирования живых лиц, в то время как В.Н. Звягин с соавт. предложил метод диагностики соматотипа по черепу, который может быть использован в случаях отсутствия или фрагментации скелета либо при экспертизе расчлененного трупа [цит. по 14]. На основе этого метода была выявлена корреляция между размерами лица и тела у мужчин в зависимости от типа телосложения [9].

В связи с развитием компьютерных технологий появилась возможность в качестве сравнительных материалов при краниофациальной идентификации использовать не только фотоснимки разыскиваемого лица, но и его прижизненные видеоизображения. Исследование и специальная обработка такой видеозаписи позволяют получить снимки головы во многих проекциях, более подробно исследовать строение ее элементов, выявить не отобразившиеся на фотоснимках особые приметы, особенности зубов и весьма эффективно применить эту дополнительную идентификационную информацию в сравнительных исследованиях [1].

Метод сравнительного исследования черепа неизвестного человека и фотоизображения предполагаемого лица являются конечным этапом краниофациальной идентификации личности. Для увеличения достоверности В.Н. Звягин с соавт. предлагают дополнительно использовать метод пространственного положения черепа при этой методике идентификации [11].

Н.В. Нарина описывает схемы С. Sigaud, E. Kretschmer, С. Konrad, широко используемые для определения типа телосложения. Они учитывают описательные признаки строения головы и лица. Кроме того, данные схемы используются зарубежными антропологами и судебно-медицинскими экспертами для проведения краниофациальной диагностики личности и пластическому восстановлению лица по черепу [14].

Как антропологический метод, нашла свое место и оториноларингологическая идентификация личности. У каждого человека есть свои особенности строения носа, конфигурации околоносовых пазух, ушных раковин, а так же особенности строения костных структур сосцевидного отростка, мозгового и лицевого отделов черепа. ЛОР-органы наиболее подвержены различного рода травмам, воспалительным заболеваниям, и их последствия (неправильно сросшиеся переломы, хронические воспалительные процессы в ЛОР-органах, дефекты после проведенных операций и др.) являются индивидуальными морфологическими признаками, которые выявляются путем физического обследования живого человека или секционного исследования мертвого тела [5].

Изменения в структуре носовой перегородки и фронтальной пазухи с использованием цефалометрический рентгенограммы как метод отождествления личности человека предложили использовать М.Р. David и J.L. Besana [19,20].

Анатомо-морфологические особенности ушной ра-

ковины для идентификации личности человека предлагает использовать Д.В. Малахов. Проведенное им корреляционное исследование ушных раковин позволило установить ряд признаков, расширяющих современные возможности при идентификации личности. Результаты проведенных исследований позволяют использовать анатомо-морфологические особенности и антропометрические показатели ушных раковин в работе бюро судебно-медицинской экспертизы при производстве идентификационных экспертиз [13].

В.Н. Звягин с соавт. после проведения ряда многочисленных исследований, разработали способ определения основных соматометрических показателей человека для экспертизы тела, которое было подвергнуто расчленению. Отсутствующие антропометрические показатели фрагментированного тела при этом могут быть определены при помощи уравнений множественной линейной регрессии [7]. Авторами также разработана методика диагностики соматотипа человека по длинным трубчатым костям верхних и нижних конечностей [8].

В.И. Чикун с соавт. выявили особенности формы поперечного сечения диафиза трубчатых костей верхней конечности мужчин, которые, как оказалось, существенно отличаются у разных соматотипов. Такие данные могут быть использованы в ходе судебно-медицинской идентификации при исследовании скелетированных трупов [18].

Е.А. Еременко с соавт. используют порядковую локализацию плюсневых костей и фаланг стопы для идентификации личности. Ими разработана методика, основанная на остеометрических данных, позволяющая установить порядковую локализацию плюсневых костей, основных и средних фаланг [6].

Нашла свое место остеометрическая методика определения локализации и половой принадлежности ребер с использованием дискриминантного анализа. Основные признаки, по которым проявляются отличия – общая дуговая долина, изгиб по плоскости, высотноразмерные размеры ребер. Для практического использования полученных результатов в целях судебно-медицинской экспертизы разработаны диагностические уравнения индивидуального определения половой принадлежности по ребрам [10].

Ю.И. Пиголькиным с соавт. выявлен комплекс параметров, имеющих наиболее сильную корреляцию с возрастом (протяженность зоны активного остеогенеза в продольном срезе ребра, толщина слоев внутренних и наружных генеральных пластинок диафиза большеберцовой кости, площадь трабекул в препарате эпифиза большеберцовой кости и др.). Возрастная динамика структур костной ткани отличается большим разнообразием в зависимости от их вида и локализации. Характеристика костной ткани изменяется неравномерно и несинхронно, что отражается в различной степени

ее корреляции с возрастом в разных возрастных группах. Дано общепризнанное объяснение полученных результатов [16].

Из красноярских ученых, Н.С. Горбунов (1991-2012) занимается углубленным изучением геометрии живота и передней брюшной стенки. Под его руководством разработано и внедрено в практику совершенно новое направление в судебной медицине – абдоминология. Это направление делает возможным использование размеров живота и передней брюшной стенки в качестве дополнительных диагностических критериев для достоверной диагностики пола, возраста, длины и массы тела, конституциональной принадлежности, региона проживания, времени и причины наступления смерти.

Достаточно важное место в судебно-медицинской идентификации занимает стоматология [21]. При идентификации личности, когда исследованию подвергаются костные останки, расчлененные и обугленные части трупов, гнилостно-трансформированные и мумифицированные трупы стоматологические методы отождествления личности нередко являются ведущими.

Г.А. Пашиян с соавт. считают, что специальное место должно быть отведено количественным признакам, характеризующим пространственное расположение зубов – параметры их наклона по отношению друг другу, к окклюзионной плоскости и базисным плоскостям верхней и нижней челюсти. Они предлагают оценку ангулометрических признаков зубов и зубных рядов рассматривать как дополнительный диагностический тест для целей судебно-медицинской идентификации личности, который можно проводить без предварительного установления половых, возрастных и иных особенностей индивидуума [15].

Имеются данные, что при исследовании анатомо-морфологических особенностей зубочелюстной системы возможно установление этнорасовой принадлежности человека, что также имеет немаловажное значение для идентификации личности [17].

С.Д. Арутюновым с соавт. предложена методика остеологической идентификации личности по данным морфометрического исследования нижней челюсти, в которой используются комплекс принятых в краниометрии линейных и угловых признаков [2].

В заключении хотелось бы отметить, что, имея несомненные успехи в решении проблемы отождествления личности человека, все же много вопросов остается нерешенными до конца. Почти все существующие методы идентификации личности невозможно применять как самостоятельный и метод идентификации, и только их совокупное использование позволяет достичь цель исследования. Вышеописанные способы доказывают, что поиск и создание новых методов идентификации личности является перспективным и востребованным направлением в изучении человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов С.С., Аветисян А.Г., Афанасьева О.Ю. и др. Новые технологии в краниофациальной идентификации личности // Судебно-медицинская экспертиза. – 2001. – №3. – С.25-28.
2. Арутюнов С.Д., Даллакян В.Ф. Остеологическая идентификация личности по данным морфометрического исследования нижней челюсти // Ортодонтия. – 2008. – №3. – С.8-14.
3. Божченко А.П., Моисеенко С.А., Толмачев И.А. Определение длины тела человека по особенностям папиллярного рельефа пальцев рук и ладоней: судебно-медицинская практика после чрезвычайных ситуаций // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2008. – №4. – С.39-44.
4. Божченко А.П., Толмачев И.А. Дерматоглифика пальцев рук в аспекте судебно-медицинской идентификации личности // Суд.-мед. эксперт. – 2009. – №2. – С.25-29.
5. Гюсан А.О. Оториноларингологический статус в идентификации личности // Фундаментальные исследования. – 2007. – №12. – С.537-538.

6. Еременко Е.А., Звягин В.Н. Установление порядковой локализации однотипных костей стопы // Суд.-мед. эксперт. – 2003. – №5. – С.32-36.
7. Звягин В.Н., Григорьева М.А. Прогнозирование основных соматических характеристик человека при экспертизе отдельных расчлененных частей тела // Суд.-мед. эксперт. – 2006. – №2. – С.20-24.
8. Звягин В.Н., Синева И.М. Определение соматотипа мужчин по остеометрическим признакам верхней и нижней конечности // Суд.-мед. эксперт. – 2009. – №5. – С.6-10.
9. Звягин В.Н., Негашева М.А. Исследование критериев размерной типологии лица и телосложения юношей // Суд.-мед. эксперт. – 2007. – №6. – С.9-13.
10. Звягин В.Н., Пермякова Е.Ю., Галицкая О.И. Остеометрическая методика определения порядковой локализации и половой принадлежности ребер с использованием дискриминантного анализа // Суд.-мед. эксперт. – 2009. – №1. – С.43-44.
11. Звягин В.Н., Иванов Н.В., Нарина Н.В. Пространственное положение черепа при краниофациальной идентификации

личности // Суд.-мед. эксперт. – 2006. – №3. – С.17-21.

12. Кухарев Г.А. Биометрические системы: методы и средства идентификации личности человека. – СПб.: Политехника, 2001. – 240 с.

13. Малахов Д.В. Комплексное исследование анатомо-морфологических особенностей ушной раковины для идентификации личности // Проблемы экспертизы в медицине. – 2006. – №4. – С.23-24.

14. Нарина Н.В., Звягин В.Н. Определение соматотипа мужчин при краниофациальной идентификации личности // Суд.-мед. эксперт. – 2004. – №5. – С.27-41.

15. Пашипян Г.А., Ромодановский П.О., Арутюнов С.Д. и др. Сравнительная характеристика ангулометрических параметров отдельных зубов и зубных рядов применительно к задачам идентификации личности // Суд.-мед. эксперт. – 2006. – №6. – С.16-18.

16. Пиголкин Ю.И., Богомолов Д.В., Золотенкова Г.В. и др. Возрастные изменения микроструктуры костной ткани и возможности их использования для идентификации личности // Суд.-мед. эксперт. – 2002. – №2. – С.17.

17. Саидов М.Т., Бишарян М.С. Исследование особенностей зубочелюстной системы жителей Дагестана и Армении с целью идентификации личности // Суд.-мед. эксперт. – 2008. – №6. – С.30-33.

18. Чикун В.И., Медведева Н.Н., Аверченко И.В. К вопросу о формах поперечного сечения диафиза плечевых костей мужчин // Актуальные проблемы морфологии: сб. науч. тр. – Красноярск, 2005. – С.221-222.

19. Besana J.L., Rogers T.L. Personal Identification Using the Frontal Sinus // J. Forensic Sci. – 2010. – Vol. 55. – P.584-589.

20. David M.P., Saxena R. Use of frontal sinus and nasal septum patterns as an aid in personal identification: A digital radiographic pilot study // J. Forensic Dent. Sci. – 2010. – №2. – P.77-80.

21. Ramenzoni L.L., Line S.R. Automated biometrics-based personal identification of the Hunter-Schreger bands of dental enamel // Proc. R. Soc. B. – 2006. – Vol. 273. – P.1155-1158.

22. Shen W., Tan T. Automated biometrics-based personal identification // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1999. – Vol. 96. – P.11065-11066.

Информация об авторах: Архипкин Сергей Викторович – аспирант, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1 «ж», кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии; e-mail: sergey1510@yandex.ru; тел. (391) 2201410; Кох Ирина Андреевна – ассистент; e-mail: imrika@mail.ru; Горбунов Николай Станиславович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, e-mail: gorbunov_ns@mail.ru; Клак Наталья Николаевна – ассистент; e-mail: nat.klak@rambler.ru; Чикун Владимир Иванович – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой, e-mail: krsk.edu@sudmed.info, тел. (391)2201391; Шеховцова Юлия Александровна – к.м.н., ассистент, e-mail: cyum@rambler.ru.

© ТРУБАЧЕВА А.В., АНИЩЕНКО В.В., ДОЛГИХ В.Т., ДОЛГИХ Т.И., ДЖАФАРОВА О.А., СОКОЛОВ А.В., ЕРШОВ А.В., ВЕЛИЧКО Г.Н. – 2012
УДК 616.37-001.1:611.018.1-092.9

ИЗМЕНЕНИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПО МЕХАНИЗМУ ПОВРЕЖДЕНИЯХ

Алла Васильевна Трубачева¹, Владимир Владимирович Анищенко², Владимир Терентьевич Долгих³,
Татьяна Ивановна Долгих³, Ольга Андреевна Джафарова⁴, Анатолий Владимирович Соколов⁴,
Антон Валерьевич Ершов³, Галина Николаевна Величко³

(¹Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 2, гл. врач – к.м.н. Е.В. Матвеев;
²Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.О. Маринкин,
кафедра хирургии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Анищенко; ³Омская государственная медицинская академия,
ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии,
зав. – д.м.н., проф. В.Т. Долгих, центральная научно-исследовательская лаборатория, зав. – д.м.н., проф.
Т.И. Долгих; ⁴НИИ молекулярной биологии и биофизика СО РАМН, директор – акад. РАМН В.В. Ляхович,
лаборатория компьютерных систем биоуправления, зав. – к.ф.-м.н. О.А. Джафарова)

Резюме. На 19 беспородных кошках после лапаротомии под общим обезболиванием измерен исходный электрический сигнал поджелудочной железы, после чего различными способами повреждалась железа (механическая травма, замораживание жидким азотом, химический ожог спиртом, введение в ткань железы трипсина и яда гадюки). После повреждения сигнал регистрировался в течение 6 часов. Выявлены общие закономерности изменения сигнала после повреждения: при всех видах повреждения отмечено увеличение вольтажа и частоты проходящих пиков, возникающее многократно в различные периоды после повреждения. В поздние сроки после повреждения отмечено резкое снижение активности железы вплоть до полного и длительного отсутствия сигнала, а также исчезновение в электрограмме медленных волн.

Ключевые слова: поджелудочная железа, электрическая активность, панкреонекроз.

CHANGING THE ELECTRIC ACTIVITY OF A PANCREAS IN DIFFERENT MECHANISMS OF DAMAGE

A. V. Trubacheva¹, V. V. Anishenko², V. T. Dolgikh³, T. I. Dolgikh³, O. A. Djafarova⁴,
A. V. Sokolov⁴, A. V. Ershov³, G. N. Velichko³

(¹Municipal Emergency Hospital № 2, ²Novosibirsk State Medical University, ³Omsk State Medical Academy,
⁴Institute of Molecular Biology and Biophysics SB RAMS)

Summary. The initial electric signal of a pancreas was measured on 19 not purebred cats after laparotomy under the general anaesthesia. Then the pancreas was damaged by different mechanisms of damage (a mechanical trauma, freezing by liquid nitrogen, a chemical burn by spirit, introduction in gland fabric trypsin and poison of a viper). After damage the signal was registered till 6 hours. The general laws of change of a signal after damage are revealed: at all kinds damage the increase in a voltage and frequency of the passing peaks, arising repeatedly during the various periods after damage is noted. In late terms after damage sharp decrease in activity of gland is noted up to full and a signal long absence, and also disappearance in electrogramme of slow waves.

Key words: a pancreas, electric activity, pancreanecrose.

Заболелаемость острым панкреатитом неуклонно растёт, и количество больных панкреатитами в течение

последних 10 лет увеличилось в 2 раза. Объективный прогноз, построенный на основании аппроксимирующей

щей линейной зависимости, предполагает постепенное увеличение числа такого рода больных в течение ближайших 5 лет [2,8,9,13]. Деструктивные формы составляют в среднем 15-30%, но имеют максимальную летальность – 15-45% [4,5,14]. Несмотря на значительные возможности лабораторной диагностики панкреатита, имеющиеся сегодня в мировом арсенале панкреатологов, они практически не используются в рядовых клиниках из-за дороговизны и трудоемкости методик. Традиционная диагностика не всегда позволяет достоверно диагностировать заболевание и выявлять деструктивный характер поражения железы [10]. Значительную помощь в диагностике характера и масштаба поражения в железе имеют прямые визуальные методы – УЗИ-диагностика, компьютерная томография, лапароскопия [7,11,15]. Недостатками этих методов является то, что визуализация и правильная трактовка патологических изменений в поджелудочной железе достоверна лишь на 5-7-е сутки от начала заболевания. На ранних стадиях в железе превалирует отек, маскирующий деструктивные зоны, а тяжесть некроза определяется по косвенным признакам – размерам железы и распространению ретроперитонеальной экссудации [3]. Тем не менее, важное значение для выбора тактики лечения больных острым панкреатитом и панкреонекрозом имеет определение уже в ранние сроки заболевания характера и масштаба поражения железы. В связи с этим представляется интересным оценить возможности электрографического метода для изучения функции поджелудочной железы в условиях ее некробиоза.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на 19 беспородных котах, наркотизированных зоветилом (15 мг/кг внутривенно). В остром эксперименте после лапаротомии регистрировался исходный сигнал в течение 2 минут в каждом стандартном отведении. В качестве усилителя биопотенциалов применялся миографический канал прибора БИ-01Р, входящий в состав программно-аппаратного комплекса «БОСЛАБ» (Новосибирск), позволяющий визуализировать, регистрировать электрические сигналы с поджелудочной железы, автоматически их обрабатывать, осуществлять статистический анализ (включая спектральный анализ), хранить их в базе данных и переносить в электронную таблицу MS Office Excel. В качестве электродов использовалась платиновая проволока 0,5 см в длину. При биполярной регистрации сигнала электроды размещались в трех отведениях: «головка-тело», «тело-хвост» и «головка-хвост». Нулевой электрод при всех способах регистрации сигнала устанавливался на ухо животного. После регистрации исходного сигнала ткань железы повреждалась одним из ниже описанных способов. При этом регистрировался сигнал в отведении «головка-хвост» (из-за отсутствия нескольких параллельных миографических каналов в приборе) в течение первых 1-1,5 часов, затем в течение 2 минут записывался сигнал в трех стандартных отведениях, в последующий час развития некроза электроды переставлялись вновь в отведение «головка-хвост». Таким образом, после каждого часа развития некроза проводилась регистрация сигнала 2 минуты в стандартных отведениях, а общее время регистрации сигнала составляло от 1 часа до 6 часов. Повреждение железы производилось механически (2 особи), введением спирта в ткань поджелудочной железы (3 особи), замораживанием железы жидким азотом (3 особи), введением трипсина (7 особей) и яда гадюки (4 особи). Исследование выполнялось в отделе экспериментальной хирургии ЦНИЛ Омской государственной медицинской академии с соблюдением правил обращения с лабораторными животными.

Результаты и обсуждение

При повреждении поджелудочной железы механиче-

ски через 7-10 мин. регистрировалось повышение активности в виде пиков, вольтаж которых достигал 300 мкВ. Через 16-20 мин. появлялись импульсы с вольтажом более 500 мкВ и по форме волны схожие с теми, что наблюдаются при ее стимуляции. Они регистрировались в течение нескольких десятков секунд. На протяжении первого часа наблюдения активность пиков повышалась неоднократно, но их вольтаж не превышал 200 мкВ. В конце первого – начале второго часа регистрировалась вторая волна импульсов с пиками, вольтаж которых превышал 500 мкВ. В течение второго часа активность железы практически отсутствовала, и лишь в самом конце второго часа наблюдалась импульсация. На протяжении последующих двух часов вновь появлялись пики, схожие по форме с пиками стимуляции, а общей характерной особенностью электрограммы были длительные периоды отсутствия активности железы и медленных волн. Через 4 часа после повреждения сигнал приобрел исходный вид.

После замораживания участков поджелудочной железы жидким азотом регистрация сигнала проводилась аналогично. При этом характерной особенностью было значительное повышение активности железы в более поздние сроки, что, очевидно, связано с повреждением клеток в процессе размораживания. В течение первого часа регистрации электрограммы отмечено повышение активности железы, выражавшееся в повышении вольтажа и частоты пиков. На электрограмме появились пики, схожие со стимуляцией, вольтаж которых в отдельных пиках достигал 300 мкВ. Пики регистрировались с умеренной частотой, а серий импульсов не наблюдалось. Ко второму часу прогрессивно увеличивалась активность железы, вольтаж и частота пиков возрастали, превышая 300 мкВ. Появились пики, имевшие длинный отрицательный след. Через 3 часа после повреждения вольтаж пиков вырос до 500 мкВ, увеличилась их частота. Через 4 часа при высоком вольтаже пиков до 500 мкВ наблюдалось увеличение частоты появления пиков, а также преобладали пики с длинным отрицательным следом. В течение 4-часового периода наблюдения активность железы медленно нарастала. Наиболее низкой ее активность была в первый час после повреждения.

Введение 95% спирта в железу сопровождалось повышением ее электрической активности, начиная с 43-й секунды после повреждения, что проявлялось значительным повышением вольтажа (до 800 мкВ) и частоты пиков. Форма пиков была схожей с пиками, полученными Н. Тамаг и соавт. [15] при стимуляции поджелудочной железы импульсами электрического тока. В конце первого часа при сохраненном высоком вольтаже пиков наблюдалось увеличение временных интервалов отсутствия активности железы, а электрограмма была в виде сплошной линии. На протяжении второго и третьего часа регистрации электрограммы отличалась низкая активность железы с единичными пиками, не превышавшими 200 мкВ, а вольтаж основной записи – не более 15 мкВ. После 3-го часа активность железы несколько возросла, вновь появились пики, вольтаж которых достигал 300 мкВ.

При моделировании панкреонекроза трипсином активность железы резко возросла сразу же после введения трипсина. На электрограмме появились пики с высоким вольтажом, частота их быстро нарастала, и через 10-16 мин. они проходили сериями импульсов, а вольтаж пиков превышал 800 мкВ. В течение последующих 30 мин. пики были единичными, вольтаж электрограммы снизился до 15 мкВ, а пиков – до 300 мкВ. К концу первого часа наблюдалось повторное повышение активности, но менее продолжительное по времени, вольтаж пиков возрастал до 700 мкВ. В течение последующих двух часов отмечалась достаточно высокая активность железы, вольтаж пиков составлял 600 мкВ, однако в самом конце третьего часа значительно увеличивались периоды отсутствия сигнала с железы, регистрировался лишь ЭКГ-сигнал. Характерной особенностью электрограммы

четвертого часа было практическое отсутствие активности с железа, появлялись лишь отдельные всплески активности на фоне ЭКГ-сигнала. Единичные высокие пики регистрировались на пятом и шестом часу наблюдения, но характерной особенностью электрограммы было длительное отсутствие сигнала с железа. Спектр сигнала имел пики во всех частотах (рис. 1).

ствия повреждающего фактора, соответствует вторичному аутолизу клеток как одному из патогенетических факторов панкреонекроза [6]. Изменения сигнала при повреждении характеризовались значительным повышением амплитуды пиков с возрастанием их частоты. Вольтаж пиков после повреждения железы возрастал в несколько раз (от 200 мкВ до 1000 мкВ). При этом не-

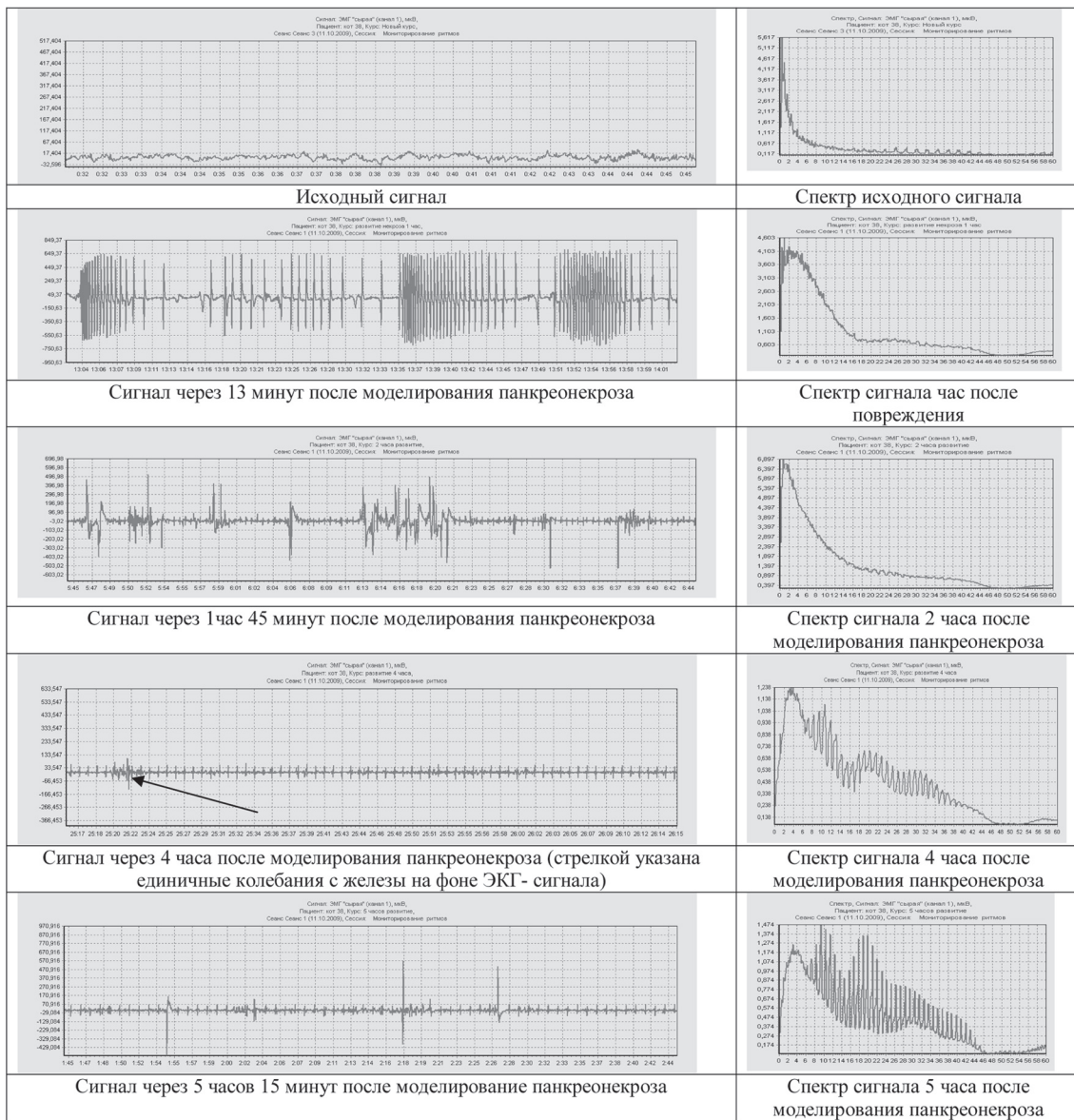


Рис. 1. Активность железы в разные периоды после моделирования панкреонекроза трипсином.

При моделировании панкреонекроза ядом гадюки электрограмму удавалось регистрировать в течение часа, поскольку животные погибали в сроки от 40 мин. до 1,5 часов. Сразу после введения яда гадюки отмечалось повышение активности поджелудочной железы, выразившееся в увеличении частоты и амплитуды проходящих пиков. Нередко они регистрировались в виде серии импульсов. Высокой активностью железы была до 30-й мин., затем значительно уменьшался общий вольтаж электрограммы, но периодически ее активность повышалась вплоть до гибели животного, а вольтаж пиков достигал 900 мкВ.

Таким образом, при всех видах повреждения поджелудочной железы зарегистрированы характерные изменения электрического сигнала. Важно, что при любом повреждении железы изменение активности железы происходило многократно в различные часы наблюдения. Повторное изменение активности железы после длительного времени, прошедшего после воздей-

редко наблюдались серии импульсов от нескольких секунд до нескольких минут. Форма пиков, регистрируемых при повреждении, оказалась схожей с формой пиков, полученных Н. Тамаг и соавт. [16] при стимуляции железы импульсами электрического тока (рис. 2). При изучении сигнала в норме при различном рационе кормления в разное время суток, схожее повышение активности нами зарегистрировано только после внутривенного введения 10 мл 40% раствора глюкозы. После введения глюкозы *per os* в той же дозировке импульсно-го повышения активности не наблюдалось.

Еще одной характерной особенностью сигнала после повреждения было длительное отсутствие сигнала с железа между периодами повышения активности. Подобные изменения сигнала в течение первых часов после повреждения наблюдались от десяти минут до нескольких десятков минут. При регистрации сигнала у животных до повреждения поджелудочной железы в течение 2 мин. мы редко наблюдали такое проявление

активности, а по литературным данным плоский сигнал с железы отмечается до 8 мин. регистрации [1]. В более поздний период после повреждения (3-5 часов) сигнал с железы практически отсутствовал, причем во всех отведениях. В интервале от 2,5 до 3,5 часов нередко регистрировался лишь ЭКГ-сигнал (возможности прибора

частоты проходящих пиков. Наиболее яркие изменения отмечались в ранние сроки после воздействия повреждающего фактора, что связано с непосредственным разрушением клеток в момент повреждения. Повторные повышения активности связаны со вторичной гибелью клеток в процессе развития некроза поджелудочной же-

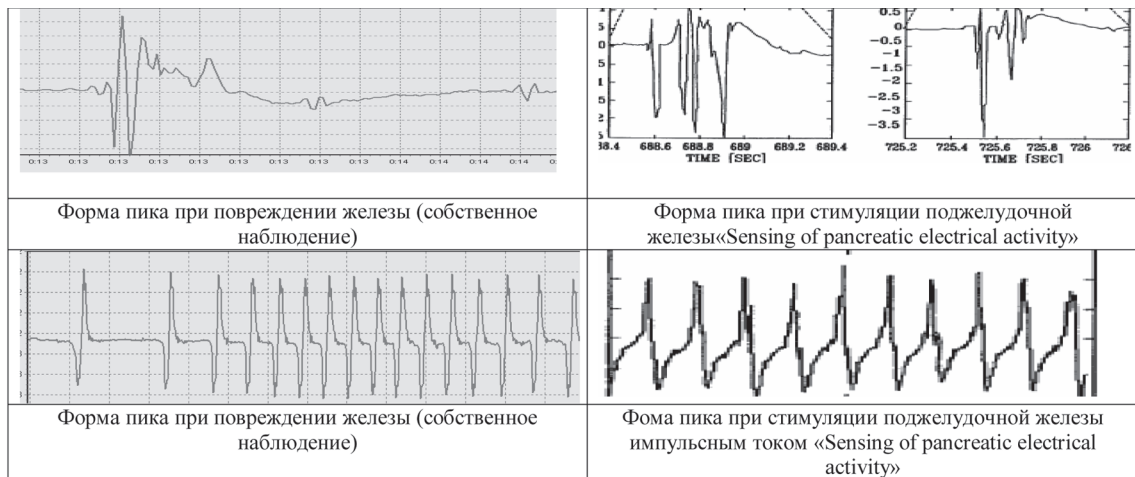


Рис. 2. Формы сигналов при повреждении железы и стимуляции электрическим током.

не позволяют исключить ЭКГ сигнала из записи). Через несколько часов после повреждения отмечается снижение вольтажа регистрируемого сигнала.

При регистрации электрограммы до повреждения железы нередко регистрируются медленные волны, появление которых Н. Татаг и соавт. [16] связывают с активностью клеток, расположенных на значительном удалении от электрода. Нередко в электрограмме в поздний период после повреждения медленных волн не отмечалось.

Таким образом, при любом повреждении железы наблюдалось резкое повышение электрической активности железы, выражавшееся в увеличении вольтажа и

лесты. Отсутствие колебаний или низкая активность железы, выявляемая в поздние периоды развития некроза, связаны с объемом поражения поджелудочной железы. Отсутствие медленных волн на электрограмме в более позднем периоде может свидетельствовать о повреждениях в далеко расположенных от электродов участках железы. Появление активности железы в более поздний период при ее повреждении жидким азотом может быть связано с особенностью механизма гибели клеток при размораживании железы. Форма пиков, полученных нами при повреждении железы, соответствует пикам, полученным Н. Татаг и соавт. [16] при стимуляции поджелудочной железы импульсами электрического тока.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С. Роль β -клеток в регуляции гомеостаза глюкозы в норме и при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. – 2008. – №4. – С.6-12.
2. Багненко С.Ф., Толстой А.Д., Красногоров В.Б. и др. Острый панкреатит (Протоколы диагностики и лечения) // Анналы хирургической гепатологии. – 2006. – Т. 11. №1. – С.60-66.
3. Ваиетко Р.В., Толстой А.Д., Курыгин А.А. и др. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы. – СПб., 2000. – 181 с.
4. Галимзянов Ф.В., Прудков М.И., Шаповалова О.П. Инфицированные формы тяжелого острого панкреатита, выбор хирургической тактики // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2009. – №3. – С.67-70.
5. Григорьев Е.Г., Коган А.С. Хирургия тяжелых гнойных процессов. – Новосибирск: Наука, 2000. – 314 с.
6. Двинянинова Н.А., Вискунов В.Г. Тайна панкреатической драмы. – Новосибирск, 2000. – 210 с.
7. Избасаров Р.Ж. Возможности эндовидеохирургической технологии в лечении острого панкреатита // Эндоскопическая хирургия. – 2009. – №6. – С.40-42.
8. Калягин А.Н. Современный взгляд на применения кватматела при панкреатитах // Consilium medicum. Приложение. Гастроэнтерология. – 2004. – Вып. 1. – С.17-19.

9. Косачев И.Д., Фокин Ю.Н., Паскарь С.В. Оценка эффективности оптимизированного алгоритма диагностики и лечения острого панкреатита // Военно-медицинский журнал. – 2009. – №11. – С.20-28.
10. Рыбаков Г.С., Дибиров М.Д., Брискин Б.С. и др. Алгоритм обследования и лечения больных острым панкреатитом // Анналы хирургии. – 2009. – №4. – С.20-26.
11. Савельев В.С. Диагностическая и лечебная тактика при панкреонекрозе // Русский медицинский журнал. – 2006. – №5. – С.9-14.
12. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бруневич С.З. и др. Диагностика и лечебная тактика при стерильном и инфицированном панкреонекрозе // Российский медицинский журнал. – 2006. – №5. – С.9-14.
13. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бруневич С.З. Панкреонекрозы. – М., 2008. – 259 с.
14. Buchler M.W., Gloor B., Muller C.A., et al. A necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the infection // Ann. Surg. 2000. – Vol. 232. №5. – P.619-626.
15. Takada K., Takada T., Kawarada Y., et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute management of acute pancreatitis // J Hepatobiliary Pancreat Surg. – 2006. – Vol. 13. – P.42-47.
16. Tamar H., Tamar L., Yuval M. Sensing of pancreatic electrical activity // US2007/0060812A1 /15.03/2007/1-38.

Информация об авторах: Трубачева Алла Васильевна – к.м.н., заведующая операционным блоком, e-mail: trubacheva2008@mail.ru; Анищенко Владимир Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, e-mail: AVV1110@yandex.ru; Долгих Владимир Терентьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, e-mail: prof_dolgh@mail.ru; Долгих Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор, заведующая лабораторией, e-mail: prof_dolgh@mail.ru; Джафарова Ольга Андреевна – к.ф.-м.н., руководитель лаборатории, e-mail: jafarova@soramn.ru; Соколов Анатолий Владимирович – с.н.с., e-mail: tolik@soramn.ru.

**ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ ТЯЖЕЛЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ***Ирина Вячеславовна Савельева*

(Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра акушерства и гинекологии № 1, зав. – к.м.н., доц. И.В. Савельева; Клинический родильный дом № 6 г. Омска, гл. врач – С.И. Блауман)

Резюме. Проведена оценка гестационных осложнений у 212 беременных с метаболическим синдромом в сравнении с 50 здоровыми беременными. Определены факторы риска гестационных осложнений в условиях метаболического синдрома. Предлагаемый комплекс профилактических мероприятий включает в себя два этапа: I этап – прегравидарный (амбулаторно-поликлиническая помощь); II этап – гестационный (амбулаторно-поликлиническая и стационарная помощь). II этап включает протокол оказания медицинской помощи женщинам в условиях развития тяжелых осложнений, анестезиологическое пособие и неотложные реанимационные мероприятия. Предложенный комплекс организационных мероприятий формирует системный профилактический подход по основным акушерским осложнениям при метаболическом синдроме у матери.

Ключевые слова: беременность, метаболический синдром, аутоантитела, осложнения.

**THE WAYS OF PREVENTIVE MAINTENANCE OF SEVERE COMPLICATIONS IN PREGNANT WOMEN
WITH METABOLIC SYNDROME***I. V. Savelyeva*

(Omsk State Medical Academy, Clinical Maternity Hospital № 6, Omsk)

Summary. The estimation of gestational complications in 212 pregnant women with metabolic syndrome in comparison with 50 healthy pregnant women has been conducted. The risk factors of gestational complications in the conditions of metabolic syndrome have been defined. The presented complex of preventive actions includes two stages: I stage – up to pregnancy (the out-patient-polyclinic help); II stage – gestational (the out-patient-polyclinic and stationary help). II stage includes the report of rendering the medical aid to women in the conditions of development of severe complications, anaesthetic device and urgent resuscitation actions. The presented complex of organizational actions forms the systemic preventive approach on the basic obstetric complications in mother's metabolic syndrome.

Key words: pregnancy, metabolic syndrome, autoantibodies, complications.

Проблема метаболического синдрома (МС) в последнее время все чаще привлекает внимание исследователей разных областей медицины. МС, по данным разных авторов, встречается у 25-45% населения индустриально развитых стран, имея при этом широкое распространение среди лиц молодого возраста, и относится к одному из самых распространенных заболеваний [1,2]. Ряд авторов [3] сообщают, что в условиях метаболического синдрома преэклампсия присоединяется в 78-90% наблюдений и характеризуется при этом ранним началом (до 30 недель) и тяжелыми клиническими проявлениями. Представляются интересными иммунологические аспекты МС. Трансплацентарно переносимые аутоантитела к инсулину и клеткам островков Лангерганса являются повреждающими факторами, влияющими на развитие всех функциональных систем плода, что обуславливает тяжесть состояния новорожденного в раннем неонатальном и постнатальном периодах [4]. Однако в доступной литературе фактически нет работ, в которых авторы предлагали бы комплекс профилактических и лечебных мероприятий, направленных на профилактику гестационных осложнений у беременных с МС.

Целью настоящего исследования явилось снижение частоты основных осложнений беременности (преэклампсии и плацентарной недостаточности) при МС у матери путем двухэтапного профилактического подхода.

Материалы и методы

Проведено открытое когортное проспективное контролируемое исследование, включающее 212 пациенток с МС (критерии включения – согласно рекомендациям ВОЗ 1999 г.), давших добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Всем пациенткам проводились общий осмотр, включая параметры роста, массы тела, вычислялся индекс Кетле (отношение массы тела к росту в м²), при этом прибавка массы тела за беременность не учитывалась. Биохимические показа-

тели периферической крови включали исследование липидного спектра, а также, для вычисления индекса Саго (отношение концентрации глюкозы в крови (в моль/л) к уровню инсулина (в мкЕД/мл)) и диагностики инсулинорезистентности определяли уровень глюкозы и инсулина в плазме крови. С целью оценки роли антител к инсулину и к клеткам островков Лангерганса в генезе гестационных и перинатальных осложнений в исследовании был включен иммуноферментный анализ, который проводился 1 раз в триместр.

Контрольную группу составили 50 здоровых беременных, также подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных проводилась с применением интегральной системы для комплексного статистического анализа и обработки данных «STATISTICA 6.0» и «Microsoft Excel». Для расчета статистической значимости качественных различий применялся хи-квадрат (χ^2) для черырехпольной таблицы (при $p < 0,05$ критическое значение $\chi^2 = 3,841459$; статистически значимые различия при $\chi^2 > \chi^2_{критич}$). С целью определения корреляционных взаимосвязей применялся коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

У пациенток основной группы (с различными сочетаниями симптомов МС) гестационные осложнения зарегистрированы в 84,9%. Основным клиническим симптомом в динамике наблюдения беременных с МС явилось угрожающее прерывание беременности, которое имело место у 81,3% беременных основной группы. В группе контроля указанный показатель составил 32,0%, то есть в 2,5 раза реже по сравнению с пациентками с МС ($p < 0,05$; $\chi^2 = 33,5$). Преэклампсия имела место у 58,0% обследованных основной группы, которая клинически проявлялась триадой симптомов: отеки, гипертонзия и протеинурия. В группе контроля указанное осложнение

диагностировано у 8 (16,0%) беременных (различия в группах статистически значимы: $p < 0,05$; $\chi^2 = 28,6$). По степени тяжести преэклампсии в основной группе распределение было следующим: тяжелая преэклампсия выявлена у 16 (7,6%) пациенток, средней степени – у 22 (17,7%) ($p < 0,05$; $\chi^2 = 4,0$ и $5,7$ соответственно). Для беременных с МС характерно раннее начало симптомов преэклампсии – у 67,9 % ($p < 0,05$; $\chi^2 = 11,2$ в сравнении с контрольной группой) уже в 26-27 недель гестации регистрировались отеки голеней, а впоследствии присоединялись протеинурия и гипертензия. При ультразвуковом исследовании синдром задержки развития плода (СЗРП) диагностирован у 147 (69,3%) пациенток с МС, в контрольной группе СЗРП не зарегистрирован ($p < 0,05$; $\chi^2 = 40,7$). Результаты доплерометрии у беременных основных групп свидетельствовали, что у 57 (26,9%) беременных с МС имело место снижение плодово-плацентарного кровотока в различные сроки гестации. Большинство новорожденных, родившихся от матерей с МС, имели массу тела 2390,0-3200,0 г (ниже в сопоставлении с аналогичным показателем контрольной группы на 13%) (рис. 1).

Предполагаемая патогенетическую роль материнских аутоантител к инсулину и клеткам островков

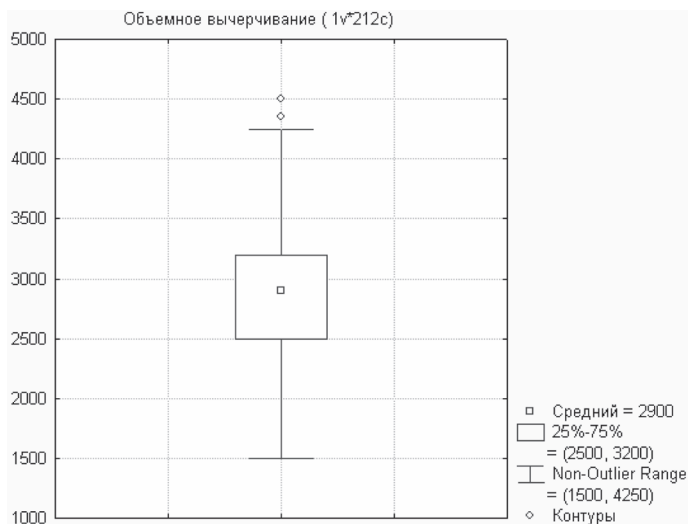


Рис. 1. Масса новорожденных у беременных основной группы.

Лангерганса в генезе гестационных и перинатальных осложнений, мы включили в комплекс обследования беременных основной группы иммуноферментный анализ сыворотки крови для выявления антител к инсулину и к клеткам островков Лангерганса. Оказалось, что у 74 (34,9%) беременных с МС в крови выявлена гиперпродукция указанных антител. При анализе корреляционной зависимости преэклампсии и уровня циркуляции антител к инсулину выявлена связь средней силы ($r_s = 0,81$, $p < 0,05$) (рис. 2).

На основании полученных данных выделены три критических периода развития осложнений (угрожающее прерывание беременности, преэклампсия, плацентарная недостаточность) у беременных с МС: I период – до 12 недель гестации; II период – 22-24 недели гестации; III период – 30-34 недели гестации – период наибольшей вероятности тяжелых гестационных осложнений.

В связи с изложенным нами разработаны этапы оказания помощи беременным с МС.

I этап – прегравидарная подготовка

Комплексное лечение женщин с МС проводилось совместно с узкими специалистами (эндокринолог, гемостазолог) и включало как терапию, направленную на коррекцию метаболических нарушений, так и лечение патологических сдвигов в системе гемостаза.

В составе комплексной терапии МС у женщин на этапе прегравидарной подготовки мы применяли пре-

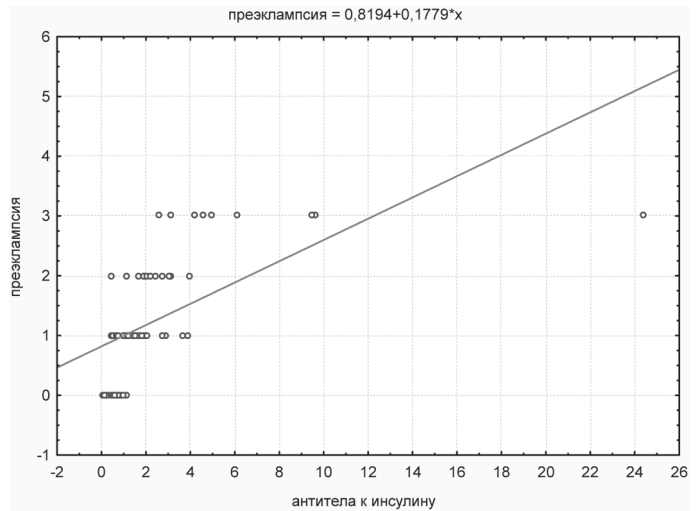


Рис. 2. Анализ корреляционной зависимости показателей преэклампсии и уровня аутоантител к инсулину у беременных с метаболическим синдромом.

параты гиполипидемического действия (совместно с эндокринологом), основанных либо на стимуляции термогенеза путем опосредованной активации β 3-адренергической системы в бурой жировой ткани, либо за счет ингибции желудочно-кишечных липаз. Терапевтическое действие препаратов осуществлялось без всасывания в системный кровоток.

На прегравидарном этапе обязателен гемостазиологический скрининг, консультация гематолога, при необходимости – коррекция низкомолекулярными гепаринами.

II этап – гестационный

Профилактические мероприятия в первом триместре беременности при метаболическом синдроме у матери. Учитывая то, что в большинстве клинических наблюдений (70,4%) у беременных с МС в первом триместре наблюдалось угрожающее прерывание беременности, а преэклампсия имела тенденцию к раннему началу, предложен следующий порядок действий:

1. Комплексное общеклиническое обследование на сроке беременности до 4 недель.
2. Определение уровня аутоантител к инсулину и клеткам островков Лангерганса с целью прогноза раннего развития преэклампсии.

3. В случае выявления гиперпродукции аутоантител к инсулину и клеткам островков Лангерганса проводятся внутривенные вливания 200 мл озонированного физиологического раствора (концентрация озона 2 мг/л).

Профилактические мероприятия во II и III триместрах беременности при метаболическом синдроме у матери. На основании материала, полученного при комплексном клиническом и лабораторном обследовании 212 пациенток с МС, выделены факторы риска:

- отягощенный акушерский анамнез (плацентарная недостаточность, внутриутробная гибель плода, невынашивание беременности, отслойка плаценты, преэклампсия, эклампсия, неудачи экстракорпорального оплодотворения);
- сочетание 3 и более маркеров МС (в соответствии с рекомендациями ВОЗ, 1999 г.);
- выявление гиперпродукции аутоантител к инсулину и клеткам островков Лангерганса вне и/или во время беременности;
- отягощенный наследственный анамнез по тромбозам;
- рецидивирующие тромбозы;
- варикозная болезнь вен.

При выявлении двух и более фактов риска рекомендуется профилактика развития преэклампсии с использованием внутривенных вливаний раствора реамбери-

на 150 мл и озонированного физиологического раствора (концентрация озона 2 мг/л в 200 мл физиологического раствора) в сроки 22-24 нед.

Протокол ведения беременных с МС и преэклампсией.

Манипуляции:

1. Катетеризация периферической вены.
2. Почасовой контроль диуреза.
3. Неинвазивный мониторинг: АД, ЧСС, SpO₂, ЭКГ.
4. Ингаляция увлажненного кислорода.

Лабораторный контроль:

1. Гемоглобин.
2. Общий белок.
3. Количество тромбоцитов, время свертывания крови, ПТИ, фибриноген.
4. Определение белка в моче.

С современных позиций ведущим в лечении тяжелых форм преэклампсии является профилактика судорожных приступов, определение срока и способа родоразрешения и гипотензивная терапия.

1. Достижение противосудорожного эффекта:

– Магния сульфат (группа А по FDA) – основной препарат для лечения тяжелой преэклампсии и профилактики развития эклампсии: риск развития эклампсии на фоне приема магния сульфата снижается на 58%.

Схема применения: 5 г в/в за 10-15 мин., затем – 2 г/ч микроструйно. Терапия магния сульфатом у женщин с тяжелой преэклампсией и эклампсией должна продолжаться и не менее 48 ч после родоразрешения.

2. Гипотензивная терапия.

– Метилдопа (допегит) 500-2000 мг/сутки энтерально (группа В по FDA). Основной гипотензивный препарат при любой форме артериальной гипертензии во время беременности. Противопоказан при гепатите, печеночной недостаточности, феохромоцитоме.

3. Инфузионная терапия.

До родоразрешения инфузионная терапия проводится в объеме до 80 мл/ч, оптимально 40-45 мл/ч в сутки (уровень С) и для этой цели применяются только сбалансированные кристаллоиды – Стерофундин изотонический.

Показания к родоразрешению

Экстренные (10-20 минут) показания к родоразрешению:

- кровотечение из родовых путей – подозрение на отслойку плаценты,
- при стабильном состоянии женщины – острая гипоксия плода при сроке более 34 нед.

Срочное

 (2-3 часа) родоразрешение:

- синдром задержки развития плода II-III ст.
- маловодие
- срок беременности 38 недель и более
- количество тромбоцитов менее 100*10⁹
- прогрессивное ухудшение функции печени и/или почек
- постоянная головная боль, зрительные проявления

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляков Н.А. Метаболический синдром у женщин. – СПб.: НДСПбМАПО, 2005. – 438 с.
2. Галаяутдинова А.Ю., Ткачева О.Н. Ожирение и артериальная гипертензия до беременности как факторы риска метаболических нарушений // Эфферентная терапия. – 2007. – Т.13, № 1. – С. 12-14.

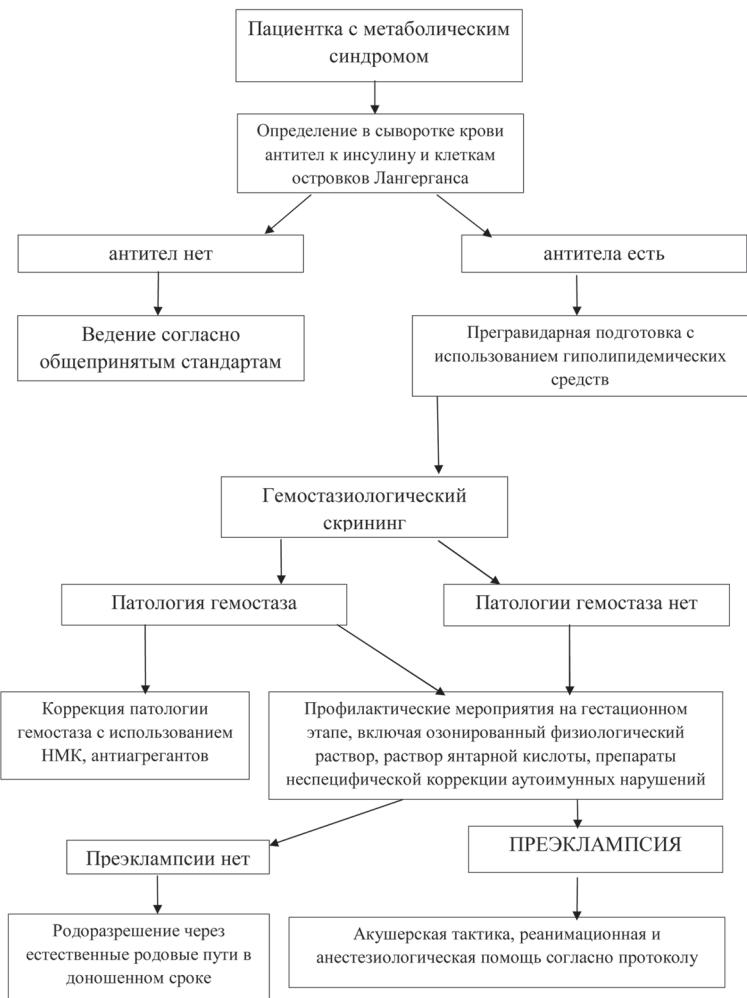


Рис. 3. Алгоритм врачебных действий у пациенток с МС.

ния, боль в эпигастрии, тошнота или рвота – эклампсия.

Обезболивание при родах через естественные родовые пути: эпидуральная анестезия маркакаином 0,25% в сочетании с фентанилом 50-100 мкг.

Алгоритм врачебных действий у пациенток с метаболическим синдромом представлен на рис. 3.

На I этапе клинико-лабораторный мониторинг пациенток с МС позволил выделить группы риска гестационных и перинатальных осложнений, провести своевременную коррекцию метаболических нарушений и патологических сдвигов в системе гемостаза.

На II этапе преемственность и внедрение предложенного клинико-лабораторного мониторинга позволили провести комплекс лечебно-профилактических мероприятий. При этом были получены положительные клинико-лабораторные эффекты. Клиническим эквивалентом положительной динамики материнского и перинатального фактора явилось снижение частоты преэклампсии в 1,8 раза (с 58,5 до 32,0%) и плацентарной недостаточности в 1,5 раза (с 5,4 до 3,6%).

3. Стрижова Н.В., Гавриленко А.С., Саркисова А.В. и др. Особенности течения беременности, родов, послеродового и раннего неонатального периодов при метаболическом синдроме у женщин с ожирением // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 6. – С. 27-31.

4. Poletaev A.B., Churilov L.P. Immunophysiology, natural autoimmunity and human health. // Anosia. – 2010. – Vol. 6(1). – P. 1232-1235.

Информация об авторе: 644099 г. Омск, ул. Ленина, д.12. Савельева Ирина Вячеславовна – заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 1 ОмГМА, к.м.н., доцент, тел. (3812) 771649; e-mail: Saveljeva_iv_omsk@mail.ru

ВЛИЯНИЕ ГЛУТАМИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ТОНКОЙ КИШКИ И ПЕЧЕНИ В ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ УШИБА СЕРДЦА

Валерия Сергеевна Вербицкая, Ольга Валентиновна Корпачева, Александр Николаевич Золотов
(Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков,
кафедра патофизиологии, зав. – д.м.н., проф. В.Т. Долгих)

Резюме. Ушиб сердца моделировали с помощью оригинального устройства, имитирующего удар передней грудной стенки о стойку руля при столкновении движущегося автомобиля с препятствием. Изучали пристеночное пищеварение в различных отделах тонкой кишки, активность маркеров цитолиза, холестаза и функции гепатоцитов (аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, холинэстеразы), содержание веществ низкой и средней молекулярной массы в крови крыс в раннем посттравматическом периоде. Выявленное повышение активности пристеночной фракции амилазы кишки может свидетельствовать о деструкции слизистой оболочки тонкой кишки в условиях ишемии/гипоксии, а повышение маркеров цитолиза гепатоцитов – о повреждении печени. Для коррекции нарушенной функции кишечника и печени, а также системной эндотоксемии применялся глутамин. Выявлено достоверное уменьшение активности маркеров повреждения кишечника и печени, а также показателей системной эндотоксемии.

Ключевые слова: экспериментальный ушиб сердца, полостное и пристеночное пищеварение, эндотоксемия, глутамин.

EFFECT OF GLUTAMINE ON SMALL INTESTINE AND ON LIVER FUNCTIONAL STATE IN POSTTRAUMATIC PERIOD OF CARDIAC CONTUSION

V.S. Verbitskaya, O.V. Korpacheva, A.N. Zolotov
(Omsk State Medical Academy)

Summary. Heart contusion was simulated using original device, imitating anterior chest wall blow about a wheel rack at collision of the moving car with an obstacle. Parietal digestion, cytolysis of cholestasis, cholinesterase activity and blood content of low and average molecular weight substances in rats at early posttraumatic period were investigated. Increase of parietal amylase fraction activity in the intestine can testify to small intestine mucosa destruction when ischemia/hypoxia and increase of hepatocyte cytolysis markers – to liver damage. For the correction of the disturbed intestine and liver function as well as systemic endotoxemia glutamine was used. Significant decrease of a parietal amylase activity, as an intestine disorder marker, as well as decrease of liver and catabolic pool of low and average molecular weight substances damage markers activity were detected.

Key words: Simulating heart contusion, cavitory and parietal digestion, endotoxemia, glutamine.

Основным угрожающим жизни состоянием при ушибе сердца является синдром недостаточности кровообращения вследствие снижения насосной функции миокарда и гемодинамически значимых нарушений сердечного ритма [1]. Не исключено, что определенный вклад в показатель летальности может вносить дисфункция экстрагепатальных органов, возникающая вследствие ишемии/гипоксии, активации механизмов окислительного стресса, эндотоксемии, повышения концентрации медиаторов воспаления и функциональной активности лейкоцитов [3,7]. Снижение перфузии тонкой кишки в условиях малого сердечного выброса может привести к повреждению щеточной каймы и нарушению пристеночного пищеварения [8], а также повышенной проницаемости кишечного барьера [9]. Формирование энтероэндотоксемии, в свою очередь, повышает нагрузку на детоксикационную систему печени [3] и может изменить ее функциональное состояние.

Патогенетически обоснована метаболическая цитопротекция поврежденного при ушибе сердца миокарда, обеспечивающая коррекцию нарушений центральной гемодинамики и улучшение показателя летальности [1]. Определенный интерес представляет также возможность применения препаратов, оказывающих влияние на функциональное состояние кишечника и печени в условиях тупой травмы сердца. Выбор глутамина для коррекции возможных функциональных нарушений кишечника и печени основан на его участии в ряде метаболических процессов: использование глутамина энтероцитами и гепатоцитами в качестве энергетического субстрата, а также предшественника для синтеза аминокислот, пуринов и пиримидинов, необходимых для пролиферации клеток и синтеза белков; участие в синтезе глутатиона; использование глутамина печенью для синтеза мочевины и почками для аммиониогенеза [2].

Цель исследования: оценить функциональное состояние слизистой оболочки тонкой кишки и печени в посттравматическом периоде ушиба сердца, вклад этих нарушений в развитие системной эндотоксемии, а также возможность их коррекции с помощью глутамина.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 120 белых беспородных крысах-самцах массой 250-300 г, наркотизированных тиопенталом натрия в дозе 25 мг/кг массы внутрибрюшинно, в соответствии «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977г. № 755), а также положениями, рекомендованными Международным комитетом по науке о лабораторных животных и поддержанными ВОЗ, и согласно требованиям Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, а также выводу их из эксперимента и последующей утилизации [4]. В эксперимент животных брали спустя 10-12 часов после еды при свободном доступе к воде. Ушиб сердца моделировали с помощью оригинального устройства, имитирующего удар передней грудной стенки о стойку руля при столкновении движущегося автомобиля с препятствием [5].

Контрольную группу составили 10 интактных наркотизированных животных. В первой части эксперимента в опытные группы вошли 70 животных с исследованием активности амилазы всех отделов тонкой кишки, активности аланинаминотрансферазы (АЛАТ) кинетическим UF методом без периодскальфофосфата, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) кинетическим методом Зейса и холинэстеразы (ХЭ) кинетическим калориметрическим методом (ДЖКС, 1994) в сыворотке

крови, а также определение содержания веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) в плазме и на эритроцитах крови воротной и нижней полой вены через 1, 3 и 6 ч; 1, 3, 5 и 7 суток после моделирования тупой травмы сердца. Исследования активности АлАТ, ГГТ, ХЭ сыворотки крови проводились силами Центральной научно-исследовательской лаборатории Омской государственной медицинской академии (зав. ЦНИЛ – д.м.н., профессор Т.И. Долгих; зав. биохимическим отделом – к.м.н. Т.В. Притыкина).

Согласно концепции А.М. Уголева и соавт., активность различных фракций амилазы отражает состояние пищеварительной функции слизистой оболочки тонкой кишки. Иными словами, амилаза является своеобразным биохимическим маркером, отражающим процессы пищеварения в целом. Пристеночное пищеварение изучали методом ступенчатой десорбции данного фермента [8]. Методика основана на сравнении амилотитической активности 5 проб, взятых с фрагмента слизистой оболочки тонкой кишки. Первая проба (С) отражает активность панкреатической α -амилазы межворсинчатых пространств и характеризует полостное пищеварение; последующие три пробы (D_1 , D_2 , D_3) указывают на динамику десорбции γ -амилазы щеточной каймы и характеризуют прочность ее связи с клеточной мембраной, пятая проба (Г) отражает активность внутриклеточной фракции фермента [8]. Содержание ВНиСММ исследовалось отдельно в плазме и на эритроцитах крови воротной вены по методике М.Я. Малаховой [3]. Для этого крупномолекулярные белки плазмы крови и эритроцитов осаждали 15% раствором трихлоруксусной кислоты и регистрировали спектральную характеристику водного раствора супернатанта в зоне длин волн от 238 до 298 нм. Регистрация спектра при 238-298 нм в зоне ультрафиолетовой части позволяет провести комплексную оценку токсичных продуктов и более 200 различных веществ, образующихся при нормальном и нарушенном метаболизме. Рассчитывалось содержание ВНиСММ плазмы и эритроцитов по формуле: $V_{\text{НиСММ}} = (E_{238} + E_{242} + E_{246} + \dots + E_{298}) \cdot 4$ усл. ед., где E – экстинкция при определенной длине волны.

Во второй части эксперимента перед моделированием тупой травмы сердца и в течение всего посттравматического периода животные получали L-глутамин (ЗАО «Омскреактив») энтерально в виде водного раствора в дозе 0,5 г/кг/сут [10]. Изучалась пищеварительная функция слизистой оболочки тонкой кишки, активность маркеров повреждения печени и показателей системной эндотоксемии с помощью вышеперечисленных методик

в наиболее «критических» исследовательских точках.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Рассчитывали следующие показатели: среднее значение (M), стандартное отклонение (δ), медиана (Me), минимум (минимальное значение), максимум (максимальное значение), нижний квартиль (LQ25) и верхний квартиль (HQ75). Характер распределения данных проводили по статистическим критериям Шапиро-Уилка. В связи с неравномерным распределением данных в контрольной и опытных группах использовали методы непараметрической статистики с расчетом критерия Манна-Уитни для сравнения двух независимых групп. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 [6].

Результаты и обсуждение

В различные сроки посттравматического периода (табл. 1) отмечалось статистически значимое увеличение активности суммарной полостной фракции α -амилазы всех отделов кишки по сравнению с контролем: через 3

Таблица 1

Амилотитическая активность (у.е.) слизистой оболочки тонкой кишки крыс при закрытой травме груди, Me [LQ;HQ]

Этапы опыта	ОК	Фракции амилазы				
		С	D_1	D_2	D_3	Г
Контр.	Д	1,32 [1,15; 1,5]	1,09 [0,9; 1,18]	0,22 [0,14; 0,23]	0,08 [0,05; 0,14]	0,27 [0,2; 0,32]
	Т	1,09 [1,04; 1,45]	0,86 [0,82; 1,06]	0,17 [0,1; 0,25]	0,09 [0,04; 0,13]	0,22 [0,13; 0,4]
	П	0,83 [0,59; 1,41]	0,49 [0,28; 0,95]	0,13 [0,06; 0,26]	0,08 [0,02; 0,11]	0,23 [0,2; 0,31]
Посттравматический период						
1 ч	Д	1,7 [1,61; 1,81]	0,63 [0,3; 0,96]	0,28 [0,04; 0,37]	0,17 [0,05; 0,27]	0,32 [0,18; 0,43]
	Т	1,57 [0,38; 1,64]	0,29 [0,17; 0,44]	0,19 [0,07; 0,26]	0,11 [0,04; 0,26]	0,31 [0,19; 0,34]
	П	1,55 [1,39; 1,72]	0,3 [0,24; 0,32]	0,08 [0,04; 0,21]	0,14 [0,04; 0,21]	0,03 [0,11; 0,34]
3 ч	Д	1,60 [1,52; 1,70]*	1,25 [0,68; 1,52]	0,33 [0,25; 0,37]*	0,21 [0,16; 0,26]*	0,3 [0,17; 0,36]
	Т	1,56 [1,28; 1,65]*	0,77 [0,38; 1,32]	0,14 [0,11; 0,25]	0,06 [0,04; 0,08]	0,18 [0,09; 0,24]
	П	1,41 [1,27; 1,59]*	0,31 [0,20; 0,86]	0,12 [0,06; 0,15]	0,07 [0,05; 0,11]	0,23 [0,22; 0,32]
6 ч	Д	1,65 [1,39; 1,67]*	1,05 [0,92; 1,38]	0,58 [0,48; 0,7]*	0,19 [0,08; 0,21]	0,33 [0,22; 0,45]
	Т	1,6 [1,15; 1,64]	0,46 [0,41; 1,62]	0,22 [0,12; 0,71]	0,16 [0,06; 0,27]	0,36 [0,18; 0,45]
	П	1,65 [1,37; 1,73]*	0,65 [0,3; 1,26]	0,45 [0,11; 0,53]*	0,15 [0,03; 0,16]	0,3 [0,09; 0,5]
1 сут	Д	1,54 [1,42; 1,74]*	0,53 [1,42; 1,69]*	0,52 [0,44; 0,53]*	0,19 [0,14; 0,32]*	0,55 [0,33; 0,83]
	Т	1,46 [1,41; 1,61]*	1,45 [0,85; 1,56]	0,56 [0,32; 0,9]*	0,22 [0,18; 0,28]*	0,47 [0,32; 0,51]
	П	1,49 [1,2; 1,67]*	1,36 [0,61; 1,58]*	0,17 [0,14; 0,29]	0,1 [0,07; 0,19]	0,33 [0,23; 0,46]
3 сут	Д	1,54 [1,4; 1,65]	1,36 [0,82; 1,57]	0,35 [0,16; 0,63]	0,21 [0,09; 0,23]	0,38 [0,24; 0,47]
	Т	1,49 [1,34; 1,58]	1,25 [0,7; 1,46]	0,45 [0,28; 0,6]	0,03 [0,22; 0,4]	0,29 [0,22; 0,4]
	П	1,32 [1,2; 1,44]	0,52 [0,15; 0,9]	0,12 [0,04; 0,21]	0,13 [0,07; 0,18]	0,24 [0,19; 0,3]
5 сут	Д	1,51 [1,34; 1,64]	0,62 [0,58; 0,71]	0,28 [0,2; 0,3]	0,12 [0,1; 0,16]	0,36 [0,32; 0,38]
	Т	1,67 [1,53; 1,77]	0,53 [0,43; 0,59]	0,22 [0,19; 0,23]	0,12 [0,1; 0,15]	0,29 [0,2; 0,3]
	П	0,96 [0,84; 1,43]	0,40 [0,37; 0,47]	0,17 [0,09; 0,22]	0,15 [0,09; 0,19]	0,25 [0,21; 0,37]
7 сут	Д	1,53 [1,49; 1,55]	0,72 [0,57; 0,14]	0,24 [0,13; 0,26]	0,6 [0,04; 0,21]	0,25 [0,23; 0,37]
	Т	1,44 [1,38; 1,52]	0,51 [0,12; 0,57]	0,11 [0,09; 0,25]	0,06 [0,04; 0,14]	0,21 [0,11; 0,28]
	П	0,92 [0,81; 1,11]	0,19 [0,15; 0,4]	0,08 [0,06; 0,25]	0,13 [0,02; 0,17]	0,21 [0,1; 0,33]
Посттравматический период с введением глутамина						
6 ч	Д	1,72 [1,58; 1,77]**	1,16 [0,9; 1,28]	0,22 [0,14; 0,27]	0,09 [0,05; 0,15]	0,27 [0,2; 0,4]
	Т	1,51 [1,42; 1,56]*	0,88 [0,82; 1,1]	0,19 [0,1; 0,27]	0,11 [0,04; 0,18]	0,22 [0,14; 0,4]
	П	1,33 [1,05; 1,48]*	0,5 [0,28; 0,97]	0,17 [0,13; 0,28]	0,09 [0,05; 0,11]	0,26 [0,2; 0,34]
1 сут	Д	1,63 [1,60; 1,76]**	1,27 [1,07; 1,28]	0,22 [0,21; 0,27]	0,14 [0,08; 0,19]	0,27 [0,2; 0,4]
	Т	1,52 [1,3; 1,6]*	0,86 [0,74; 1,1]	0,19 [0,11; 0,3]	0,14 [0,06; 0,18]	0,29 [0,19; 0,4]
	П	1,34 [1,15; 1,48]*	0,5 [0,35; 0,97]	0,16 [0,13; 0,28]	0,09 [0,06; 0,11]	0,30 [0,16; 0,34]

Примечание: Д – двенадцатиперстная кишка; Т – тощая кишка; П – подвздошная кишка; статистическая значимость различий по сравнению с контролем: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

ч после травмы – на 48%, через 6 ч – на 58%, 1 сут. – на 45% соответственно. На сроке 3 ч посттравматического периода отмечено статистически значимое увеличение активности средне- и труднодесорбируемых фракций двенадцатиперстной кишки на 64% и 100% соответственно относительно контрольных показателей. Через 6 ч после травмы отмечалось повышение суммарной активности среднесорбируемой фракции амилазы на 140% по сравнению с контролем. Повышение суммарной активности всех пристеночных фракций амилазы было отмечено через 1 сут. после травмы и отличалось от контрольных показателей: на 79% – легко десорбиру-

Активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) и холинэстеразы (ХЭ) (Ед/л) сыворотки крови крыс в посттравматическом периоде ушиба сердца, Me [LQ;HQ]

Этапы эксперимента	АлАТ	ГГТ	ХЭ
контроль	13,5 [11,9; 16,3]	2,2 [1,8; 2,6]	8303 [7619; 9209]
Посттравматический период			
3 ч	12,8 [10,4; 13,6]	2,8 [2,5; 3,5]*	7809 [7452; 9561]
6 ч	26,9 [23,3; 31,4]***	4,0 [3,6; 4,2]***	6578 [5202; 7602]**
1 сут	13,7 [11,6; 30,5]	3,2 [2,7; 3,9]*	7862 [7204; 8553]
3 сут	14,1 [10,7; 15,0]	2,1 [1,5; 2,9]	8831 [7402; 10011]
5 сут	21,4 [19,4; 26,3]***	2,8 [2,4; 3,9]	8434 [6839; 9939]
7 сут	14,2 [12,4; 15,7]	4,4 [3,6; 5,7]***	8013 [7432; 9525]
Посттравматический период с введением глутамина			
6 ч	40,4 [36,7; 46,7]***	2,85 [2,7; 3,5]	9526 [8542; 9872]
5 сут	15,1 [12,2; 16,3]	2,3 [2,1; 2,5]	7921 [6854; 8320]
7 сут	14,3 [12,2; 15,9]	2,25 [2,0; 2,6]	8181 [7531; 8830]

Примечание: статистическая значимость различий по сравнению с контролем: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

мая фракция, на 160% – среднесорбируемая фракция и на 67% – трудносорбируемая фракция. Изменение суммарной активности полостной фракции α -амилазы через 6 ч и 1 сут. после травмы происходило в группах животных, получавших глутамин, и отличалось от показателей контроля на 41% и 39% соответственно. Статистически значимых различий с контролем в этих группах в отношении десорбируемых фракций гамма-амилазы не отмечалось. Статистически значимое увеличение активности АлАТ (табл. 2) на 100% происходило через 6 ч после травмы, через 5 сут. после травмы отличалось от контрольных показателей на 59%. Через 6 ч после травмы в группе животных, получавших глутамин, активность АлАТ возросла на 199% относительно контроля. Увеличение активности ГГТ происходило через 3, 6 ч, 1 сут. и 7 сут. на 25%, 82%, 43% и 98% соответственно, однако в группах животных, получавших глутамин, статистически значимых различий с контрольным значением показателя не наблюдалось. Снижение активности ХЭ на 26% происходило через 6 часов после травмы, однако в группе животных, получавших глутамин, статистически значимых различий с группой контроля не наблюдалось.

Достоверный прирост содержания ВНиСММ на

эритроцитах крови воротной вены (табл. 3) был отмечен уже через 3 ч после ушиба сердца и отличался от контроля на 50%. В исследовательской точке 6 ч отмечалось увеличение содержания эндотоксинов воротной вены в плазме и на эритроцитах на 46% и 59% соответственно. Через 1 сут. после травмы было повышено содержание ВНиСММ в плазме и на эритроцитах как воротной (на 80% и 100%), так и нижней полой вены (на 23% и 98%). Через 5 сут. после травмы прирост ВНиСММ отмечался в плазме и на эритроцитах нижней полой вены (на 45% и 73% соответственно). Качественный состав ВНиСММ в плазме крови и на эритроцитах воротной и нижней полой вены характеризовался значительным увеличением доли катаболической составляющей на длинах волн 238-266 нм в 1,5-2 раза по сравнению с контролем. Статистически значимого увеличения содержания ВНиСММ после введения глутамина в данных исследовательских точках не происходило.

Прогрессивное нарастание активности полостной фракции альфа-амилазы свидетельствует о превалировании парасимпатической иннервации поджелудочной железы и тонкой кишки, связанной с раздражением блуждающих нервов в ответ на закрытую травму груди. При подобной трактовке результаты исследования согласуются с данными, полученными на той же экспериментальной модели и свидетельствующими о доминирующем влиянии парасимпатической регуляции на работу сердца в условиях его тупой травмы [1]. Повышение активности пристеночных фракций гамма-амилазы может указывать на нарушение прочности связи фермента с щеточной каймой и в целом – о разобщении процессов полостного и пристеночного пищеварения вследствие эпизодов ишемии кишечника, феномена централизации кровообращения. Последнее объясняется обязательным формированием синдрома малого сердечного выброса существующими нарушениями гемодинамики при тупой травме сердца. По данным литературы, подобные изменения связаны с реперфузией, при которой наблюдается повреждение стенки тонкой кишки свободными радикалами с последующим повышением ее проницаемости и формированием энтероэндотоксемии [7,8].

Повышение активности ферментов цитолиза и холестаза, а также снижение активности холинэстеразы в первые часы после травмы может свидетельствовать о повреждающем действии на гепатоциты гипоксии в условиях сниженной перфузии печени и изменений реологических свойств крови. В отдаленном посттравматическом периоде дополнительное повреждение печени может быть обусловлено свободными радикалами и эндотоксинами [3,7].

Увеличение доли катаболической составляющей ВНиСММ в крови воротной вены свидетельствует о нарушении кишечного барьера и проникновении в кровотоки эндотоксинов, образовавшихся в результате ишемии, гипоксии, действия свободных радикалов, бактериальных токсинов, протеолиза [3].

Об уменьшении повреждения эритроцитов в группах животных, получавших глутамин, может свидетельствовать снижение активности десорбируемых фракций гамма-амилазы всех отделов тонкой кишки. Снижение содержания ВНиСММ в крови воротной вены указывает на уменьшение их образования в кишечнике и снижении транслокации через кишечный барьер [7,9]. Глутамин в условиях пониженной перфузии кишки может выполнять роль энергетического субстрата, а также предшественника для образования пептидов и белков, пуринов и пиримидинов, участвующих в синтезе нуклеотидов и нуклеиновых кислот в пролиферирующих эритроцитах. Опосредованное влияние может осуществляться на печень, так как в этих условиях понижа-

Вещества низкой и средней молекулярной массы плазмы (у.е) и на эритроцитах крови воротной и нижней полой вены в посттравматическом периоде ушиба сердца, Me [LQ;HQ]

Таблица 3

Этап эксперимента		ВНиСММ			
		плазма	%	эр.масса	%
Контроль	ВВ	5,52 [5,37; 5,64]	100	3,99 [2,82; 4,28]	100
	НПВ	5,27 [5,11; 5,38]	100	3,62 [2,74; 4,13]	100
Посттравматический период					
3 ч	ВВ	5,56 [5,47; 5,66]	101	6,08 [5,38; 6,46]*	152
	НПВ	5,35 [5,24; 5,46]	102	3,63 [3,06; 3,87]	100
6 ч	ВВ	8,25 [8,18; 8,92]*	146	6,33 [5,88; 6,88]*	159
	НПВ	5,34 [5,3; 5,54]	101	3,63 [2,74; 4,12]	100
1 сут	ВВ	9,48 [9,30; 9,88]*	180	7,98 [7,54; 8,34]*	200
	НПВ	6,49 [5,54; 7,76]*	123	7,17 [4,42; 8,54]*	198
3 сут	ВВ	5,53 [5,41; 5,82]	100	4,23 [3,12; 4,41]	106
	НПВ	5,4 [5,34; 5,68]	102	4,03 [3,23; 5,25]	111
5 сут	ВВ	5,53 [5,47; 5,73]	100	4,05 [3,1; 4,48]	102
	НПВ	7,66 [6,57; 8,46]*	145	6,28 [5,42; 6,42]*	173
7 сут	ВВ	5,68 [5,40; 5,94]	103	3,99 [2,92; 4,48]	100
	НПВ	5,48 [5,08; 5,74]	104	3,96 [3,23; 4,48]	109
Посттравматический период с введением глутамина					
6 ч	ВВ	5,76 [5,36; 6,37]	104	4,46 [3,47; 4,54]	112
1 сут	ВВ	6,01 [5,32; 6,84]	109	4,01 [3,63; 4,69]	101
	НПВ	5,56 [5,0; 5,63]	106	4,07 [3,23; 4,48]	102
5 сут	НПВ	5,48 [4,93; 5,68]	104	3,94 [3,23; 4,51]	109

Примечание: статистическая значимость различий по сравнению с контролем: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

ется нагрузка на орган токсинами из воротной вены.

Кроме того, гепатоциты, как и энтероциты, могут использовать глутамин для энергетических нужд. Глутамин является необходимым субстратом в орнитинном цикле, участвует в аммонийногенезе в почках, тем самым участвует в обезвреживании азотистых шлаков и в поддержании кислотно-основного состояния организма [2,9]. О положительном влиянии глутамина на функцию печени при моделировании тупой травмы сердца указывает повышение активности холинэстеразы сыворотки в первые часы после травмы даже при высоких значениях активности АлАТ, так как фермент, в первую очередь, указывает на цитолиз и не всегда отражает на нарушение функций печени. Снижение содержания эндотоксинов в крови нижней полой вены крыс в более поздние сроки посттравматического периода указывает на восстановление детоксикационных систем печени.

Таким образом, в посттравматическом периоде ушиба сердца формируется дисфункция слизистой оболочки

тонкой кишки. Прогрессивно нарастающее повышение активности полостной α -амилазы может объясняться повышением парасимпатического тонуса в условиях тупой травмы сердца. Прирост щеточнокаемочных фракций фермента свидетельствует об ишемии/реперфузии стенки тонкой кишки, что приводит к ее повреждению и повышению проницаемости с последующим формированием энтероэндотоксемии. Повышение активности маркеров цитолиза и холестаза указывает на повреждение гепатоцитов в условиях пониженной перфузии печени, а снижение активности холинэстеразы сыворотки крови и увеличение содержания веществ низкой и средней молекулярной массы крови нижней полой вены – о формировании печеночной недостаточности в посттравматическом периоде экспериментального ушиба сердца. Глутамин, внедряясь в метаболизм гепатоцитов и энтероцитов, способствует восстановлению функционального состояния тонкой кишки и печени, снижению уровня эндотоксемии травмированных животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корпачева О.В., Долгих В.Т. Генез системных сдвигов гемодинамики при ушибе сердца // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – №6. – С.75-78.
2. Ложкин С.Н., Тиканадзе А.Д., Тюрюмина М.И. Глутамин и его роль в интенсивной терапии // Вестник интенсивной терапии. – 2003. – №4. – С.64-69.
3. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // Эффективная терапия. – 2000. – Т. 6. №4. – С.3-14.
4. Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных. Основные принципы // Анималогия. – 1993. – № 1. – С.29.
5. Пат. 37427 Российская Федерация, МПК 7 G 09B9/00. Способ моделирования ушиба сердца у мелких лабораторных животных (полезная модель) / Долгих В.Т., Корпачева

О.В., Ершов А.В.; патентообладатель Омская государственная медицинская академия. – № 2003133897/20; заявл. 24.11.03; опубл. 20.04.04, Бюл. № 11. – 3 с.

6. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. – 3-е изд. – М.: ООО «Бином-Пресс», 2008 – 512 с.

7. Храмых Т.П., Долгих В.Т. Патогенез интоксикации при геморрагической гипотензии // Общая реаниматология. – 2008. – №5. – С.36-39.

8. Храмых Т.П., Долгих В.Т. Функциональные изменения слизистой оболочки тонкой кишки при геморрагической гипотензии // Политравма. – 2007. – №3. – С.55-58.

9. Цветков Д.С. Влияние глутамина на функциональное состояние кишечника у больных в критическом состоянии // Общая реаниматология. – 2009. – Т. 5. №3. – С.74-80.

10. Duggan Ch., Cannon J., Walker A. Protective nutrients and functional foods for the gastrointestinal tract // Clinical Nutrition. – 2002. – №75. – P.789-808.

Информация об авторах: Вербицкая Валерия Сергеевна – аспирант; Корпачева Ольга Валентиновна – д.м.н., доцент, профессор кафедры, e-mail: olgkog@mail.ru; тел. (3812) 230378; Золотов Александр Николаевич – к.м.н., ассистент

© КОНДРАНИНА Т.Г., ГОРИН В.С., ПОТЕХИНА Н.Г. – 2012
УДК 618.12-022.3

БЕЛКИ ОСТРОЙ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ И МАКРОГЛОБУЛИНЫ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

Татьяна Геннадьевна Кондранина¹, Виктор Сергеевич Горин², Нина Григорьевна Потехина³

(¹Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. А.В. Колбаско;

²Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.О. Маринкин;

³Городская клиническая больница №22 г.Новокузнецка, гл. врач – Ф.Н. Лобыкин)

Резюме. В статье представлены результаты сравнительного исследования содержания иммуноглобулинов классов А, М и G, концентрации острофазовых белков – α -1-антитрипсина (АТ), лактоферрина (ЛФ), α -2-макроглобулина (МГ) и ассоциированного с беременностью α -2-гликопротеина (РАG), обладающих как свойствами белков острой фазы, так и иммунорегуляторными свойствами, в сыворотке крови больных при различных вариантах воспалительных процессов органов малого таза у женщин для уточнения особенностей патогенеза, а также для оценки эффективности исследуемых показателей при дифференциальной диагностике заболеваний. Выявлено, что концентрации всех изученных показателей, кроме АТ, изменяются, при этом, содержание ЛФ во всех группах повышается с различной степенью выраженности, а изменения МГ разнонаправленные в зависимости от тяжести и распространенности процесса, уровень РАG повышается только при распространенном деструктивном процессе.

Ключевые слова: воспаление придатков матки, деструкция, белки острой фазы, альфа-2-макроглобулин, лактоферрин, альфа-1-антитрипсин, иммуноглобулины.

THE ACUTE-PHASE PROTEINS AND MACROGLOBULINS IN INFLAMMATORY PROCESSES OF ORGANS PELVIC IN WOMEN

T.G. Kondranina¹, V.S. Gorin², N.G. Potechina³

(¹Novokuznetck State Institute for Postgraduate Medical Education; ²Novosibirsk State Medical University;

³Novokuznetck Municipal City Hospital №22)

Summary. The authors carried out a comparative study of the levels of immunoglobulins A, M, and G, concentrations of acute-phase α -1-antitrypsin (AT), and also levels of lactoferrin (LF), α -2-macroglobulin (MG) and pregnancy-associated α -2-

glycoprotein (PAG), that possess both the properties of acute-phase proteins, and the immunoregulatory properties, in blood serum of patients with different variants of inflammatory processes of the genital organs in order to specify pathogenesis and to evaluate the efficacy of the indices under study for making a differential diagnosis of diseases. It was found that concentrations of all the indices, except AT, changed. While for LF, an increase of its level of various degrees was observed in all groups, in case of MG these changes may take various directions depending on the severity and spreading the process, and the PAG level decreased only in disseminated destructive process.

Key words: inflammation of uterine appendages, destruction, acute phase proteins, alpha-2-macroglobulin, lactoferrin, alpha-1-antitrypsin, immunoglobulins.

Воспалительные заболевания внутренних половых органов занимают первое место в структуре гинекологических заболеваний [6,8]. При этом на долю гнойных форм приходится 4-10% всех воспалительных поражений органов малого таза у женщин [1,7]. Варибельность симптомов, свойственная течению гнойных сальпингоофоритов на современном этапе, высокий удельный вес стертых, атипичных форм и отсутствие при этом эффективных лабораторно-диагностических тестов побуждает к более детальному исследованию патогенетических механизмов и поиску объективных критериев оценки степени тяжести патологического процесса.

Белки семейства макроглобулинов, особенно α -2-макроглобулин (МГ) и, в меньшей степени, α -2-ассоциированный с беременностью гликопротеин (PAG) – универсальные ингибиторы протеиназ, обладающие рядом иммунорегуляторных свойств и являющиеся полифункциональными регуляторами воспалительного ответа [1,3,5,10]. Лактоферрин – еще один гликопротеин, обладающий иммунорегуляторными свойствами, а также типичный острофазовый реактант, конкурирующий с МГ за рецепторы эндотозита [1,3,5,9].

Целью настоящего исследования явилось изучение уровней МГ, PAG и ЛФ в крови больных с различными вариантами воспалительных процессов придатков матки и их сравнение с концентрацией как иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA), так и классического ингибитора протеиназ α -1-антитрипсина (АТ) для уточнения особенностей патогенеза различных вариантов воспаления, а также для оценки эффективности исследуемых показателей в дифференциальной диагностике тяжести воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин.

Материалы и методы

Обследовано 82 больных, находившиеся на лечении в отделении экстренной гинекологии МУЗ ГКБ №1 г.Новокузнецка с различными вариантами воспалительных процессов органов малого таза до начала проведения лечебных мероприятий и 20 здоровых женщин в качестве контрольной группы. Все участницы подписывали протокол добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Больные были разделены на 4 группы. Первая группа – 16 больных с острым эндометритом и сальпингоофоритом, с умеренно выраженным болевым абдоминальным синдромом, с нормальной температурой тела, продолжительность догоспитального этапа составляла 5-7 дней. Во вторую группу были включены 16 больных с острым эндометритом и сальпингоофоритом, осложненным пельвиоперитонитом, с преобладанием в клинической картине ярко выраженного интоксикационного и болевого абдоминального синдрома с перитонеальной реакцией, гипертермией, догоспитальный этап составлял от нескольких часов до 3 дней. Третья группа – 26 больных с локализованными очагами гнойно-некротической деструкции в придатках матки (тубо-овариальные абсцессы без проявлений перфорации), со слабо выраженным болевым синдромом абдоминальной либо поясничной локализации, с нормальной температурой тела. Клиническая картина отличалась стертой симптоматикой, догоспитальный этап составлял 2-4 недель. Четвертая группа – 24 больные с распространенным гнойно-деструктивным

процессом (перфорация тубо-овариального абсцесса с перитонитом либо пельвиоперитонитом). При поступлении их состояние оценивалось как критическое и было обусловлено течением перитонита и тяжелым интоксикационным синдромом с гипертермией, с длительным догоспитальным этапом, сопровождавшимся стертой симптоматикой заболевания.

У всех обследованных было изучено сывороточное содержание МГ, PAG, АТ методом ракетного иммуноэлектрофореза с использованием моноспецифических антисывороток к данным белкам [2], ЛФ методом твердофазного иммуноферментного анализа [4], IgG, IgA, IgM методом радиальной иммунодиффузии по Манчини с использованием стандартных тест-систем (НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова). Статистическую обработку материала проводили при помощи пакета сертифицированных прикладных статистических программ Statistica v. 7 и Microsoft Excel XP.

Результаты и обсуждение

При проведенном исследовании нами было установлено, что у 1-й группы больных было статистически значимо повышено содержание ЛФ ($p=0,0003$) и IgM ($p=0,0002$), по сравнению с контрольной группой. Кроме того, уровень IgG был статистически значимо выше ($p=0,0406$), а ЛФ – ниже при сравнении со 2-й группой больных ($p=0,0002$). Сравнение с 3-й группой не показало значимых различий, а сопоставление с 4-й группой выявило сниженный уровень ЛФ ($p<0,0001$) и повышенный уровень МГ ($p=0,0125$) в данной группе обследованных. Средние концентрации изученных показателей представлены в таблице 1.

Во 2-й группе больных было отмечено статистически значимое увеличение уровней МГ ($p=0,0066$), ЛФ ($p<0,0001$), снижение концентрации IgG ($p<0,0001$) по сравнению со здоровыми женщинами. Выявлена положительная корреляция уровней МГ с АТ ($r=0,577$, $p=0,0244$), IgG ($r=0,684$, $p=0,0035$), IgA ($r=0,636$, $p=0,0353$). При сравнении с 3-й группой больных были обнаружены значительно повышенные концентрации МГ ($p=0,0423$) и ЛФ ($p=0,0002$). Сравнение с 4-й группой продемонстрировало более высокое содержание МГ ($p=0,0034$).

В 3-й группе обследованных женщин с локализованными очагами гнойно-некротической деструкции нами было обнаружено значимое повышение уровней ЛФ ($p<0,0001$), IgG ($p=0,0158$) и снижение концентрации IgG ($p=0,0013$) по сравнению со здоровыми женщинами, статистически значимая положительная корреляция уровней МГ и IgG ($r=0,524$, $p=0,0147$) и отрицательная – ЛФ и АТ ($r=-0,412$, $p=0,0453$). Помимо упомянутых выше отличий, был выявлен сниженный уровень ЛФ ($p<0,0001$) по сравнению с 4-й группой больных.

У больных 4-й группы с распространенным гнойно-деструктивным процессом статистически значимые отличия от группы контроля были показаны в следующих случаях: увеличен уровень ЛФ ($p<0,0001$), PAG ($p=0,0009$), IgM ($p=0,0008$), снижено содержание МГ ($p=0,0270$), IgG ($p=0,0043$). Показана статистически значимая корреляция уровней МГ с IgG ($r=0,530$, $p=0,0210$), IgA ($r=0,640$, $p=0,0462$), отрицательные корреляции концентраций ЛФ и АТ ($r=-0,481$, $p=0,0317$), IgM ($r=-0,617$, $p=0,0326$).

При изучении патогенеза различных вариантов вос-

палительных процессов органов малого таза выявлен ряд существенных различий.

ной группе больных). Итак, значительно поврежденная молекула МГ вполне может быть расценена клетками

Таблица 1

Содержание иммуноглобулинов классов А, М и G и белков острой фазы воспаления в сыворотке крови больных при воспалительных процессах органов малого таза

Группы	МГ, г/л	ЛФ, мкг/мл	АТ, г/л	РАG, г/л	IgG, г/л	IgA, г/л	IgM, г/л
Острый эндометрит, сальпингофорит N M±m SD	14 2,48±0,14 0,519	13 1,80±0,27 0,974	13 1,87±0,18 0,179	13 0,012±0,004 0,016	17 11,06±0,65 2,679	13 1,94±0,35 1,269	13 3,26±0,61 2,216
Острый эндометрит, сальпингофорит, осложненный пельвиоперитонитом N M±m SD	16 2,86±0,30 1,201	15 5,38±0,72 2,793	16 2,20±0,23 0,233	14 0,012±0,003 0,013	17 8,88±0,79 3,262	12 2,65±0,70 2,434	12 1,91±0,42 1,438
Локализованный гнойно-деструк- тивный процесс N M±m SD	24 2,12±0,21 1,019	24 2,56±0,30 1,473	25 1,91±0,13 0,643	22 0,012±0,003 0,014	24 9,79±0,62 3,039	12 2,30±0,34 1,161	12 1,99±0,35 1,225
Распространенный гнойно-деструк- тивный процесс N M±m SD	23 1,88±0,16 0,762	23 4,86±0,41 1,992	23 1,90±0,13 0,617	21 0,016±0,002 0,011	22 10,33±0,54 2,542	13 2,33±0,33 1,183	13 2,19±0,29 1,037
Здоровые женщины N M±m SD	47 2,24±0,08 0,551	42 1,33±0,05 0,356	27 2,01±0,09 0,484	14 0,005±0,0007 0,0027	24 12,01±0,21 1,015	19 2,60±0,17 0,727	22 1,24±0,11 0,493

Так, при локальном воспалении наблюдалась классическая картина острофазовой воспалительной реакции – увеличение уровней ЛФ и IgM. Вероятно, МГ, АТ и IgG, являющиеся более поздними реактантами, не успевали отреагировать на воспаление. Отмечено наличие тенденции к отрицательной взаимосвязи ЛФ с IgM, при отсутствии значимых корреляций между другими показателями. Возможно, данная группа была гетерогенна по своему составу и состояла из женщин с устойчивым иммунитетом, своевременно реагирующим выработкой IgM, менее выраженным воспалительным компонентом и относительно низкими концентрациями ЛФ, и женщин, у которых воспаление развивалось более активно, а специфический иммунитет был в некоторой степени подавлен.

Иная картина наблюдалась при распространенном остром процессе – помимо резкого повышения уровня ЛФ был отмечен рост концентрации МГ и снижение уровня IgG. Таким образом, в данном случае наблюдалась депрессия иммунного ответа и отсутствие специфической иммунной реакции в ответ на активно развивающееся воспаление. Рост концентрации МГ, являющегося обычно негативным реактантом воспаления [1,3,5], можно объяснить влиянием интоксикации. Однако наличие положительных корреляций с уровнями иммуноглобулинов, особенно G класса, по мнению некоторых авторов [1,8] позволяет выдвинуть другое предположение. У больных данной группы самый высокий уровень ЛФ, играющего значительную роль в формировании свободных радикалов, избыток которых, в свою очередь, может привести к повреждению белков и тканей «реактивными оксидными частицами» (ROS) [12]. Показано, что супероксидные анионы способны повреждать молекулу МГ [11], у которой в результате резко снижаются способность связывать протеиназы и сродство к рецепторам [13]. Таким образом, МГ, вместо быстрой элиминации протеиназ из циркуляции начинает проявлять свойства АТ-позитивного реактанта воспаления, который, напротив, способен накапливаться за счет длительного периода полувыведения его комплексов [3,5] (что и подтверждается наличием позитивной корреляционной зависимости МГ и АТ в дан-

иммунной системы как чужеродная и связана антителами для удаления из циркуляции. Так как аутоантитела, в основном, представлены IgG, и выявленную статистически значимую положительную корреляцию уровней МГ и IgG, можно предположить, что активация данного механизма «альтернативной утилизации» поврежденного МГ приводит к дополнительному снижению уровня общего IgG в сыворотке крови. По мнению Н.А. Зорина и соавт. [3], неспособность МГ реализовывать свои функции может являться не только следствием острого воспалительного процесса, но и причиной дальнейшего его распространения и утяжеления.

При локализованном гнойно-деструктивном процессе наблюдалось повышение ЛФ, незначительно большее, чем при обострении хронического воспаления, но значительно меньшее, чем при остром распространенном воспалении. Сниженные уровни IgG можно объяснить наличием стертой, вялотекущей симптоматики сниженным иммунным статусом больных в данной группе. В то же время, отмеченное нами повышение уровней IgM и снижение концентраций МГ, возможно, говорит о том, что в данном случае организм более адекватно реагирует на обострение заболевания. Более низкий уровень ЛФ, чем в предыдущей группе, способствует сохранению функций большей части МГ, связывающего и выводящего из циркуляции гидролазы, высвобождающиеся при деструкции тканей что, в свою очередь, задерживает дальнейшее распространение процесса. В то же время, положительная корреляция МГ с IgG показывает, что определенная часть молекул все же повреждается и задерживается в циркуляции. По всей вероятности, этим можно объяснить отсутствие достоверных отличий уровней МГ у данной группы больных от контрольных значений. Обнаружение отрицательной корреляции между концентрациями ЛФ и АТ может говорить о том, что чем эффективнее работает система утилизации (где монофункциональный АТ более показателен, чем полифункциональный МГ), тем менее активно развивается воспаление и ниже уровень ЛФ.

Резкое повышение концентрации ЛФ, при распространенном гнойно-деструктивном процессе, повышение уровней РАG, IgM, на фоне сниженных concentra-

ций МГ, IgG отрицательных корреляций ЛФ с АТ и IgM, по всей вероятности, свидетельствует о следующем: длительное вялотекущее воспаление на фоне сниженного иммунитета может приводить к депрессии гена МГ [2]. При этом часть МГ, уже находящегося в циркуляции, вероятнее всего, повреждена ROS, о чем говорит обнаружение положительных корреляций уровней МГ и IgG, IgM и IgA. Возникший дефицит МГ организм пытается восполнить РАГ – резервным белком семейства макроглобулинов [5,10]. При этом, чем меньше уровни АТ и IgM, тем сильнее воспаление и выше уровень ЛФ. Таким образом, компенсаторные меры оказываются недостаточными и деструктивные гидролазы, вместе с другими продуктами распада, разносятся с током крови по всему организму, что и приводит к системному

воспалению и к тяжелому состоянию больных данной группы при поступлении в клинику.

Итак, несмотря на схожесть симптоматики, клинических проявлений, изученные нами воспалительные заболевания, имеют ряд различий, как на уровне иммунного ответа, так и на уровне полифункциональных белков-регуляторов метаболизма, и в разной степени изменяют концентрации как ЛФ, так и МГ. Таким образом, выявленные различия могут быть использованы в качестве дополнительных критериев при дифференциальной диагностике тяжести воспалительных заболеваний органов малого таза женщин, выбору рациональной тактики ведения данной категории больных, особенно у женщин репродуктивного возраста с нереализованной детородной функцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 462 с.
2. Зорин Н.А., Жабин С.Г., Лыкова О.Ф. и др. Белки плазмы и сыворотки крови доноров // Клинико-лабораторная диагностика. – 1992. – №9-10. – С.13-15.
3. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М. Универсальный модулятор цитокинов $\alpha 2$ -макроглобулин // Иммунология. – 2004. – Т. 25. №5. – С. 302-304.
4. Коньшиева Т.В., Лыкова С.Ф., Архитова С.В. и др. Иммуноферментный метод определения лактоферрина // Клинико-лабораторная диагностика. – 1998. – №4. – С.33-34.
5. Кондранина Т.Г., Горин В.С., Григорьев Е.В. и др. Белки острой фазы воспаления и маркеры эндотоксинемии, их прогностическая значимость в гинекологической практике // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. –Т. 9. №3. – С.26-30.
6. Краснополянский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. – М.: МЕДпресс, 1999. – 196 с.
7. Стрижаков А.Н., Подзолкова Н.М. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. – М.: Медицина,

1996. – 256 с.

8. Уткин Е.В. Клиника, диагностика и терапия воспалительных заболеваний придатков матки неспецифической этиологии. – Кемерово: Кузбасс, 2010. – 168 с.
9. Naot D., Grey A., Reid I.R., Cornish J. Lactoferrin – a novel bone growth factor // Clin Med Res. – 2005. – №3(2). – P.93-101.
10. Petersen C.M. $\alpha 2$ -macroglobulin and pregnancy zone protein. Serum levels, $\alpha 2$ -macroglobulin receptors, cellular synthesis and aspects of function in relation to immunology // Danish Med Bull. – 1993. – №40. – P.409-446.
11. Stief T.W., Kropf J., Kretschmer V., et al. Singlet oxygen ((1)O2) inactivates plasmatic free and complexed $\alpha 2$ -macroglobulin // Thromb Res. – 2000. – №98. – P.541-547.
12. Wei P.F., Ho K.Y., Ho Y.P., et al. The investigation of glutathione peroxidase, lactoferrin, myeloperoxidase and interleukin-1beta in gingival crevicular fluid: implications for oxidative stress in human periodontal diseases // J Periodontal Res. – 2004. – №39(5). – P.287-293.
13. Wu S.M., Boyer C.M., Pizzo S.V. The binding of receptor-recognized $\alpha 2$ -macroglobulin to the low density lipoprotein receptor-related protein and the $\alpha 2$ M signaling receptor is decoupled by oxidation // J Biol Chem. – 1997. – №272. – P.20627-20635.

Информация об авторах: Кондранина Татьяна Геннадьевна – заведующая отделением, к.м.н., докторант, тел. (3843) 796237; Горин Виктор Сергеевич – д.м.н., профессор кафедры, e-mail: docgorin@mail.ru; Потехина Нина Григорьевна – врач акушер-гинеколог, заместитель главного врача по медицинской части, тел. (3843) 370563.

© СЛОБОДИНА А.В., РУДАКОВА Е.Б., ДОЛГИХ В.Т., ТОЛКАЧ В.П., ТОЛКАЧ А.Б., НЕЙМАН Т.П. – 2012
УДК 616-053

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Анна Владимировна Слободина¹, Елена Борисовна Рудакова¹, Владимир Терентьевич Долгих¹, Владимир Петрович Толкач², Алла Борисовна Толкач³, Татьяна Петровна Нейман³

- (¹Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра акушерства и гинекологии № 2, зав. – д.м.н., проф. С.В. Барин, кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, зав. – д.м.н., проф. В.Т. Долгих; ²Родильный дом №5 г. Омска, гл. врач – В.П. Толкач; ³Омская областная клиническая больница, гл. врач – К.Л. Полежаев, отделение реанимации и интенсивной терапии, зав. – д.м.н. А.Б. Толкач, иммунологическая лаборатория, зав. – Н.А. Левицкая)

Резюме. Данное исследование представляет собой ретроспективный анализ перинатальных клинических параметров у 72 беременных женщин с гестозом, целью которого являлось выявление факторов риска развития тяжелой преэклампсии. В процессе анализа выделены три фактора, обладающие наиболее значимым влиянием на вероятность развития данного осложнения – наличие в анамнезе артериальной гипертензии, заболеваний органов мочевыделительной системы (пиелонефрит) и ожирения 2 степени и более. Отмечено, что для выбора правильной тактики у беременных женщин с высоким риском развития гестоза необходимо в комплексе оценивать целый ряд факторов риска, относящихся к социальной сфере и сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии.

Ключевые слова: беременность, гестоз, преэклампсия, фактор риска.

RISK FACTORS FOR DEVELOPMENT OF SEVERE PREECLAMPSIA

A.V. Slobodina¹, E.B. Rudakova¹, V.T. Dolgikh¹, V.P. Tolkach², A.B. Tolkach³, T.P. Neyman³
(¹Omsk State Medical Academy, ²Maternity Hospital 5 of Omsk, ³Omsk Regional Hospital)

Summary. In this study we summarize the results of retrospective analysis of the multiple perinatal clinical factors in 72 female patients with gestosis. The aim of the study was to identify risk factors for the development of severe preeclampsia in pregnant women. During the analysis three factors having major influence on the probability of severe preeclampsia were identified – arterial hypertension, pyelonephritis and obesity of more than 2 degree. According to the results of our study a number of social and clinical factors should be considered to choose the optimal way of management for pregnant women with a high risk of gestosis.

Key words: pregnancy, gestosis, preeclampsia, risk factor.

Актуальность изучения преэклампсии обусловлена высоким уровнем перинатальной и материнской заболеваемости и смертности, трудностями в оценке степени ее тяжести, необходимостью в досрочном родоразрешении, а также отсутствием единой концепции ее патогенеза [1]. За последние пять лет частота преэклампсии увеличилась с 17 до 24%, а в специализированных стационарах высокого риска достигает 28-30% [5]. В Российской Федерации частота преэклампсии у беременных колеблется от 1,4 до 23,2% [1], в 8-10% случаев при этом развиваются тяжелые формы [6]. В структуре материнской смертности преэклампсия занимает третье место после экстрагенитальных заболеваний и кровотечений и составляет по разным источникам от 11,8% до 14,8%. При кровотечениях и сепсисе в 35-40% случаев основной причиной смерти становится тяжелая преэклампсия [3]. Перинатальная смертность при преэклампсии превышает средние показатели в 5-7 раз [4].

Существенным препятствием на пути к разработке эффективных методов прогнозирования и профилактики тяжелой преэклампсии является недостаточная изученность ее патогенеза. У женщин, перенесших тяжелую преэклампсию, формируется хроническая патология почек и гипертоническая болезнь. Дети от таких матерей, как правило, имеют нарушения физического и психического развития, при этом значительно возрастает заболеваемость в младенческом и раннем детском возрасте. Поэтому выявление факторов риска и проведение специфической профилактики, направленной на предупреждение преэклампсии, имеет важное медицинское и социальное значение. Цель работы – выявить факторы риска развития тяжелой преэклампсии.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 72 историй болезни женщин в возрасте от 16 до 45 лет, перенесших гестоз, проходивших лечение в Омском областном клиническом родильном доме с января 2008 по апрель 2010 года. Классификация преэклампсии проводилась по оценочной шкале Goeske в модификации Г.М. Савельевой. В процессе анализа был оценен вклад ряда клинических параметров в развитие тяжелой преэклампсии: возраст, социальный статус, образовательный ценз, семейное положение, профессиональная принадлежность, наследственность, наличие сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии, характер течения беременности, родов и послеродового периода, перинатальный исход.

Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента Гамма (Gamma, G), непараметрического метода, позволяющего оценивать взаимосвязь двух качественных или количественных признаков, когда в данных имеется много повторяющихся значений. Использовалась следующая классификация силы корреляции в зависимости от значения коэффициента корреляции: $G \leq 0,25$ — слабая корреляция, $0,25 < G < 0,75$ — умеренная (средняя) корреляция, $G \geq 0,75$ — сильная корреляция. Факторный анализ для оценки значимости факторов, показавших среднюю и сильную силу корреляционной связи, проводили

ли с помощью критерия каменной осыпи и критерия Кайзера. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., USA). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Из 72 женщин тяжелая преэклампсия (ТПЭ) имела место у 40 (55,6%) женщин, преэклампсия – у 31 (43,0%), эклампсия – у 3 (4,2%), HELLP-синдром – у 1 (1,4%), острый жировой гепатоз – у 1 (1,4%) женщины. Средний возраст женщин с ТПЭ составлял $27,2 \pm 2,5$ года. Преэклампсия чаще развивалась у неработающих женщин без высшего образования. Существенное чис-

Таблица 1

Характеристика пациенток с тяжелой преэклампсией в зависимости от социального статуса

Показатель	Доля пациенток, %	Коэффициент корреляции, G*	Уровень значимости корреляции, p
Отсутствие работы	37	0,32	0,05
Отсутствие высшего образования	76	0,43	0,04
Пассивное и активное табакокурение	36	0,32	0,15
Беременность вне брака	10	0,20	0,09
Возраст старше 35 лет	15	0,37	0,04

Примечание: * - коэффициент корреляции Гамма (G) развития тяжелой преэклампсии у пациенток с указанной патологией.

ло женщин подвергались риску вследствие пассивного и активного табакокурения (табл. 1).

Исходно низкий уровень здоровья отмечался у большинства женщин с тяжелой преэклампсией. Структура гинекологических и экстрагенитальных заболеваний с оценкой корреляционных связей каждого из показателей в отношении развития тяжелой преэклампсии приведена в табл. 2.

Средней силы и сильная корреляция были выявлены для таких показателей, как наличие TORCH-инфекции, нейро-обменных эндокринных нарушений, артериальной гипертензии, ожирения 2 и 3 степени, воспалительных заболеваний почек и органов малого таза, бесплодия, привычного невынашивания беременности в анамнезе, отягощенной наследственности, осложненного течения предыдущей беременности.

Интересным фактом является наличие умеренной корреляционной связи между групповой принадлежностью крови и развитием преэклампсии ($G=0,38$; $p=0,01$). У беременных женщин с I группой крови частота преэклампсии составила 29%, со II группой крови – в 42%, с III группой крови – в 19%, с IV группой крови – в 10% случаев.

Особенности течения беременности также могут оказывать значительное влияние на вероятность развития тяжелой преэклампсии. Так, среди женщин с развившейся ТПЭ преобладали первородящие женщины (60%). Настоящая беременность осложнялась угрозой прерывания в первом триместре беременности в 40% случаев, во втором – 26%. Угроза преждевременных родов имела место у 14% женщин.

Ранний токсикоз выявлен у 13% женщин. Маловодие отмечено у 38% беременных, многоводие – у 8%, многоплодие – у 4% женщин. На учет встали после 12 недель беременности 15% женщин, в 19% случаев отсутствовало динамическое наблюдение во время беременно-

Оценка влияния гинекологической и экстрагенитальной патологии у женщин с тяжелой преэклампсией

Нозология	Доля пациенток, %	Коэффициент корреляции, G*	Уровень значимости корреляции, p
Дисфункция яичников	25	0,20	0,39
Хронические воспалительные заболевания матки и придатков	18	0,29	0,001
Эктопия и лейкоплакия шейки матки	29	0,15	0,15
TORCH-инфекция	57	0,60	0,009
Дисбиотические изменения микроциноза влагалища	44	0,24	0,07
Бесплодие	4	0,38	0,041
История операций на матке и влагалище	17	0,29	0,06
Привычное невынашивание в анамнезе	19	0,31	0,022
Отягощенная наследственность	14	0,33	0,011
Осложненное течение предыдущей беременности	3	0,38	0,03
Аборты в анамнезе	33	0,41	0,06
Острая респираторная вирусная инфекция	15	0,31	0,11
Заболевания сердечно-сосудистой системы, в т.ч.:	72	0,38	0,06
артериальная гипертензия	54	0,58	0,0006
вегето-сосудистая дистония	15	0,12	0,01
железодефицитная анемия:			
легкой степени	36	0,25	0,08
средней степени	21	0,23	0,05
тяжелой степени	1	0,35	0,09
Нейрообменно-эндокринные заболевания, в т.ч.:	51	0,31	0,037
ожирение			
1 степень	15	0,14	0,03
2 степень	19	0,34	0,05
3 степень	18	0,39	0,001
Заболевания органов мочевыделительной системы, в т.ч.:	33	0,64	0,01
хронический пиелонефрит	27	0,7	0,0097
Заболевания желудочно-кишечного тракта	25	0,19	0,04
Аллергические реакции	21	0,13	0,001

Примечание: * - коэффициент корреляции Гамма (G) развития тяжелой преэклампсии у пациенток с указанной патологией.

сти. Среди этих факторов средний и высокий уровень корреляции в отношении развития ТПЭ показали лишь

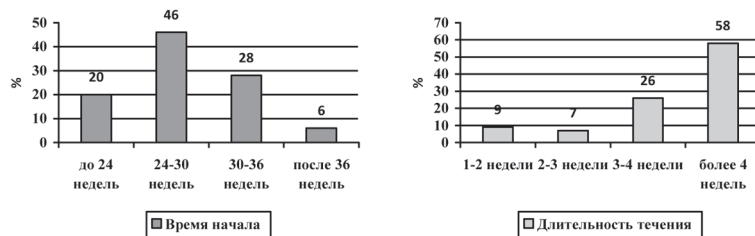


Рис. 1. Время начала и длительность течения преэклампсии.

ранний токсикоз (G=0,45; p=0,03) и угроза прерывания в первой половине беременности (G=0,41; p=0,002). Степень тяжести преэклампсии, как было нами установлено, находилась в прямой зависимости от времени начала проявлений этого осложнения (G=0,41; p=0,016) и длительность его течения (G=0,47; p=0,001) (рис. 1).

Клиническая картина изучаемой формы гестоза была достаточно разнородной у женщин. Частота встречаемости различных симптомов и лабораторных признаков преэклампсии представлена в табл. 3.

Срочными родами закончились беременности в 50% случаев. Преждевременные роды произошли у 50% женщин: в сроке 24-30 недель – в 15%, в сроке 30-36 недель у каждой третьей – в 33% случаев. Оперативное родоразрешение имело место в 98,6% случаев, из них у 4,2% женщин операция закончилась ампутацией матки. ДВС-синдром диагностирован в 1% случаев. Очень важным фактом является то, что наличие тяжелой преэклампсии существенным образом влияет на жизнеспособность новорожденного ребенка (рис. 2). Все новорожденные с оценкой менее 5 баллов умерли.

Перинатальное поражение центральной нервной системы гипоксического генеза и задержка внутриу-

робного развития диагностированы соответственно у 82% и 35% детей. Средняя масса новорожденных составила 2434±121 г, что меньше нормальных значений. Недоношенность наблюдалась в 39% случаев, морфофункциональная незрелость – в 29%. Гипотрофия отмечена у 15% детей, конъюгационная гипербилирубинемия наблюдалась у 43%, респираторный дистресс-синдром – у 24% новорожденных. Пороки развития выявлены у 7% новорожденных.

Все дети составляли группу риска по инфекционным заболеваниям, тугоухости, анемии, дисплазии тазобедренных суставов. Следует отметить, что 69% новорожденных были переведены на 2-й этап выхаживания, что является важным показателем тяжести состояния беременной женщины с тяжелой преэклампсией.

Конечным этапом нашей работы было проведение факторного анализа для оценки степени вклада каждого из показателей, продемонстрировавших среднюю и сильную силу корреляционной связи. Так, наиболее значимым среди указанных показателей (в порядке уменьшения значимости) оказались наличие артериальной гипертензии, заболевания органов мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит) и ожирение 2 степени и более.

Таким образом, на основании нашего исследования можно утверждать, что классические факторы риска развития тяжелой преэклампсии теряют свою актуальность, и все реже встречается триада ОПГ при гестозе. Имеется тенденция к моносимптомному, атипичному течению.

Целый ряд показателей с учетом корреляционного анализа показал свою значимость в отношении развития тяжелой преэклампсии. Так, ряд

Таблица 3 Частота встречаемости симптомов и лабораторных признаков преэклампсии

Симптом / признак	Доля пациенток, %
Классическая триада симптомов ОПГ (отеки, протеинурия, гипертензия)	79
Присутствие 2 симптомов:	21
гипертензия + отеки	13
гипертензия + протеинурия	7
протеинурия + отеки	1
Проявления тяжелой преэклампсии:	
гипертензия > 170/90-110 мм рт. ст.	44
протеинурия 0,132-1,0 ммоль/л	43
отеки голеней и передней брюшной стенки	36
неврологическая симптоматика	57
зрительные нарушения	22
тошнота и рвота	13
Гиперфибриногенемия и гиперкоагуляция	63
Ангиопатия сетчатки	81
Недостаточность фетоплацентарного комплекса	67
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	63

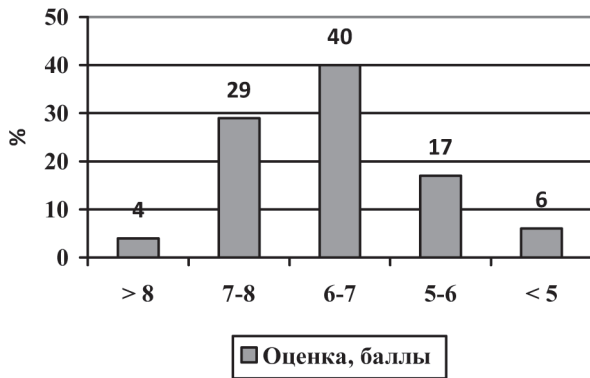


Рис. 2. Оценка новорожденных по шкале Апгар.

из них относятся чисто к социальной сфере – возраст пациенток, отсутствие высшего образования. Другие относятся к гинекологической и экстрагенитальной патологии (TORCH-инфекции, нейро-обменных эндокринных нарушений, артериальной гипертензии, воспалительных заболеваний почек и органов малого таза,

бесплодия, привычного невынашивания беременности в анамнезе, отягощенной наследственности, осложненного течения предыдущей беременности), присутствующей у пациенток до наступления беременности; некоторые носят фенотипический характер (группа крови).

И, если признаки, имеющие фенотипический характер, можно лишь учитывать в процессе наблюдения, то большую часть причин тяжелой преэклампсии, находящихся в социальной плоскости и плоскости соматического и репродуктивного здоровья женщин можно и нужно профилактировать. Однако, меры профилактики должны носить глубокий системный характер и проводиться на популяционном уровне.

Тем не менее, знание степени влияния каждого из вышеуказанных клинических факторов, несомненно, может оказать существенную помощь практикующему врачу как на этапе планирования беременности, так и в процессе принятия важных решений уже на этапе наблюдения беременной пациентки. Тем более, важным окажется клиническое значение этой информации, если на основе данных показателей будут созданы номограммы и шкалы риска для прогноза развития тяжелой преэклампсии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулаков В.И., Фролова О.Г., Токова З.З. Пути снижения материнской смертности в Российской Федерации. // Акушерство и гинекология. – 2004. – №2. – С.3-5.
2. Макаров О.В., Николаев Н.Н., Волкова Е.В. Систематизация гипертензионных расстройств // Материалы 8-го Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2006. – С.148.
3. Серов В.Н. Гестоз – современная лечебная тактика //

Русский медицинский журнал. – Москва, 2005. – Т. 13. №1. – С.2-6.

4. Серов В.Н., Маркин С.А., Лубнин А.Ю. Эклампсия: руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агентство, 2002. – 464 с.
5. Сидорова И.С. Гестоз: монография. – М.: Медицина, 2003. – 416 с.
6. Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. – Петрозаводск: ИнтелТек, 2002. – 432 с.

Информация об авторах: Слободина Анна Владимировна – аспирант, e-mail: anna-slobodina@rambler.ru;
Рудакова Елена Борисовна – д.м.н., профессор, 644043, Омск-43, ул. Ленина, 12; Долгих Владимир Терентьевич – заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, e-mail: prof_dolgh@mail.ru;
Толкач Владимир Петрович – главный врач; Толкач Алла Борисовна – заведующая отделением;
Нейман Татьяна Петровна – врач-лаборант.

© ОРЛОВ Ю.П., ЛУКАЧ В.Н., ДОЛГИХ В.Т., СОБОЛЕВА Е.Л., ИВАНОВА А.М. – 2012
УДК 616-036.882-08

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ НАРУШЕННОГО ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА В ФОРМИРОВАНИИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ РЕПЕРFUЗИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Юрий Петрович Орлов¹, Валерий Николаевич Лукач¹, Владимир Терентьевич Долгих¹,
Елена Леонидовна Соболева², Анастасия Михайловна Иванова¹

(¹Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н. проф. А.И. Новиков, кафедра анестезиологии и реаниматологии, зав. – д.м.н., проф. В.Н. Лукач, кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, зав. – д.м.н., проф. В.Т. Долгих; ²Иркутская ордена «Знак Почёта» областная клиническая больница, гл. врач – к.м.н. П.Е. Дудин)

Резюме. С целью изучения патогенетической значимости нарушенного обмена железа в развитии эндотелиальной дисфункции в период реперфузии проведен опыт на 40 крысах-самцах линии «Вистар». Моделировалась 15-минутная ишемия кишечника и 15-минутная реперфузия. Исследовали показатели центральной гемодинамики, вязкость крови, содержание в сыворотке крови трансферрина, ферритина, сывороточного железа и фактора Виллебранда. Выявлено, что в период реперфузии в сыворотке крови уменьшается концентрация трансферрина, увеличивается концентрация ферритина, фактора Виллебранда и регистрируются нарушения реологических свойств крови со снижением сердечного индекса, ударного объема и общего периферического сопротивления сосудов. Предварительное введение дефероксамина приводило к восстановлению концентрации трансферрина, снижению уровня ферритина, нормализации реологии крови и показателей гемодинамики и отмечалось снижение степени деструкции эндотелия, что связано с уменьшением концентрации в сыворотке крови Fe²⁺. С помощью предварительного введения дефероксамина достигается эффективная профилактика повреждения эндотелия при критических состояниях.

Ключевые слова: обмен железа, трансферрин, ферритин, эндотелиальная дисфункция, дефероксамин.

THE CONTRIBUTION OF THE IMPAIRED IRON METABOLISM IN THE DEVELOPMENT OF MICROCIRCULATION DISORDERS IN REPERFUSION (EXPERIMENTAL STUDY)

Y.P. Orlov¹, V.N. Lukach¹, V.T. Dolgih¹, E.L. Soboleva², A.M. Ivanova¹
(¹Omsk State Medical Academy, ²Irkutsk Regional Hospital)

Summary. The aim of the research is to explore the pathogenic significance of impaired metabolism of iron in the development of endothelial dysfunction in the period of reperfusion. Material and methods. In experiments on 40 male rats line "Vistar" was modeled 15-minute ischemia of intestines and a 15-minute reperfusion. The parameters of central hemodynamics, blood viscosity, the content of ferritin, transferrin, serum iron, von Willebrand factor were investigated. Results. It has been revealed, that in the period of reperfusion in the serum of the blood the concentration of transferrin decreased, the concentration of ferritin, von Willebrand factor increased and violations of the rheological properties of blood were registered with the decrease of CI, SV and TPVR (cardiac index, stroke volume of the heart and total peripheral vascular resistance respectively). Preliminary introduction of deferoxamine led to the restoration of concentration of transferrin, a lower level of ferritin, normalization of blood rheology and hemodynamic indicators and it was noted the decrease of the endothelium destruction degree, which is connected with reduction of concentration in the serum Fe^{2+} . Conclusion. Thus, with the help of the preliminary introduction of deferoxamine the effective prophylaxis of endothelial damage in critical conditions is achieved.

Key words: exchange of iron, transferrin, ferritin, endothelial dysfunction, deferoxame.

Расстройства микроциркуляции и эндотелиальная дисфункция являются важнейшими патогенетическими факторами развития критических состояний, что обуславливает нестабильность центральной гемодинамики [2,8,14]. Быстротечность повреждения эндотелия капилляров в условиях вазоконстрикции и централизации кровообращения объясняет быстроту развития синдрома «капиллярной утечки», что потенцирует прогрессирование гемодинамических расстройств [11,14]. Повреждение эндотелия при критических состояниях во многом связано с активацией процессов свободно-радикального окисления (СРО) [2,5]. Именно свободные радикалы кислорода являются пусковым фактором синтеза ряда биохимических субстанций, приводящих к нарушению трофики и архитектоники эндотелиальных клеток [11]. В ряде работ подчеркивается связь повреждения эндотелия с нарушением реологических свойств крови [15,18] и повреждающим действием избытка в сыворотке крови Fe^{2+} [6,7]. В этой связи целью настоящего исследования явилось изучение патогенетической значимости нарушенного обмена железа в расстройствах микроциркуляции и в развитии эндотелиальной дисфункции при ишемии/реперфузии.

Материалы и методы

Эксперименты проведены с учетом положений, рекомендованных Международным комитетом по науке о лабораторных животных и поддержанных ВОЗ, согласно требованиям Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, а также выводу их из эксперимента и последующей утилизации. В эксперимент брали крыс-самцов линии «Вистар» в возрасте 5-6 месяцев через 10-12 ч после еды при свободном доступе к воде. Рассчитывали объем выборки животных, минимально достаточный для обеспечения достоверности выводов исследования, по формуле F. Lopez-Jimenez и соавт. (1998).

В первой серии опытов у 10 животных массой 222 ± 14 г под диэтиловым эфирным наркозом (ОАО «Синтез» Курган, Россия) моделировали 15-минутную ишемию путем наложения зажима на корень брыжейки, чем достигалась тотальная ишемия кишечника. После снятия зажима наблюдали реперфузию длительностью 15 минут, а затем животных выводили из эксперимента. Во второй серии опытов ($n=10$) за 2 часа до моделирования ишемии/реперфузии внутривенно вводили дефероксамин (десферал) в дозе 80 мг/кг в 5 мл физиологического раствора хлорида натрия. В третьей группе животных ($n=10$) за 2 часа до моделирования ишемии/реперфузии предварительно вводили физиологический раствор хлорида натрия в объеме 5 мл (плацебо). 10 интактных животных составили четвертую группу контроля. Кровь для лабораторных исследований забирали из брюшной полости после вскрытия нижней полой вены. Исследовали концентрацию сывороточного железа (с помощью набора реактивов компании «ДИАСИС» (Германия) на биохимическом анализаторе «Марс», трансферрина (иммунотурбидиметри-

ческим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab-20», используя реактивы фирмы «SENTINEL», Италия), ферритина с помощью иммуноферментного теста UBIMAGIWELFerritin (Франция) и фактора Виллебранда иммуноферментным методом с использованием набора реактивов Technoclone GmbH (Австрия). У трех животных из каждой группы в период реперфузии методом интегральной реографии (реоплетизмограф РПГ2-02, Россия) исследовались показатели ударного объема (УО, мл/мин/м²), сердечного индекса (СИ, мл/м²) и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС, дин/сек/см²). Вязкость крови определяли на программируемом вискозиметре BrookfieldDV-II+Pro при разных скоростях сдвига.

Данные представлены в виде среднего значения исследуемых величин (М), средней ошибки (m) для каждого показателя. Все результаты были проверены на нормальность с помощью одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием параметрических (t-критерий Стьюдента) и при негауссовом распределении непараметрических (Манна-Уитни) критериев, пакета прикладных программ Primer of Biostatistics (S. Glanz, 1999), Statistica 6.1 и MS Excel. Различия статистически значимыми считали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлены результаты, отражающие обмен железа при моделировании реперфузии. Из представленных данных видно, что рост концентрации сывороточного железа в первой и в третьей группах составил более 30%. При этом концентрация трансферина в указанных группах уменьшилась до 56% и 54% соответственно. Во второй группе, где предварительно вводился дефероксамин, регистрировалось достоверное снижение по сравнению с данными первой и третьей группами концентрации сывороточного железа и

Таблица 1

Содержание сывороточного железа, трансферрина и ферритина в сыворотке крови крыс в период реперфузии (М±m)

Группы	Сывороточное железо, мкмоль/л	Трансферрин, мг/дл	Ферритин, мкг/л
I	$84,3 \pm 2,21^{\gamma}$	$0,74 \pm 0,13^{\gamma}$	$2,9 \pm 0,14^{\gamma}$
II	$65,8 \pm 1,92^{*\gamma}$	$1,68 \pm 0,22^{*\gamma}$	$0,86 \pm 0,09^{*\gamma}$
III	$72,4 \pm 1,72^{\gamma}$	$0,77 \pm 0,11^{\gamma}$	$2,7 \pm 0,16^{\gamma}$
IV	$55,3 \pm 3,63$	$1,71 \pm 0,11$	$0,66 \pm 0,08$

Примечание: здесь и далее: * – $p < 0,05$ в сравнении с данными группы I и III; γ – $p < 0,05$ в сравнении с контролем.

увеличение уровня трансферрина практически до нормальных значений.

Концентрация ферритина, который является основным депо микроэлемента в организме млекопитающих, также изменялась. В период реперфузии в первой и третьей группах отмечалось увеличение содержания белка более чем в 4 раза по сравнению с контролем. И, напро-

тив, при предварительном введении дефероксамина содержание ферритина оказалось более низким, превышая контроль всего на 23%.

Анализируя полученные данные, можно предположить, что концентрация сывороточного железа никак не связана с концентрациями трансферрина и ферритина, ответственных за связывание и утилизацию железа [11,12]. Это подтверждается одинаковым снижением концентраций трансферрина в первой и третьей группах. Логично предположить, что в обеих ситуациях имеет место трансферриновая недостаточность, которая не может быть обусловлена недостаточной белковообразующей функцией печени [13,15], так как в органе не регистрировалась гипоперфузия/реперфузия, а связана с повышенной тратой трансферрина на связывание свободного железа [15]. Вероятность второго варианта развития трансферриновой недостаточности у экспериментальных животных подтверждается тем, что при одинаковой модели реперфузии только у животных второй группы (где предварительно вводился дефероксамин) отмечалось статистически значимое увеличение концентрации трансферрина практически до нормы. Подобного не было отмечено в группах животных, где предварительно вводили плацебо.

Концентрация ферритина в сыворотке крови, как известно, характеризует объем депонированного железа [11,12]. При истинном дефиците железа характерен низкий уровень ферритина, что свидетельствует об абсолютном уменьшении пула железа в организме [17]. При воспалительных процессах, напротив, значения ферритина нормальные или повышены [6,7]. Это происходит в результате блокирования освобождения железа из макрофагов, так как перераспределение железа в клетки макрофагальной системы активируется при воспалении (инфекционном и неинфекционном) или при опухолевых процессах [11]. В ряде исследований высказывается мнение о том, что в условиях воспаления уровень ферритина повышается, при этом концентрация железа в сыворотке крови снижается, так как ретикуло-эндотелиальные клетки используют для продукции ферритина железо, высвобождающееся из транспортных белков [9,17,18].

Увеличение при реперфузии концентрации ферритина в 4 раза против контроля, по нашему мнению, является следствием гипоксии и ацидоза на фоне гипоперфузии кишечника. Именно в этих условиях ферритин меняет свою валентность ($Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+}$) и может связывать свободное железо, вместо трансферрина [5,11]. Вполне возможно, что выход ферритина в системный кровоток является защитным механизмом (при трансферриновой недостаточности), так как ферритин – это универсальная форма депонирования железа (1 молекула ферритина способна удерживать до 4500 атомов железа), а концентрация ферритина 1 нг/мл (мкг/л) эквивалентна 8 мг (143 мкмоль) железа в организме [11,12]. Нетрудно подсчитать избыток свободного железа в системном кровотоке у животных при моделировании ишемии при столь высоких концентрациях сывороточного железа.

Однако, увеличение концентрации ферритина, как и любой защитный механизм в организме, приводит к недостаточности физиологической функции белка и формированию патофизиологической направленности. С увеличением количества ферритина, возрастает и его вазодилатирующий эффект [18], что отчетливо видно из

Таблица 2

Влияние реперфузии на СИ и ОПСС (M±m)

Группы	СИ, мл/м ²	ОПСС, дин/сек/см ²
I	212±10 ^o	154±9 ^o
II	270±14*	196±6*
III	220±12 ^o	160±8 ^o
IV	266±14	212±9

данных таблицы 2. По нашему мнению, в период реперфузии именно ферритин обуславливает снижение сердечного индекса, что отражается на снижении показателей сердечного индекса, общего

сосудистого сопротивления системной гемодинамике. Высокие концентрации ферритина и его негативное влияние на показатели системной гемодинамики были выявлено нами ранее у больных с панкреонекрозом [10].

Результаты, полученные в клинике, подтверждают результаты проведенных экспериментальных исследований. В группе, где предварительно вводили дефероксамин, имелась лишь тенденция снижения ОПСС (всего на 7% в сравнении с группой контроля). Напротив, в первой группе, где реперфузия не профилактировалась, отмечалось снижение ОПСС на 27% ниже контрольного уровня и практически не отличалось от данных, полученных в группе с плацебо. К этому следует добавить, что период ишемии и последующей реперфузии, как следует из данных литературы [2,3,13,18], всегда сопровождается активацией свободнорадикальных процессов, и артериальная гипотензия во многом обусловлена синтезом пероксинитрита, который также является мощным вазодилататором [5].

При исследовании параметров вязкости крови в период реперфузии также нами получены интересные данные. Как известно, любое критическое состояние сопровождается централизацией кровообращения и нарушением реологических свойств крови за счет относительной или абсолютной гиповолемии [8,9,14,16]. Из данных, представленных в таблице 3, видно, что у животных первой и третьей групп, отмечалось снижение вязкости крови при высоких скоростях сдвига (отражает кровоток в крупных сосудах). Это свидетельствует о компенсаторной гемодилюции [1,8]. Так, при скоростях сдвига 150 с⁻¹, 100 с⁻¹, 50 с⁻¹ параметры вязкости уменьшались по сравнению с контролем на 12%, 40% и 30%, а при низкой скорости сдвига (20 с⁻¹) – напротив, возрастали по сравнению с контролем на 25%. Это свидетельствует о нарушениях, происходящих на уровне сосудов системы микроциркуляции, за счет гемоконцентрации и [3,4,8], возможно, механического повреждения эндотелия капилляров увеличенными в размерах эритроцитами.

Таблица 3

Вязкость крови (пуаз) при различных скоростях сдвига при реперфузии (M±m)

Скорость сдвига	Группы животных			
	I	II	III	IV
150 с ⁻¹	1,47±0,07 ^o	1,81±0,09**	1,42±0,07 ^o	1,63±0,07
100 с ⁻¹	1,46±0,19**	2,41±0,24**	1,52±0,19**	2,45±0,08*
50 с ⁻¹	3,04±0,11 ^o	4,33±0,41**	2,93±0,11 ^o	4,36±0,19
20 с ⁻¹	3,31±0,12 ^o	2,42±0,18**	3,32±0,12 ^o	2,48±0,09

В данном контексте необходимо отметить следующее. В исследованиях [16,17,18], направленных на раскрытие механизмов повреждения и поиска возможной профилактики микроциркуляторных нарушений при критических состояниях, авторы обходят стороной вполне логичную ситуацию – начало микроциркуляторных нарушений и синтез эндотелием многочисленных «повреждающих» факторов происходит с учетом причинно-следственной связи, т.е. в ответ на какое-то «первичное» раздражение эндотелия. На наш взгляд, все начинается с реализации защитного фактора – централизация кровообращения в ответ на различные чрезмерные стрессовые факторы (травма, кровопотеря, сепсис и т.д.), как следствие выхода в кровоток эндогенных катехоламинов в ответ на сигнал от баро- и хеморецепторов. Спазм артериол и прекапилляров способствует не только временному увеличению объема циркулирующей крови (ОЦК) и поддержанию кровотока в жизненно важных органах (головной мозг, сердце), но и к гипоперфузии в других органах и тканях и, следовательно, к локальной гипоксии и локальному ацидозу. Все вместе взятое создает агрессивную среду (в первую очередь, ацидоз) для эритроцитов, которая способствует повреждению их мембраны, проникновению воды и натрия в клетку, увеличению размера эритроцита,

внутрисосудистому гемолизу и дальнейшему метаболизму гемоглобина до свободного железа (Fe^{2+}) [4,5,11]. Механическое раздражение эндотелия увеличенными эритроцитами и продуктами его гемолиза [16] приводит к синтезу супероксидного радикала, который в присутствии Fe^{2+} «включает» реакцию Хабера-Вайса с продукцией более токсичного гидроксильного радикала, дающего начало разветвлению цепи СРО и перекисного окисления липидов (ПОЛ) [5]. Подтверждение нашей гипотезы реализовалось следующим образом.

У животных II группы после предварительного введения дефероксамина регистрировались параметры вязкости крови, практически соответствовавшие данным контроля при различных скоростях сдвига, что свидетельствует об отсутствии реологических расстройств. Данное обстоятельство позволяет предположить о патогенетической значимости свободного

Таблица 4
Концентрация фактора Виллебранда в сыворотке крови в период реперфузии ($M \pm m$)

Группы	Фактор Виллебранда, мкг/мг
I	$0,092 \pm 0,007^*$
II	$0,081 \pm 0,005^{**}$
III	$0,014 \pm 0,003^*$
IV	$0,004 \pm 0,0008$

железа в механизмах нарушения микроциркуляции при критических состояниях различной этиологии, если учесть факт связывания дефероксамином только свободного железа [12]. Напротив, у животных, получавших с профилактической целью плацебо, показатели вязкости крови практически не отличались от данных, полученных у животных I группы, но при этом значимо ($p < 0,05$) отличались от данных группы контроля. Учитывая, что эндотелиальная дисфункция относится к свободнорадикальной патологии, а активатором СРО являются ионы свободного железа [17,18], то использование дефероксамина как хелатора железа является

патогенетически обоснованным. В таблице 4 отражены показатели концентрации фактора Виллебранда у экспериментальных животных как одного из критериев деструкции эндотелия.

Увеличение концентрации фактора Виллебранда в период экспериментальной 15-минутной ишемии и 15-минутной реперфузии в первой и третьей группах животных превышало контроль в 46 и в 40 раз соответственно, что указывает на выраженные повреждения эндотелия. Введение до ишемии/реперфузии дефероксамина способствовало снижению степени деструкции эндотелия до уровня, который превышал контрольные значения только в 7 раз, что указывает на факт участия ионов железа в патогенезе эндотелиальной дисфункции. Полученные в ходе экспериментов данные открывают широкие перспективы для профилактики реперфузионного синдрома, что на сегодняшний день является одной из основных задач медицины критических состояний.

Таким образом, результаты проведенных экспериментов подтверждают участие нарушенного обмена железа в патогенезе расстройств микроциркуляции при критических состояниях. Микрогемодикуляторные нарушения сопровождаются развитием гиперферритинемии и трансферриновой недостаточностью, что свидетельствует о наличии в сыворотке крови высоких концентраций свободных ионов железа. Накопление Fe^{2+} с последующей инициацией СРО приводит к образованию активных форм кислорода и повреждению радикалами мембран эндотелиальных клеток, что подтверждается высокой концентрацией фактора Виллебранда в сыворотке крови. Участие ионов свободного железа в патогенезе эндотелиальной дисфункции, развивающейся в период ишемии/реперфузии, подтверждается положительным эффектом от введения дефероксамина – препарата, который, связывает избыток ионов металла.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров П.Н., Еникеев Д.А. Методы исследования микроциркуляции. – Уфа: Диалог, 2004. – 133 с.
2. Биленко М.В., Климакова Л.В., Ладыгина В.Н. Цитотоксичность и защитный эффект антиоксидантов на жизнеспособность эндотелиальных клеток и окисление ЛПН при ишемии и реперфузии // Тез. докл. VII Российской конгресс «Человек и лекарство». – М., 2000. – С.392.
3. Борисов Ю.А., Спиридонов В.Н., Суглобова Е.Д. Резистентность эритроцитарных мембран: механизмы, тесты, оценка (обзор литературы) // Клини. лаб. диагностика. – 2007. – №12. – С.36-40.
4. Васильева Е.М. Биохимические особенности эритроцитов. Влияние патологии // Биомед. химия. – 2005. – Т. 51. №2. – С.118-126.
5. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестник РАМН. – 1998. – №7. – С.43-51.
6. Иванов С.Д. Железо как канцерогенный экзотоксикант // Токсикологический вестник. – 2011. – №2. – С.34-41.
7. Лубянова И.П. Роль повышенного содержания железа в организме в развитии патологии (обзор литературы) // Журн. АМН Украины. – 1998. – Т. 4. №3. – С.514-529.
8. Мchedlishvili Г.И. Гемореология в системе микроциркуляции: ее специфика и практическое значение // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2002. – Т. 4. №12. – С.18-24.
9. Накашидзе И., Чиковани Т., Саникидзе В., Бахутвishvili В. Проявления оксидантного стресса и его коррекция при травматическом шоке // Анест. и реаниматол. – 2003. – №5. – С.22-24.

10. Орлов Ю.П., Ершов А.В. Ингибирование процессов липопероксидации с помощью десферала при экспериментальном панкреонекрозе // Общая реаниматология. – 2007. – Т. III. №4. – С.106-109.
11. Beaumont C., Vaulont S. Iron homeostasis. Disorders of iron homeostasis, erythrocytes, erythropoiesis // Eur. Sc. Hematologies. – 2006. – №33. – P.393-405.
12. Brittenham G.M. Iron chelators and iron toxicity // Alcohol. – 2003. – Vol. 10. №12. – P.1021-1034.
13. Cadenas E., Kelvin J.A.D. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging // Free Radical Biology and Medicine. – 2000. – Vol. 29. №3-4. – P.222-230.
14. Ceppa E.P., Fuh K.C., Bulkley G.B. Mesenteric hemodynamic response to circulatory shock // Curr. Opin. Crit. Care. – 2003. – Vol. 9. №2. – P.127-132.
15. Coskun P.T. The effect of desferrioxamine and guercetin on hepatic ischemia-reperfusion induced renal disturbance // Prostagland., Leukotrienes and Essent. – 2006. – Vol. 74. №6. – P.379-383.
16. Daly J.J., Haesler M.N., Hogan C.J., Wood E.D. Massive intravascular haemolysis with T-activation and disseminated intravascular coagulation due to clostridial sepsis // Brit. J. Haematol. – 2006. – Vol. 134. – P.553-558.
17. Huang F.R., Xi G., Keer R.F.J. Brain edema after experimental intracerebral hemorrhage: role of hemoglobin degradation products // Neurosurg. – 2002. – Vol. 96. – P.287-293.
18. Rana M.W., Shapiro M.J., Ali M.A. Deferoxamine and hespan complex as a resuscitative adjuvant in hemorrhagic shock rat model // Shock. – 2002. – Vol. 17. №4. – P.339-342.

Информация об авторах: Орлов Юрий Петрович – д.м.н., доцент кафедры, 644119, Омск, ул. Перелета 7, Больница скорой медицинской помощи №1, кафедра анестезиологии и реаниматологии Омской государственной медицинской академии, тел. (3812) 753264, e-mail: orlov-up@mail.ru; Лукач Валерий Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, тел. (3812) 753264; Долгих Владимир Терентьевич – заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, зав. кафедрой, тел. (3812) 230378; Соболева Елена Леонидовна – врач анестезиолог-реаниматолог; Иванова Анастасия Михайловна – студентка VI курса лечебно-профилактического факультета.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В СОЧЕТАНИИ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙВадим Адильевич Ахмедов¹, Владимир Терентьевич Долгих¹,
Дмитрий Валерьевич Наумов², Вадим Эриевич Дворников²¹Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Остапенко, кафедра патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии, зав. – д.м.н. проф. В.Т. Долгих, ²Отделенческая клиническая больница на станции Омск пассажирский, гл. врач – д.м.н. А.А. Кабанов)

Резюме. Цель исследования – провести параллели между сывороточной концентрацией матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и индексом кальциноза коронарных артерий по МСКТ у больных метаболическим синдромом в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и провести оценку влияния симвастатина (симвастол) на показатели матриксной металлопротеиназы-9. Материалы и методы. Обследовано 60 мужчин с метаболическим синдромом в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. У всех больных методом иммуноферментного анализа исследовались сывороточная концентрация матриксной металлопротеиназы-9, а также проводилась мультиспиральная компьютерная томография. Результаты исследования. У мужчин, страдающих метаболическим синдромом в сочетании с частыми пароксизмами фибрилляции предсердий, выявлено статистически значимое повышение активности ММП-9 ($p=0,002$), а также статистически значимая сильная корреляционная связь между индексом кальциноза коронарных артерий и сывороточной активностью ММП-9 ($r=0,829$, $p=0,001$). Включение в терапию больных симвастатина приводит к статистически значимому снижению сывороточной активности ММП-9 ($p=0,003$).

Ключевые слова: метаболический синдром, ММП-9, симвастатин, индекс кальциноза, мультиспиральная компьютерная томография.

THE INSTRUMENTAL AND IMMUNOLOGIC PARALLELS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME IN COMBINATION WITH ATRIAL FIBRILLATION PAROXYSMSV.A. Akhmedov¹, V.T. Dolgikh¹, D.V. Naumov², V.E. Dvornikov²
(¹Omsk State Medical Academy, ²Omsk Railway Hospital)

Summary. The aim – to estimate the parallels between serum matrix metalloproteinase – 9 concentration and calcinosis of coronary artery indexes on multispiral computing tomography in patients with metabolic syndrome in combination with paroxysmal form of atrial fibrillation. Material and methods. There were investigated 60 men with metabolic syndrome in combination with paroxysmal atrial fibrillation. In all patients there were investigated with immunoassay method the serum level of matrix metalloproteinase-9 and the calcinosis of coronary artery indexes was investigated on multispiral computing tomography and also the influence of simvastatine (simvastol) on serum level of matrix metalloproteinase-9 was studied. Results. In men with metabolic syndrome in combination with paroxysmal atrial fibrillation there were revealed significant increase of matrix metalloproteinase-9 activity ($p=0,002$) and significant strong correlation between calcinosis index of coronary artery and serum level of matrix metalloproteinase-9 ($r=0,829$, $p=0,001$). The addition to usual therapy of simvastatine (simvastol) in patients with metabolic syndrome in combination with paroxysmal atrial fibrillation leads to significant decrease of matrix metalloproteinase-9 activity ($p=0,003$).

Key words: metabolic syndrome, MMP-9, simvastatine, calcinosis indexes, multispiral computing tomography.

В литературных источниках все больший акцент в механизмах развития и прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы отводится иммунологическим факторам, в частности, матриксным металлопротеиназам (ММП). Матриксные протеиназы это эндопептидазы, принимающие участие в деградации экстрацеллюлярного матрикса [5]. Запускают повышенную продукцию матриксных металлопротеиназ провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли- α (ФНО α) и интерлейкин- 1β , а также С-реактивный белок [5]. Результаты участия матриксных металлопротеиназ в прогрессировании атеросклероза были получены в исследованиях, проведенных при аутопсии, которые убедительно продемонстрировали, что в коронарных сосудах, интенсивно вовлеченных в атеросклеротический процесс, выявлялось статистически значимое увеличение концентрации ММП-2 и ММП-9, что приводило к выраженной деградации матрикса, ослаблению и истончению сосудистой стенки [8]. В последние годы в Российской Федерации все большее распространение получает неинвазивный метод диагностики кальциноза коронарных артерий – мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с определением индекса кальциноза коронарных артерий по Агатсон [2]. Для практической работы представляет определенный интерес проведение иммунологических и инструментальных параллелей между сывороточной концентрацией

ММП-9 и индексом кальциноза по Агатсон у больных с метаболическим синдромом в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и оценка влияния гиполипидемической терапии статинами на показатели матриксной металлопротеиназы-9.

Цель исследования: провести параллели между сывороточной концентрацией ММП-9 и индексом кальциноза коронарных артерий по МСКТ у больных метаболическим синдромом в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и дать оценку влияния симвастатина на показатели матриксной металлопротеиназы-9.

Материалы и методы

Было обследовано 60 мужчин машинистов электровоза, работников ОАО «РЖД», выразивших добровольное информированное согласие на участие в исследовании, средний возраст которых составил $49,4 \pm 5,77$ лет. Обследованные больные были разделены на 3 группы. Первую группу (основная) составили 20 больных метаболическим синдромом с индексом кальциноза по Агатсон (до 50), частыми пароксизмами фибрилляции предсердий с восстановлением ритма с применением антиаритмических средств. Вторую группу составили 20 больных метаболическим синдромом с индексом кальциноза по Агатсон 1-10, по Холтер-ЭКГ без нарушений

ритма и проводимости с отрицательными нагрузочными пробами. Третью группу составили 20 больных метаболическим синдромом с индексом кальциноза по Агатсон от 10 до 20, по Холтер-ЭКГ, у которых выявлялись бессимптомные пароксизмы, а синусовый ритм восстанавливался самопроизвольно.

Критериями включения в исследование являлось наличие основного признака метаболического синдрома – абдоминального типа ожирения – окружность талии более 94 см у мужчин. К дополнительным критериям относили наличие артериальной гипертензии (АД \geq 130/85 мм рт.ст.), гипертриглицеридемии – \geq 1,7 ммоль/л, снижение уровня липопротеидов высокой плотности < 1,0 ммоль/л у мужчин или < 1,2 ммоль/л, повышение уровня липопротеидов низкой плотности > 3,0 ммоль/л; гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак \geq 6,1 ммоль/л); нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах \geq 7,8 ммоль/л и \leq 11,1 ммоль/л).

Критериями исключения были: сахарный диабет (СД) 1 типа, СД 2 типа, ИБС, стенокардия напряжения ФК I-IV (согласно классификации канадской ассоциации

сия 6.0). Значения представлены для количественных величин – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й; 75-й процентиля). Две независимые группы по количественному признаку сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для исследования зависимостей между переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия в сравниваемых группах считались статистически значимыми при уровне статистической значимости (p) менее 0,05.

Результаты и обсуждение

При оценке состояния активности ММП-9 у трех групп обследованных больных были выявлены следующие особенности (табл. 1).

Как показали результаты исследования, у трех групп больных с метаболическим синдромом исходно отмечалась повышенная активность ММП-9 в сыворотке крови. При этом наибольшая активность ММП-9 была выявлена в группе больных с частыми пароксизмами фибрилляции предсердий и индексом кальциноза коронарных артерий по Агатсон до 50. Показатель сыворо-

Таблица 1

Исходный показатель активности ММП-9 у мужчин с метаболическим синдромом Me (P25-P75)

	Основная группа (n=20) с индексом кальциноза по Агатсон до 50 с частыми пароксизмами фибрилляции предсердий	Вторая группа (n=20) с индексом кальциноза по Агатсон 1-10 без нарушений ритма	Третья группа (n=20) с индексом кальциноза по Агатсон 10-20 и бессимптомными пароксизмами фибрилляции предсердий	p ₁₋₂ групп	p ₁₋₃ групп
ММП-9 (нг/мл) норма до 40 нг/мл	87 (79-112)	52 (41-59)	71 (66-84)	0,002	0,019

кардиологов, 2001) нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, в т.ч. обусловленная перенесенным Q-инфарктом миокарда, бронхиальная астма и дыхательная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения, хроническая почечная недостаточность, тяжелые нарушения функции печени (повышение уровня трансаминаз в крови в 2 раза более нормы), заболевания желудочно-кишечного тракта в стадии обострения, хронический алкоголизм; онкологические заболевания; прием антиагрегантов и антикоагулянтов; гиполипидемическая терапия до момента обследования; вторичные артериальные гипертензии; отказ от участия в исследовании.

Всем больным проводилась комплексная оценка клинического состояния, общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, липидный спектр. Также всем больным осуществлялось: ЭКГ покоя в 12 стандартных отведениях (12-канальный Hellige EK 56» (Германия)); измерение офисного АД. Структурно-функциональные параметры сердца оценивались на ультразвуковом аппарате доплер-ЭХОКГ «LOGIQ 500» («General Electric», США) в M- и В-режимах в стандартных эхокардиографических позициях. Также из инструментальных методов всем больным проводилась мультиспиральная компьютерная томография с выявлением индекса кальциноза коронарных сосудов по шкале Агатсон с применением оценочной шкалы: 1-10 – низкий, 11-100 – умеренный, 101-400 – умеренно высокий, > 400 – высокий [2].

Дополнительное лабораторное исследование включало определение сывороточной концентрации матриксной металлопротеиназы-9 и проводилось стандартизированным методом твердофазного иммуноферментного анализа на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Омской медицинской академии. Основным биологическим материалом для лабораторного исследования служила сыворотка крови. Исследование осуществлялось на наборах производства «Bender MedSystems GmbH» (Австрия) при поступлении больных в стационар и через 1 месяц после лечения.

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета STATISTICA (вер-

точной активности ММП-9 у лиц с частыми пароксизмами фибрилляции предсердий и индексом кальциноза коронарных артерий по Агатсон до 50 был значимо выше чем у больных с индексом кальциноза 1-10 и отсутствием нарушений ритма (p=0,002) и выше чем у больных с индексом кальциноза по Агатсон 10-20 и бессимптомными пароксизмами фибрилляции предсердий (p=0,019).

При проведении корреляционного анализа по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена между индексом кальциноза коронарных артерий по Агатсон и сывороточной активностью ММП-9 была выявлена статистически значимая сильная корреляционная связь между индексом кальциноза и сывороточной активностью ММП-9 (r=0,829, p=0,001).

Следующим этапом исследования было проведение оценки влияния включения гиполипидемической терапии на показатели сывороточной активности ММП-9 у мужчин с метаболическим синдромом. Помимо антигипертензивных препаратов, мероприятий по нормализации характера питания и образа жизни больным первой и второй групп дополнительно назначался симвастатин (симвастол) в дозе 20 мг 1 раз в день после ужина в течение 1 месяца. Больным третьей группы назначалась только стандартная антигипертензивная терапия и мероприятия по модификации образа жизни и характера питания. Через 1 месяц проводился контроль сывороточной активности ММП-9 у больных (табл. 2).

Как видно из данных, представленных в таблице 2, через 1 месяц после терапии с включением симвастатина (симвастол) у больных основной группы отмечено статистически значимое снижение медианы ММП-9 (p = 0,003) с 87 до 51 пг/мл по сравнению с исходным уровнем. Аналогичные изменения отмечались и у обследованных больных второй группы – статистически значимое (p=0,017) снижение медианы ММП-9 с 52 до нормальных показателей – 37 пг/мл. Что касается больных третьей группы, получавших терапию без дополнительного включения симвастатина, у них было отмечено некоторое снижение медианы ММП-9 с 71 до 62 пг/мл, однако данное снижение было статистически не значимое (p=0,47).

В ранее проведенных исследованиях было показа-

Таблица 2

Динамика изменения сывороточной активности ММП-9 у больных метаболическим синдромом до и после лечения Ме (P25-P75)

	Основная группа (n=20) с индексом кальциноза по Агатсон до 50 с частыми пароксизмами фибрилляции предсердий), стандартная терапия + симвастатин			Вторая группа (n=20) с индексом кальциноза по Агатсон 1-10 без нарушений ритма стандартная терапия + симвастатин			Третья группа (n=20) с индексом кальциноза по Агатсон 10-20 и бессимптомными пароксизмами фибрилляции предсердий, только стандартная терапия		
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p
ММП-9 (нг/мл) норма до 40 нг/мл	87 (79-112)	51 (42-63)	0,003	52 (41-59)	37 (29-47)	0,017	71 (66-84)	62 (55-73)	0,47

но, что по степени провоспалительной активности матриксная металлопротеиназа-9 сравнима с воздействием таких провоспалительных цитокинов, как ФНО α и ИЛ-1 β [9]. Также была отмечена значимая корреляционная связь между активностью ММП-9 в сыровотке крови и индексом массы тела, а также между окружностью талии и концентрацией ММП-9 [1]. Известно, что андронидный тип ожирения у больных с метаболическим синдромом способствует запуску синтеза жировой ткани одного из самых агрессивных провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли α [8], который в свою очередь является одним из прямых стимуляторов повышения активности ММП-9, приводя к деструктивным процессам в базальной мембране сосудистого эндотелиального барьера и усилению ее проницаемости. Данная последовательная «цепочка» включения иммунологических механизмов приводит к постепенному усилению воспалительной реакции и последующему накоплению коллагена в зоне воспаления [3]. Выявленная сильная корреляционная связь между индексом кальциноза коронарных артерий по Агатсон и сывороточной активностью ММП-9 отражает возможность применения современных инструментальных методов диагностики (МСКТ) в оценке степени иммунологического воспаления в сосудистой стенке коронарных артерий у больных с метаболическим синдромом с целью своевременной коррекции. Прогрессирование данных иммунологических механизмов может явиться фактором, способствующим увеличению частоты и продолжительности пароксизмов фибрилляции предсердий у больных метаболическим синдромом за счет вовлечения в процесс пучков проводящей системы сердца.

На сегодняшний день в ряде исследований доказано, что терапия блокаторами ангиотензиновых рецепторов, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермен-

та, приводит к снижению выработки ММП-9, ММП-1 и 2 [4], а назначение β -адреноблокатора карведилола снижает выработку ММП-1 [7]. Исходя из этих данных можно объяснить некоторое снижение активности ММП-9 у обследованных нами больных третьей группы, которые получали терапию антигипертензивными препаратами, включающими блокаторы ангиотензиновых рецепторов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -адреноблокаторы.

Статистически значимое снижение активности ММП-9 на фоне включения в терапию гиполипидемического препарата симвастатина (симвастола) позволяет считать данную терапию прогностически перспективной для ведения больных с метаболическим синдромом, у которых выявляются умеренные и высокие показатели индекса кальциноза коронарных артерий по шкале Агатсон, и подтверждают результаты единичных исследований о том, что терапия статинами приводит к снижению выработки металлопротеиназ (ММП-1, 2, 3, 9) [6].

Таким образом, у мужчин с метаболическим синдромом в сочетании с частыми пароксизмами фибрилляции предсердий выявляются наиболее высокие показатели сывороточной активности матриксной металлопротеиназы-9. Умеренные и высокие значения индекса кальциноза коронарных артерий по Агатсон у мужчин с метаболическим синдромом, выявляемые с помощью мультиспиральной компьютерной томографии, отражают высокую сывороточную активность у больных матриксной металлопротеиназы-9. Включение дополнительно к стандартной терапии симвастатина у больных с метаболическим синдромом в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий является патогенетически обоснованной, так как приводит к статистически значимому снижению сывороточной активности ММП-9.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедов В.А., Долгих В.Т., Наумов Д.В. и др. Металлопротеиназная активность у больных с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2010. – Т. 8. Вып. 4. – С.113-118.
2. Наумов Д.В. Диагностическая ценность мультиспиральной томографии в раннем выявлении кальциноза коронарных артерий // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – №4. – С.5-7.
3. Хежева Ф.М., Мазур Н.А. Сывороточные маркеры фиброза у больных артериальной гипертензией // Кардиология. – 2006. – №3. – С.64-67.
4. Cipollone F., Fazia V., Iezzi A., et al. Blockade of the angiotensin II type 1 receptor stabilizes atherosclerotic plaques in humans by inhibiting prostaglandin E2-dependent matrix metalloproteinase activity // Circulation. – 2004. – Vol. 109. №12 – P.1482-1488.
5. Johnson J.L. Matrix metalloproteinases: influence on smooth muscle cells and atherosclerotic plaque stability // Expert.

Rev. Cardiovasc. Ther. – 2007. – Vol. 5. №2. – P.265-282.

6. Luan Z., Chase A.J., Newby A.C. Statins inhibit secretion of metalloproteinases- 1, -2, -3, and -9 from vascular smooth muscle cells and macrophages // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23. – P.769-775.
7. Ohtsuka T., Hamada M., Saeki H., et al. Serum levels of matrix metalloproteinases and tumor necrosis factor-alpha in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and effect of carvedilol on these levels // Am. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 91. №8 – P.1024-1027.
8. Pasterkamp G., Schoneveld A.H., Hijnen D.J., et al. Atherosclerotic arterial remodeling and the localization of macrophages and matrix metalloproteinases 1, 2 and 9 in the human coronary artery // Atherosclerosis. – 2000. – Vol. 150. – P.245-253.
9. Porter K.E., Turner N.A., O Regan N.J., et al. Tumor necrosis factor alpha induces human atrial myofibroblast proliferation, invasion and MMP-9 secretion: inhibition by simvastatin // Cardiovasc. Res. – 2004. – №64. – P.507-515.

Информация об авторах: Ахмедов Вадим Адильевич – д.м.н., профессор кафедры, e-mail v_akhmedov@mail.ru; Долгих Владимир Терентьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, 644043, г. Омск, улица Ленина, 12, Омская медицинская академия, кафедра патологической физиологии, e-mail: prof_dolgih@mail.ru; Наумов Дмитрий Валерьевич – к.м.н., врач-кардиолог, 644099, г. Омск, улица Карбышева, 41, НУЗ ОКБ на станции Омск, кардиологическое отделение; Дворников Вадим Эриевич – к.м.н., заведующий отделением, e-mail okb@omskcity.com.

ИЗМЕНЕНИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И БИОМЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СТРУКТУР КОЖИ ПРИ ТЕРМИЧЕСКОМ ОЖОГЕ I, II СТЕПЕНИ

Ирина Анатольевна Буланкина

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра анатомии человека, зав. – д.м.н., доц. Т.И. Шалина)

Резюме. Определена взаимозависимость и взаимосвязь между изменением морфологических характеристик и биомеханических свойств структур кожи при термическом ожоге I, II степени в различные сроки и периоды течения воспалительного процесса. Моделирование ожогов разной степени вызывает ответные реакции кожи различной выраженности, зависящие от интенсивности воздействия альтерирующего фактора.

Ключевые слова: термический ожог, морфология, биомеханика структур кожи.

CHANGES OF MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS AND BIOMECHANICAL PROPERTIES OF STRUCTURES OF THE LEATHER AT THERMAL BURN I, II DEGREE

I.A. Bulankina

(Irkutsk State Medical University)

Summary. Interdependence and interrelation between change of morphological characteristics and biomechanical properties of structures of a leather is certain at thermal burn I, II degree in various terms and the periods of current of inflammatory process. Modelling of burns of a different degree causes responses of a leather of the various expressiveness, influences depending on intensity of altering of the factor.

Key words: a thermal burn, morphology, biomechanics of structures of a leather.

По данным ВОЗ, ожоги по частоте возникновения экстремальных ситуаций занимают третье место среди травм, а в некоторых странах, например в Японии – второе место, уступая лишь транспортной травме.

Глубокое принципиальное отличие ожогов от всех других видов травм уже давно послужило поводом к организации специальных лечебных учреждений, а позднее – специализированной системы организации помощи пострадавшим от термических травм. Актуальность проблемы определяется в первую очередь частотой получения их в быту и на производстве, в условиях катастроф военного и мирного времени, отсутствием современных методов экспресс-оценки характера и глубины структурных изменений органов, сложностью патогенеза заболевания и лечения пострадавших при ожоговой болезни, а главное – высоким уровнем их летальности и инвалидизации [3,4,5].

Однако дальнейшее развитие и совершенствование этого раздела медицинской науки невозможно без углубления ее теоретической базы, без внимательного изучения закономерностей морфофункциональных изменений [2,6,7] не только пострадавшего органа, но и всего организма в целом.

Материалы и методы

Работа выполнена на 81 белом крысе-самце массой 130-150 г. У животных моделировались очаги воспаления (I, II степени ожога) путем воздействия термического фактора: под эфирным наркозом на кожу спины наносили наконечником паяльника по 2 симметричных ожога с расстоянием 2 см друг от друга, время воздействия соответственно 0,5сек., 1сек. при $t=250^{\circ}\text{C}$ [8]. Девять интактных животных служили контролем. Крыс выводили из эксперимента путем декапитации через 1 час, 1, 3, 7, 15 суток. Условия содержания и обращения с экспериментальными животными соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденных приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г.

Исследование морфофункциональных свойств кожи осуществлялось комплексом методов, включавшим: гистологическое изучение (окраски: гематоксилин-эозином, микрофуксин по Ван-Гизон и на коллаген по М.К. Васильцову [1]); мор-

фометрию. У каждого экспериментального животного измерение внутрикожного давления (ВКД) осуществлялось как перед опытом, так и при выведении животных из эксперимента.

Материал обработан методом вариационной статистики с использованием программного продукта Statistica 6.0, которая включала: проверку вариационных рядов на нормальность, расчет средних показателей (арифметической средней, среднего квадратичного отклонения, ошибки среднего показателя). Сравнение средних значений двух нормальных выборок осуществлялось с помощью критерия Стьюдента, экстенсивные показатели сравнивали по критерию хи-квадрат. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Моделирование ожогов разной степени вызывает ответные реакции кожи различной выраженности, зависящие от интенсивности воздействия альтерирующего фактора. Кроме этого были выявлены четкие и последовательные изменения морфофункционального состояния структур кожи в различные сроки и периоды течения воспалительного процесса.

Так, при изучении биомеханических свойств структур кожи при ожоге I-й степени в начале воспалительной реакции было выявлено (табл. 1, рис. 1) повышенные величины ВКД на 30-40% и к концу 1-го часа она составила $46,7 \pm 1,4$ мм водн. ст., что значительно ($p < 0,01$) выше её значений в контроле ($34,11 \pm 0,2$ мм водн. ст.). В дальнейшем, она снижается ($p < 0,01$; как по сравнению

Таблица 1
Характеристика показателей ВКД в очаге термического поражения в абсолютных значениях (мм водн. ст.)

Степень ожога	Контроль	Сроки					
		1 час	1 сутки	3 сутки	7 сутки	п	п
I степень (n=27)	34,11±0,2	46,7±1,4	38,3±1,1	35,5±0,9	-	-	-
		**	**	**	-	-	-
II степень (n=45)	34,11±0,2	51±1,3	39±1,1	36,8±0,9	34,3±0,7	*	-
		**	**	**	-	-	-

- с контролем;

- с предыдущим сроком * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

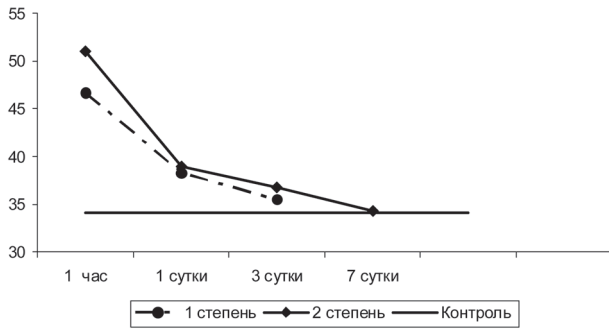


Рис. 1. Динамика изменений величин ВКД в очаге термического воспаления.

с предыдущим сроком, так и с контролем) и к концу 1-х суток составляет $38,3 \pm 1,1$ мм водн. ст., а на 3-и сутки почти достигает контрольных показателей ($35,5 \pm 0,9$ мм водн. ст.), от которых уже значительно не отличается.

От центра ожога по направлению к интактной коже величина ВКД незначительно уменьшалась. Кроме того, в этот срок наблюдения (3-и сутки) выявлено некоторое увеличение значений показателя на границе ожоговой раны.

При морфологическом исследовании кожи ожога этой степени в начале воспалительной реакции характерна гиперемия и отек, сопровождающиеся беспокойным состоянием животного, что свидетельствует о болевом шоке, завершающемся к концу 1-х суток. При макро- и микроскопическом изучении наблюдается разрушение ядер зернистого и шиповатого слоев кожи, полнокровие капилляров и единичные кровоизлияния в её сосочковом слое. Гиперемия и отек проходят через 2-3 дня, поверхностные слои эпидермиса слущиваются, полное заживление термической раны наступает к концу 1-й недели.

Изучение биомеханических свойств кожи при ожоге II степени выявило более значимое повышение величины ВКД к концу 1-го часа от начала термического поражения на 40-50% ($51 \pm 1,3$ мм водн. ст.), что значительно ($p < 0,01$) превышает величины этого показателя не только в контроле, но и при ожоге I степени. В последующем, на 1-е сутки она значимо снижается ($p < 0,01$; как по сравнению с предыдущим сроком, так и с контролем) и достигает $39 \pm 1,1$ мм водн. ст. К концу 3-х суток эксперимента снижение показателя продолжается до $36,8 \pm 0,9$ мм водн. ст., но он уже незначительно отличается от величин в предыдущем сроке и при ожоге I степени. К концу 7-х суток эксперимента величина ВКД ещё больше уменьшается, но значимо не отличается от таковой в предыдущем сроке и составляет $34,3 \pm 0,7$ мм водн. ст., практически соответствуя контрольным цифрам.

Морфологические изменения при этой степени ожога более интенсивны и характеризуются гиперемией, отёчностью кожи с отслоением эпидермиса и образованием пузырей, наполненных прозрачной жидкостью, которые уменьшаются к концу 1-х суток эксперимента. Отмечаются сильные боли в первые 2-3 дня, что проявляется в выраженном беспокойстве животного. Кроме того, реакция кожных покровов на воздействие альтерирующего фактора уже распространяется на сетчатый слой дермы. Гистологически выявляется слабо оксифильная жидкость между ростковым и вышележащими слоями кожи. Воспалительно-экссудативные явления уменьшаются через 3-4 дня, когда начинается эпителизация ожоговой поверхности. Полное заживление термической раны наступает на 10-14-й день. Рубцов кожи эти ожоги

не оставляют, но краснота и пигментация могут сохраняться в течение нескольких недель.

Таким образом, изучение биомеханических свойств структур кожи при термическом ожоге без признаков некроза (I, II степени) показало, что: 1) увеличение показателей ВКД находится в прямо пропорциональной зависимости от силы воздействия альтерирующего фактора. Так, при ожоге I степени на начало развития воспалительного процесса он увеличивается на 36%, а при ожоге II степени – на 46% и они значимо отличаются от значений в контроле; 2) сроки заживления ожоговой раны находятся в обратной пропорциональной зависимости от силы воздействия альтерирующего фактора. При ожоге I степени восстановление результатов происходит к концу 3-х суток и их отличия от контрольных показателей не значимы. При ожоге II степени нормализация значений происходит к концу 7-х суток; 3) по показателям ВКД можно прогнозировать соотношение и характерные изменения структур кожи при этих различных степенях термического поражения.

Морфологические изменения при ожогах I степени менее выраженные, чем при ожогах II степени и завершаются они к концу 1-й недели, а при ожогах II степени – к концу 2-й недели.

На основании этого можно сделать заключение о том, что при моделировании ожогов разной степени ответные реакции кожи имеют различную степень выраженности, зависящие от интенсивности воздействия альтерирующего фактора, а характер развития ожогового процесса при повреждении кожи без признаков некроза можно представить в виде патогенетической блок-схемы, характеризующей закономерности взаимосвязи изменений морфофункциональных характеристик и биомеханических свойств структур кожи в динамике термического воспаления (рис. 2).



Рис. 2. Патогенетическая блок-схема взаимосвязи закономерностей изменения морфофункциональных характеристик и биомеханических свойств структур кожи в динамике термического воспаления без признаков некроза.

Так, при повреждениях кожи без признаков некроза (ожоги I, II степени) в очаге повреждения отмечаются равномерные и мало выраженные величины ВКД. Это

говорит об однородности и меньшей интенсивности воздействия альтерирующего фактора, что приводит к равенности, меньшей выраженности и продолжительности фаз ожогового процесса и как результат этого – возвращение морфофункциональных свойств структур дермы к исходному состоянию в более ранние

(3-и, 7-е сутки, соответственно) сроки.

Все это свидетельствует о том, что при термическом воспалении происходят закономерные и сопряженные изменения биомеханических свойств и морфофункциональных характеристик структур органа, обусловленные реакцией кожи на действие повреждающего фактора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буланкина И.А. Разработка принципов оптимизации наложения швов на основе выяснения закономерностей морфофункциональных изменений структур кожи при воспалении различного генеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 1998. – 20 с.
2. Васильцов М.К. Метод полуколичественного определения содержания коллагена в гистологических препаратах // Материалы областной научно-практической конференции стоматологов. – Иркутск, 1971. – С.69-70
3. Изатулин В.Г. Пролактин в механизмах формирования воспалительно-репаративных процессов при экстремальных состояниях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Иркутск, 2000. – 37 с.
4. Корвайл Х.Ф., Паркс Д.Х. Ожоги у детей / Пер. с англ. –

М.: Медицина, 1990. – 512 с.

5. Кожа (строение, функция, общая патология и терапия) / Под ред. А.М. Чернуха, Е.П. Фролова. – М.: Медицина, 1982. – 336 с.
6. Лебединский В.Ю. Напряженно-деформированные состояния структур органов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Иркутск, 2000. – 42 с.
7. Макаров А.К., Белохвостиков Ю.П. Регистрация и моделирование тканевого давления в нормальных и патологически измененных органах. – Иркутск: Изд-во ИГМИ, 1987. – 150 с.
8. Сорокин А.А., Лебединский В.Ю. Тканевое давление в оценке воспалительной реакции кожи при термическом ожоге // Управление морфогенезом тканей и органов в процессах адаптации. – Иркутск, 1989. – Ч. 1. – С.118-119.

Информация об авторах: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 3. ИГМУ, кафедра анатомии человека, тел. (3952) 24-33-61, Буланкина Ирина Анатольевна – доцент, к.м.н.

© БУДКЕВИЧ Р.О., ЕВДОКИМОВ И.А., БУДКЕВИЧ Е.В. – 2012
УДК57.034:577.17: 613.32

ВЛИЯНИЕ ФРАГМЕНТА АКТГ(4-10) НА ЦИРКАДИАНЫЕ РИТМЫ ГОРМОНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ КРЫС ПРИ УПОТРЕБЛЕНИИ ХЛОРИДА КАДМИЯ С ПИТЬЕВОЙ ВОДОЙ

Роман Олегович Будкевич¹, Иван Алексеевич Евдокимов¹, Елена Владимировна Будкевич²
(¹Северо-Кавказский федеральный университет, ректор – к. фил. н. А.А. Левитская, кафедра прикладной биотехнологии, зав. – д.т.н., проф. И.А. Евдокимов; ²Ставропольская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. В.Н. Муравьева, кафедра патологической физиологии, зав. – д.м.н. Е.В. Щетинин)

Резюме. Изучено действие АКТГ(4-10) (семакс) на организацию циркадианных ритмов гормонов в плазме крови у половозрелых крыс-самцов, получавших с питьевой водой хлорид кадмия в дозе 50 ppm. Хлорид кадмия нарушает синхронизацию циркадианных ритмов пролактина, кортизола, тестостерона и эстрадиола с амплитудно-фазовыми изменениями. Нарушается синхронизация физиологических показателей с чередованием день – ночь, что указывает на формирование межсистемного и внешнего десинхронозов. Семакс не влияет на организацию суточных ритмов контрольных животных, но увеличивает границы акрофаз. Семакс предупреждает нарушения суточного ритма пролактина кортизола и тестостерона, вызываемое хлоридом кадмия, изменяя положение и чередование акрофаз. Эстрадиол не восстанавливается с ожидаемыми характеристиками ритма и характеризуется только ростом амплитуды.

Ключевые слова: циркадианные ритмы, гормоны, семакс, кадмий, хлорид кадмия, пролактин, кортизол, тестостерон, эстрадиол.

EFFECT OF ACTH (4-10)-FRAGMENT ON CIRCADIAN RHYTHMS OF HORMONES IN BLOOD PLASMA OF RATS UNDER INFLUENCE OF CADMIUM CHLORIDE IN DRINKING WATER

R.O. Budkevich¹, I.A. Evdokimov¹, E.V. Budkevich²
(¹North Caucasus State Technical University, ²Stavropol State Medical Academy)

Summary. It was studied the effect of ACTH (4-10) (semax) on the organization of circadian rhythms of hormones in the blood plasma of adult male rats treated with cadmium chloride at dose 50 ppm in drinking water. Cadmium chloride produced circadian rhythms disturbance of prolactin, cortisol, testosterone and estradiol with an amplitude-phase changes. Rhythm of all hormones was mismatch with day – night cycle. Semax not affected the organization of daily rhythms of the control animals, but increased boundary of acrophases. Semax prevented violations of prolactin, cortisol and testosterone circadian rhythms caused by cadmium chloride, it changed position and the alternation of acrophase. Rhythm of estradiol was not restored and characterized by increase increasing of amplitude.

Key words: Circadian rhythms, hormones, semax, cadmium chloride, cadmium, prolactin, cortisol, testosterone, estradiol

Аналог фрагмента АКТГ(4-10) – метил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин (семакс), проявляет различные физиологические эффекты с вовлечением ЦНС. Показано его анксиолитическое и антидепрессантное действие [5,14], ноотропный и анальгетический эффекты [6]. При хроническом введении оказывает ритморганизующее действие на циркадную подвижность

крыс в сравнении с реакцией животных на контрольное введение физиологического раствора. Нормализуя отдельные параметры ритма, он помимо прочего снижает величину интегрального хронобиологического показателя [1]. В тоже время, в последние годы активно изучаются эффекты ионов кадмия, поскольку растет загрязнение окружающей среды соединениями данного элемента,

оказывающими нейротоксическое действие [12]. Данный ион напрямую влияет на организацию variability сердечного ритма [2] и центральные механизмы нейроэндокринной регуляции суточных ритмов. Выявлено, что получение с питьевой водой в течение месяца хлорида кадмия в дозе 25 ppm изменяет суточную ритмику содержания пролактина в плазме крови, а дофамина и серотонина в срединном возвышении и гипоталамусе у крыс [10,11]. Исходя из широты действия семакса, возможен его протективный эффект при повреждающем действии кадмия.

Целью данной работы было изучение действия семакса на организацию циркадианных ритмов пролактина, эстрадиола, тестостерона и кортизола в плазме крови у половозрелых крыс-самцов, получавших с питьевой водой хлорид кадмия.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 135 крысах-самцах линии Вистар. Все животные с 1 месяца подвергнуты ежедневному хэндингу и содержались в клетках (по 6 особей в каждой) в помещениях с искусственным освещением (300 лк)12С: 12Т (автоматическое включение в 8 ч и выключение в 20 ч). Кормление проводилось стандартными кормами ежедневно с 8 до 10 ч. Забор крови проводили с 15 недельного возраста из хвостовой вены под эфирным наркозом 6 раз за сутки, каждые четыре часа: в 10, 14, 18, 22, 2 и 6 часов. Использовался поперечный метод хронофизиологических исследований – в каждый момент времени регистрировался показатель не у всех, а лишь у группы особей [3]. В данных исследованиях на каждое время приходилось 9-12 животных. В работе с животными соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2000 ред.).

Выделено 4 группы особей: 1 группа (контроль) животные получали чистую питьевую воду (36 животных); 2 – крысы пили воду с хлоридом кадмия 30 дней в дозе 50 ppm с возраста 9 недель (36 особей); 3 – животные употребляли чистую питьевую воду + 14 дней интраназально семакс в дозе 0,1 мг/кг с возраста 9 недель (27 животных); 4 – крыс употребляли воду в дозе 50 ppm с хлоридом кадмия 30 дней с 9 недельного возраста + 14

дней интраназально семакс в дозе 0,1 мг/кг – с первого дня получения крысами хлорида кадмия (36 животных). Вода употреблялась *ad libitum*. В работе использован гептапептид семакс (синтезирован в Институте молекулярной генетики РАН). Для определения пролактина, эстрадиола, тестостерона и кортизола в плазме крови использовали твердофазный иммуноферментный метод с использованием наборов реактивов фирмы «DRG» (Германия) и ЗАО «АлкорБио» (Россия).

Для оценки вариационных рядов и анализа соответствия видов распределения использовали критерий Shapiro-Wilk's. Поскольку большинство данных не соответствовали закону нормального распределения, результаты обработаны непараметрическими методами сравнения независимых групп (Kruskal-Wallis ANOVA). Данные представлены как медиана (Me) и интерквартильный размах (25 и 75 процентиля). Поскольку приведены множественные сравнения учитывалась поправка Бонферрони (отклонение нулевой гипотезы при $p < 0,0167$). Для расчетов использовалась программа STATISTICA 6.0 [8]. Для оценки параметров циркадианных ритмов (ЦР) проводили расчет амплитуды и акрофазы с использованием косинор-анализа [3]. Косинор-анализ является международным общепризнанным методом унифицированного исследования биологических ритмов и позволяет оценивать показатели суточного ритма их достоверности различий. Соотношения амплитуды и акрофазы представляются в форме эллипса ошибок или доверительного эллипса. Расстояние от центра эллипса до центра координат соответствует амплитуде группового ритма, а направление данного отрезка на циферблат – акрофазу группового ритма. В случае если доверительный эллипс перекрывает центр координат, наличие ритма при заданном уровне значимости недостоверно. Степень взаимного перекрывания двух эллипсов позволяет наглядно судить о достоверности различия между двумя ритмическими процессами. Уровень значимости определяется по соотношению величины отрезка между центрами эллипсов и величины их полудиаметров на этой прямой.

Результаты и обсуждение

У контрольных животных (1 группа) динамика из-

Суточная динамика гормонов в плазме крови крыс (Me – медиана (25%; 75%) - интерквартильный размах)

Таблица 1

	Время	Контроль;	CdCl ₂ ;	Семакс;	CdCl ₂ + Семакс;	статистические различия между			
		гр.1 (n=12)	гр.2 (n=12)	гр.3 (n=9)	гр.4 (n=12)	группами (p)			
		Me (25%; 75%)	Me (25%;75%)	Me (25%;75%)	Me (25%;75%)	гр1/гр2	гр1/гр3	гр2/гр4	гр3/гр4
пролактин, мМЕ/л	10 ч	11,0 (10,3; 11,1)	9,8 (9,7; 10,0)	11,4 (10,1; 11,8)	10,2 (10,2; 10,3)	0,005*	0,721	<0,001*	0,472
	14 ч	9,5 (9,4; 9,8)	10,3 (10,2; 10,6)	9,5 (9,3; 9,5)	9,8 (9,5; 9,9)	<0,001*	0,775	0,004*	0,316
	18 ч	9,7 (9,6; 9,8)	9,3 (9,2; 9,6)	9,4 (9,1; 10,4)	9,6 (9,5; 9,8)	0,002*	0,668	0,019	0,668
	22 ч	9,4 (9,2; 9,5)	9,2 (9,1; 9,9)	9,5 (9,4; 9,5)	9,1 (9,0; 9,20)	0,640	0,512	0,157	0,021
	2 ч	9,2 (9,1; 9,2)	9,2 (9,2; 9,3)	9,3 (8,5; 10,2)	9,5 (9,5; 9,8)	0,321	0,425	<0,001*	0,520
	6 ч	9,3 (9,3; 9,4)	9,4 (9,3; 9,6)	9,3 (9,3; 9,4)	9,6 (9,5; 9,8)	0,126	0,474	0,019	0,003*
кортизол, нмоль/л	10 ч	26,6 (25,8; 26,8)	33,0 (31,4; 35,2)	25,3 (24,6; 27,6)	26,5 (25,9; 29,6)	<0,001*	0,227	<0,001*	0,200
	14 ч	29,0 (26,7; 32,2)	41,6 (40,6; 42,1)	26,3 (24,3; 29,5)	21,5 (18,3; 23,6)	<0,001*	0,255	<0,001*	0,047
	18 ч	43,5 (42,6; 44,0)	43,8 (36,5; 47,7)	43,5 (42,5; 45,2)	41,1 (40,9; 42,1)	0,644	0,477	0,355	0,003*
	22 ч	32,5 (27,3; 34,7)	37,4 (35,3; 39,5)	34,1 (33,4; 35,5)	37,5 (34,7; 38,3)	<0,001*	0,088	0,862	0,046
	2 ч	38,3 (35,2; 40,7)	30,5 (29,5; 33,6)	35,2 (33,5; 38,9)	34,5 (28,6; 41,2)	<0,001*	0,255	0,165	0,569
	6 ч	33,8 (32,4; 34,3)	45,4 (44,2; 46,6)	32,9 (29,5; 34,3)	32,9 (31,9; 33,8)	<0,001*	0,285	<0,001*	0,887
тестостерон, нмоль/л	10 ч	5,5 (5,4; 5,8)	15,4 (14,6; 16,3)	5,3 (4,6; 10,3)	7,1 (6,3; 7,9)	<0,001*	0,831	<0,001*	0,355
	14 ч	12,7 (11,8; 13,0)	11,8 (11,4; 2,4)	12,2 (10,2; 17,4)	12,5 (11,7; 13,1)	0,194	0,915	0,184	0,887
	18 ч	14,2 (13,7; 14,9)	6,0 (3,5; 7,3)	13,1 (10,9; 13,7)	8,4 (6,4; 10,6)	<0,001*	0,055	0,013*	0,002*
	22 ч	12,7 (9,9; 14,3)	10,0 (6,1; 11,7)	13,2 (7,1; 15,2)	15,1 (11,7; 17,6)	0,065	0,831	0,002*	0,065
	2 ч	4,1 (3,5; 4,2)	7,3 (6,6; 8,3)	3,8 (2,8; 4,2)	8,9 (8,4; 9,3)	<0,001*	0,644	0,008*	<0,001*
	6 ч	7,7 (6,9; 9,5)	5,3 (3,8; 6,5)	6,6 (5,4; 7,3)	8,4 (7,5; 10,2)	0,001*	0,177	0,001*	0,088
эстрадиол, пг/мл	10 ч	10,4 (9,8; 10,7)	8,9 (8,7; 9,0)	10,5 (9,8; 11,1)	11,1 (9,7; 12,7)	<0,001*	0,776	<0,001*	0,394
	14 ч	9,8 (8,5; 10,5)	9,5 (9,3; 10,2)	10,1 (9,1; 10,7)	8,8 (8,7; 9,3)	0,452	0,749	0,015*	0,075
	18 ч	9,9 (9,7; 10,1)	8,6 (8,3; 8,7)	10,1 (9,6; 11,0)	8,9 (8,7; 9,2)	<0,001*	0,830	0,003*	0,046
	22 ч	8,8 (8,6; 8,9)	8,2 (7,8; 8,7)	8,7 (8,4; 8,9)	8,7 (8,6; 8,8)	0,035	0,592	0,132	0,858
	2 ч	8,7 (8,7; 8,9)	8,1 (7,8; 8,8)	8,5 (8,1; 12,4)	8,5 (8,3; 8,5)	0,037	0,545	0,163	0,972
	6 ч	8,1 (7,8; 8,3)	8,5 (8,0; 9,1)	8,2 (7,1; 8,7)	8,1 (7,8; 8,3)	0,060	0,915	0,060	0,063

Примечания: * статистически значимые значения с учетом поправки Бонферрони $p < 0,0167$; n – количество животных в каждую временную точку исследования.

менения пролактина и эстрадиола характеризовалась суточным ритмом с повышением уровня гормона в светлое время суток – 10 ч. Снижение показателей наблюдалось в темное время суток (табл. 1). Особенности суточного колебания уровня кортизола и тестостерона были в соответствии с ночной активностью крыс с максимальным повышением в 18 ч. Суточная ритмичность подтверждалась косинор-анализом изучаемых гормонов (рис. 1). В светлое время суток отмечалась следующая последовательность акрофаз: пролактин, эстрадиол, перед активным периодом животных – тестостерон и ближе к ночным часам – кортизол. Это говорит о созревании у 15 недельных крыс функциональной системы регуляции характерной для ночных животных, с закономерным чередованием акрофаз.

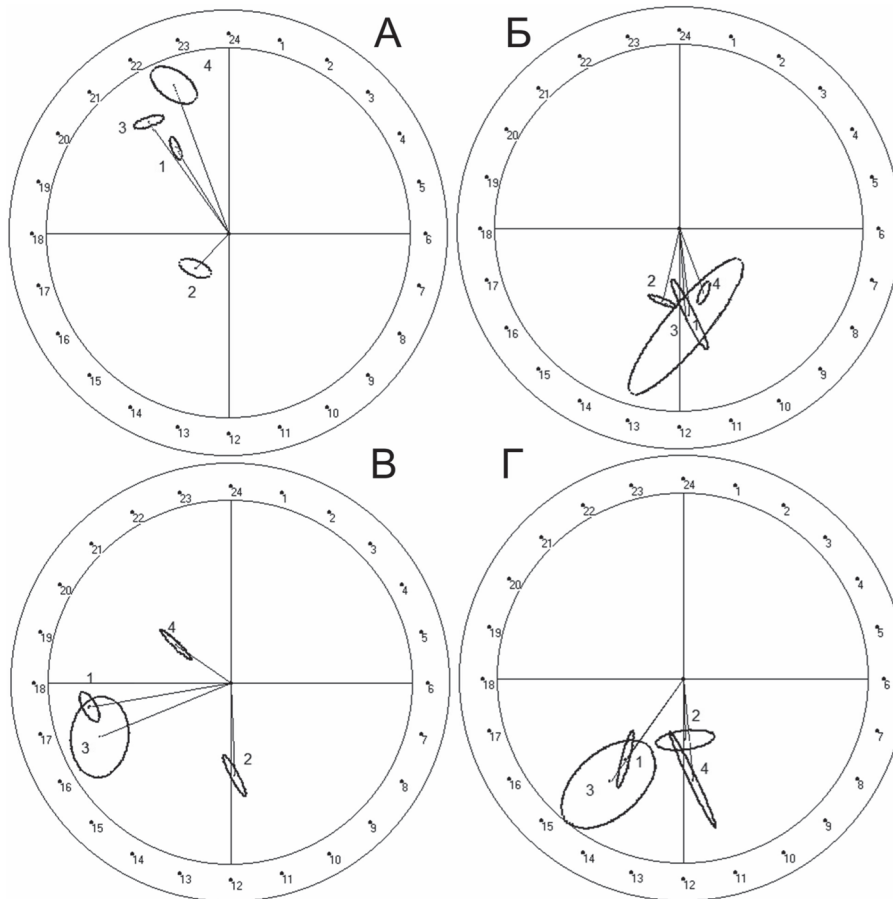


Рис. 1. Косинор-анализ циркадианного ритма кортизол (А), пролактин (Б), тестостерона (В) и эстрадиола (Г) сыворотки крови крыс: 1 – контроль, 2 – кадмий, 3 – семакс, 4 – кадмий + семакс.

Во 2 группе животных, получавших кадмий с питьевой водой, отмечались противоположные изменения во временных точках в сравнении с контролем.

Набольшим суточным изменениям был подвергнут уровень кортизола. Пролактин и кортизол находился в противофазе по сравнению с контролем по ряду точек (табл. 1). Аналогичным образом изменялся уровень тестостерона и эстрадиола с формированием инверсного ритма. ЦР тестостерона, эстрадиола и кортизола характеризовались смещением акрофаз на более раннее время (рис. 1). Так, кортизол опережал показатели контроля на 7 ч, тестостерон – на 5,5, эстрадиол – на 2,5 ч. Пролактин характеризовался иной тенденцией: акрофаза наступала позже на 1 ч. Амплитуды тестостерона, эстрадиола и кортизола были снижены. Следует отметить совпадение акрофаз тестостерона и эстрадиола, и смещение максимального уровня всех гормонов на светлое время суток. Отмечалась повышенная синхронизация между показателями акрофаз изучаемых гормонов. Все изменения указывают на нарушения ЦР и формирование дизритмии.

В 3 группе изучалось влияние семакса на организацию циркадианного ритма у животных. Проведенный анализ данных показал отсутствие достоверных отличий между суточными колебаниями эндокринных показателей животных, получавших семакс, в сравнении с контрольными животными, без применения данного пептида. Косинор-анализ не выявил амплитудно-фазовых различий, однако, наблюдается увеличение границы акрофаз (рост зоны блуждания акрофазы) при применении семакса, что указывает на расширение диапазона регистрируемых показателей во всех временных точках и может быть поиском оптимального состояния циркадианной системы.

В 4-й группе одновременное воздействие семакса и кадмия вызывает формирование структуры ритма преимущественно противофазным положением точек в сравнении со 2-й группой. С использованием косинор-анализа выявлены амплитудно-фазовые отличия. Применение семакса при дизритмическом действии кадмия вызвало тенденцию к миграции акрофазы пролактина в направлении начала светлого периода, что противоположно «поведению» акрофазы при действии кадмия. Действие семакса на ЦР эстрадиола при сочетании с кадмием обнаруживает только в росте амплитуды. Совместное действие семакса и кадмия вызывает значительные изменения в ЦР кортизола и тестостерона: акрофазы достоверно смещались на более поздние часы в сравнении с другими группами, что указывает на противоположные закономерности в миграции акрофаз. Амплитудные характеристики были разнонаправлены: рост показателей кортизола и понижение тестостерона.

Таким образом, употребление крысами хлорида кадмия в дозе 50 ppm с питьевой водой вызывает нарушение суточных ритмов пролактина, кортизола, тестостерона и эстрадиола. Нарушается синхронизация физиологических показателей с чередованием день – ночь, что указывает на формирование межсистемного и внешнего десинхронозов.

Семакс, аналог фрагмента АКТИ(4-10), не изменяет организацию суточных ритмов, но увеличивает границы акрофаз. Применение данного пептида на фоне употребления кадмия предупреждает нарушения суточного ритма пролактина кортизола, тестостерона, изменяя положение и чередование акрофаз. Эстрадиол не восстанавливается с ожидаемыми характеристиками ритма, последний характеризуется только ростом амплитуды.

Выявленные особенности совместного действия хлорида кадмия и семакса указывают на противоположный эффект в работе циркадианной системы – кадмий вызывает десинхронизацию, а семакс восстанавливает нарушенную ритмичность исследуемых гормонов. Механизм действия АКТИ(4-10) на нормализацию ритмичности может быть обусловлен различными физиологическими эффектами. Это увеличение уровня функциональной активности серотонинергической системы мозга [9], а данная система участвует в организации циркадианного ритмов [13]. Семакс оказывает нейропротекторный эффект при нарушениях в дофаминергической

системе мозга [4], что выявлено при употреблении хлорида кадмия [11]. Не исключено действие семакса как

антиоксиданта [7] при развитии оксидативных нарушений, вызываемых кадмием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арушанян Э.Б., Попов А.В. Хронотропная активность семакса // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т. 71. №2. – С.14-16.
2. Будкевич Е.В., Солдатов А.А., Будкевич Р.О. Влияние кадмия на циркадианные показатели variability сердечного ритма крыс // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – № 1(9). – С.58-60.
3. Карп В.П., Катинас Г.С. Вычислительные методы анализа в хронобиологии и хрономедицине. – СПб., 1997. – 116 с.
4. Левицкая Н.Г., Себенцова Е.А., Андреева Л.А. и др. Нейропротекторные эффекты семакса на фоне МФТП-вызванных нарушений дофаминергической системы мозга // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2002. – Т. 88. №11. – С.1369-1377.
5. Левицкая Н.Г., Виленский Д.А., Себенцова Е.А. и др. Влияние семакса на эмоциональное состояние белых крыс в норме и на фоне действия холецистокинина-тетрапептида // Известия РАН. Серия биологическая. – 2010. – №2. – С.231-237.
6. Манченко Д.М., Глазова Н.Ю., Левицкая Н.Г. и др. Ноотропные и анальгетические эффекты семакса при различных способах введения // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2010. – №10. – С.1014-1024.
7. Одаева А.В. Влияние регуляторного пептида семакса

на H_2O_2 – индуцированные повреждения клеточных мембран животных: Автореф. дис. ...канд. биол. наук. – Астрахань, 2009. – 25 с.

8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.

9. Eremín K.O., Kudrin V.S., Saransaari P., et al. Semax, an ACTH(4-10) analogue with nootropic properties, activates dopaminergic and serotonergic brain system in rodent // Neurochem. Res. – 2005. – Vol. 30. №12. – P.1493-1500.

10. Lafuente A., Gonzalez-Carracedo A., Romero A., et al. Cadmium exposure differentially modifies the circadian patterns of norepinephrine at the median eminence and plasma LH, FSH and testosterone levels // Toxicol. Lett. – 2004. – Vol. 146. №2. – P.175-182.

11. Lafuente A. Toxic effects of cadmium on the regulatory mechanism of dopamine and serotonin on prolactin secretion in adult male rats // Toxicol. Lett. – 2005. – Vol. 155. №1. – P.87-96.

12. Michalke B., Halbach S., Nischwitz V. JEM spotlight: metal speciation related to neurotoxicity in humans // Journal of environmental monitoring: JEM. – 2009. – Vol. 11. №5. – P.939-954.

13. Morin Lawrence P. Serotonin and the regulation of mammalian circadian rhythmicity // Ann. Med. – 1999. – Vol. 1. – P.12-33.

14. Pae C.U. Therapeutic possibility of "Semax" for depression // CNS Spectrums. – 2008. – Vol. 13. №1. – P.20-21.

Информация об авторах: 355003, г. Ставрополь, проспект Маршала Жукова, 9, ауд.420 К. СевКавГТУ, кафедра прикладной биотехнологии, тел. (8652) 23-39-43, e-mail: budkev@mail.ru; Будкевич Роман Олегович – докторант, доцент, к.б.н.; Евдокимов Иван Алексеевич – заведующий кафедрой, профессор, д.т.н.; Будкевич Елена Владимировна – ассистент, к.м.н.

© ХАСАНОВА Ю.В., ГАЛКИНА А.Б., НЕЛАЕВА А.А. – 2012
УДК 616.43; 616-008.9; 616.39

ПРИМЕНЕНИЕ ФЕНОФИБРАТА В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Юлия Валерьевна Хасанова¹, Анна Борисовна Галкина¹, Алсу Асатовна Нелаева²
(¹Тюменская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. Э.А. Кашуба;
²Эндокринологический диспансер, Тюмень, гл. врач – д.м.н., проф. А.А. Нелаева)

Резюме. Обследовано 80 больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Больные были разделены на группы: 1 группа – 60 больных с микроальбуминурией (МАУ), хронической болезнью почек (ХБП) 1 стадии, 2 группа – 60 больных с МАУ, ХБП 2 стадии. В каждой группе больных выделили по две подгруппы – 30 больных СД 2 типа с ХБП 1 и 30 больных СД 2 типа с ХБП 2 – основные группы, получавших фенофибрат. Применение фенофибрата у больных с СД 2 типа снизило концентрацию общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, увеличило уровень липопротеидов высокой плотности ($p < 0,0001$). Произошло снижение уровня фибриногена на фоне терапии фенофибратом, что косвенно свидетельствует об улучшении микроциркуляции в сосудах ($p < 0,0001$). Фенофибрат оказал антитромботическое действие за счет снижения спонтанной агрегации, количества тромбоцитов и улучшения их функции, это может привести к снижению риска сосудистых катастроф у больных СД 2 типа ($p < 0,0001$).

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек, дислипидемия, тромбоцитарно-коагуляционный гемостаз, фенофибрат.

APPLICATION OF FENOFIBRATS IN TREATMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Y.V. Khasanova¹, A.B. Galkina¹, A.A. Nelaeva²
(¹Tyumen State Medical Academia, ²Endocrinological Dispansery of Tyumen)

Summary. 80 patients with MD 2 types are surveyed. Patients were divided into groups: the 1st group – 60 patients with MAU, HDR of 1 stage, the 2nd group – 60 patients with MAU, HDR of 2 stages. In each group of patients allocated on two subgroups – 30 sick MD 2 types with HDR 1 and 30 of sick MD 2 types with HDR 2 – the main groups, receiving fenofibrat. Application fenofibraty at patients with MD 2 types reduced concentration OH, TG and LPLP, increased LPHP level ($p < 0,0001$). There was a decrease in level of FG against therapy fenofibraty that indirectly testifies to microcirculation improvement in vessels ($p < 0,0001$). Fenofibrat has antitrombosis effect at the expense of decrease in spontaneous aggregation, quantity trombocytes and improvements of their function, it can lead to decrease in risk of vascular accidents at sick MD 2 types ($p < 0,0001$).

Key words: diabetes 2 types, diabetic nephropathy, chronic diseases of renals, dislipidemiya, trombocytarno-coagulation hemostasis, fenofibrat.

Диабетическая нефропатия (ДН) остается самой распространенной причиной терминальной стадии почечной недостаточности во многих западных и развивающихся странах [7]. Среди факторов, связанных с развитием и прогрессированием ДН при сахарном диабете (СД) 2 типа, в качестве основных выделяют гипергликемию, артериальную гипертензию и липидные нарушения [5]. СД 2 типа и ДН тесно связаны с высокой распространенностью атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, в которых нарушения в системе гемостаза занимают одну из патогенетических составляющих [3].

В настоящее время одним из принципов лечения диабетической нефропатии согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД» является оптимизация контроля гликемии, артериального давления и дислипидемии [2,7].

Дислипидемия участвует в патогенезе диабетических микрососудистых осложнений. В крупнейших исследованиях, включающих больных с СД 2 типа, доказано, что прогрессирование ДН коррелирует с уровнем триглицеридов (ТГ), уровнем и размером липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), а общий холестерин (ОХ) и ЛПНП являются независимыми предикторами развития хронической болезни почек (ХБП) [10].

По мере снижения функции почек параллельно снижается синтез алипопротеина А-I (АпоА-I) в печени, основного липопротеина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), что приводит к уменьшению плазменного уровня ЛПВП. Таким образом, важнейшие антиатерогенные функции ЛПВП нарушаются, что в свою очередь приводит к повышению риска оксидативного повреждения сосудов [9]. Эти результаты позволяют предположить, что устранение атерогенной дислипидемии будет способствовать замедлению прогрессирования микрососудистых осложнений СД 2 типа. Традиционно, с конца 1950-х годов, в клинической практике для коррекции дислипидемии используют препараты – дериваты фиброевой кислоты. Современным представителем этой группы является микроинформированная форма фенофибрат.

Фенофибрат – синтетическое производное фиброевой кислоты схожее по структуре с эндогенными жирными кислотами, активирует PPAR- α (рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом- α), что уменьшает липидные нарушения, приводящие к макро- и микрососудистым осложнениям СД. Исследование DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, 2001) показало эффективность фенофибрата в коррекции дислипидемии в общей популяции: снижение ХС до 25% и ЛПНП до 32%, повышение уровня ЛПВП на 11-34% наряду со значительным снижением концентрации ТГ – до 56%. Одновременно с этим фенофибрат снижает еще и концентрацию самой опасной из атерогенных фракций – «мелких, плотных» ЛПНП [4,10].

Исследование FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) демонстрирует положительное влияние фенофибрата на развитие и прогрессирование ДН. Наблюдается статистически значимое замедление прогрессирования ДН: уменьшение выраженности альбуминурии на 15% и снижение прогрессирования альбуминурии на 14%. В целом риск развития ДН снижается на 18% [14].

Наряду с дислипидемией СД 2 типа характеризуется разнообразными изменениями в системе тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза [8,13,15]. Гемостатические нарушения у больных СД 2 типа являются обычно комплексными и включают активацию естественных механизмов системы коагуляции, подавление фибринолитической активности, а также различные нарушения функции тромбоцитов [1].

При СД наблюдаются разнообразные нарушения в коагуляционном звене гемостаза, в частности повышение уровня фибриногена (ФГ). Установлено, что риск развития ДН связан с повышенной вязкостью крови

вследствие высокого уровня ФГ, коррелирующего с показателями липидного обмена [12,15]. Представляет интерес исследование DESIR, согласно которому установлено, что лечение фибратами сопровождается снижением уровня ФГ, и это снижение не зависит от изменений липидного спектра [6].

Одновременно с коагуляционными изменениями при СД 2 типа происходят изменения в тромбоцитарном звене гемостаза. Тромбоциты являются одним из основных элементов системы гемостаза, связывая его сосудистый компонент с коагуляционным, играют ведущую роль в развитии сосудистых осложнений при СД. Тромбоциты обладают высокой адгезивностью и склонностью к агрегации, что приводит к развитию тромбоза и формированию атеросклеротической бляшки. Эти состояния характеризуются снижением продукции простаглицлина, являющегося мощным вазодилататором и дезагрегантом, и повышением синтеза тромбоксана, вызывающего спазм сосудов и стимулирующего агрегацию тромбоцитов. При СД 2 типа функция тромбоцитов характеризуется повышением спонтанной агрегации и агрегации индуцированной АДФ. Доказано развитие гиперактивации тромбоцитов под воздействием нарушений липидного обмена, возникающих при ДН [3].

Установлено, что изменения в системе гемостаза и реологических свойств крови взаимосвязаны с поражением сосудистой стенки у больных СД 2 типа. У больных с СД 2 типа также происходит увеличение уровня ингибитора активатора плазминогена 1 (РАI-1), что приводит к состоянию гипофибринолиза, отмечается снижение уровня плазмина у больных СД 2 типа [3]. Системные повреждения эндотелия вносят существенный вклад в развитие ДН.

По литературным данным у больных СД 2 типа доказано статистически значимое увеличение уровня фактора Виллебранта (FV) [8,9,15]. FV является связывающим звеном между сосудистым, тромбоцитарным и коагуляционным гемостазом, является маркером дисфункции эндотелия и непосредственно влияет на агрегацию тромбоцитов.

Таким образом, рядом работ подтверждена эффективность фенофибрата относительно коррекции показателей липидного обмена крови и показателей коагуляционного звена гемостаза. Но большой интерес представляет влияние фенофибрата на другие не столь изученные, но не менее важные звенья коагуляционно-тромбоцитарного гемостаза у больных СД 2 типа, влияющих на развитие сосудистых осложнений, в частности ДН.

Цель работы: исследовать показатели липидного обмена и тромбоцитарно-коагуляционного звена гемостаза у больных СД 2 типа с ДН на фоне терапии фенофибратом.

Материалы и методы

В настоящей работе было обследовано 80 больных СД 2 типа с ДН. Все участники исследования подписывали форму добровольного информированного согласия, работа была одобрена локальным этическим комитетом академии.

Средний возраст больных составил $53,75 \pm 1,20$ лет, длительность заболевания – $2,08 \pm 0,55$ лет. Средний уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) – $6,93 \pm 0,45\%$. Средний показатель ИМТ – $30,15 \pm 0,78$ кг/м² (ожирение I степени) [2]. Артериальная гипертензия (АГ) I ст., I ст. зарегистрирована в 90% случаев [2]. Средний уровень микроальбуминурии (МАУ) у больных составил $50,30 \pm 2,46$ мг/мл, тест на МАУ считали подтвержденным при 2-х положительных анализах из 3-х, проведенных в течение 1 месяца.

Больные с МАУ по уровню креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) были разделены на группы (сопоставимые по полу, возрасту и степени ожирения): 1 группа – 60 больных с МАУ, хронической

болезнь почек (ХБП) 1 стадии, 2 группа – 60 больных с МАУ, ХБП 2 стадии [2]. Снижение СКФ определяли за последние 3 месяца.

В каждой группе больных выделили по две подгруппы – 30 больных СД 2 типа с ХБП 1 и 30 больных СД 2 типа с ХБП 2 – контрольные группы. И по 30 больных – основные группы – с СД 2 типа с ХБП 1 и с СД 2 типа с ХБП 2. Больные основной группы получали микронизированную форму фенофибрат в дозировке 145 мг, 1 раз в сутки во время одного из основных приемов пищи в течение 12 недель. Все больные (основные и контрольные группы) получали стандартную сахароснижающую терапию (бигуаниды – 42,2%, производные сульфонилмочевины – 21,1%, комбинированная терапия – 36,7%).

До и после лечения осуществлялось клиническое и биохимическое обследование включало определение HbA1c и МАУ в утренней порции мочи методом боратного аффинного анализа (анализатор-рефлектометр «NICOcard Reader-II», Великобритания, Нидерланды), показателя креатинина кинетическим методом по Яффе (автоматический биохимический анализатор «SAPPHIRE 400»). СКФ рассчитывалась по формуле MDRD.

Содержание в сыворотке ОХ, ТГ, ЛПВП определяли на автоматическом биохимическом анализаторе «SAPPHIRE 400» ферментативным методом. По расчетной формуле Friedwald W.T. (1972 г.) оценивали концентрацию ЛПНП: ЛПНП (ммоль/л) = общий ХС – ЛПВП – (ТГ (ммоль/л) / 2,2).

Коагуляционное звено гемостаза оценивали, определяя активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и международное нормализованное отношение (МНО) хемолуминисцентным методом на иммуноферментном анализаторе («Immulate 1000», США).

Концентрация фибриногена (ФГ) оценивалась методом механического образования сгустков крови (В.П. Балуда, 1980), с использованием реактивов «Технология-стандарт» на полуавтоматическом коагулометре «CLOT-SP (1A)», Испания.

Агрегацию тромбоцитов регистрировали методом, основанным на оценке среднего размера агрегатов в реальном времени, на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов/ счетчике 230LA: НПФ Биола, Россия. Агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ, проводилась при использовании индуктора – 0,05 мкл. АДФ, который добавляли на 10 сек.

Активность фактора Виллебранда определяли на аппарате 230LA: НПФ Биола с использованием 25 мкл. ристомидина. Результат оценивали по калибровочной кривой.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных статистических программ «Statistica 6.0» (StatSoft.Ins, США) и «Microsoft Excel». Для определения степени взаимосвязи между изучаемыми параметрами вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмана. В качестве порогового уровня статистической значимости было принято значение $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При оценке показателей липидного профиля прослеживалась статистически значимая положительная динамика в основных группах пациентов с СД 2 типа. В группе больных с СД 2 типа ХБП 1 на фоне приема фенофибрат изменения параметров липидного обмена были более значимыми по сравнению с группой больных СД 2 типа ХБП 2 ($p < 0,0001$). На фоне лечения фенофибратом в группе 1 наблюдалось статистически значимое

снижение концентрации ОХ на 11,5%, уровня ЛПНП – на 12,3%, ТГ – на 32,7%, а также повышение содержания ЛПВП на 13,7% ($p < 0,0001$). Во 2 группе отмечалось статистически значимое снижение концентрации ОХ на 12%, уровня ЛПНП – на 15,6%, повышение содержания ЛПВП – на 14,7%. Одновременно с этим снижение ТГ было на 33% ($p < 0,0001$) (табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателей липидного обмена у больных СД 2 типа с ДН

Анализируемый показатель	Группа 1		Группа 2	
	Группа ХБП1 контрольная (n=30)	Группа ХБП1 основная (n=30)	Группа ХБП2 контрольная (n=30)	Группа ХБП2 основная (n=30)
ОХ, ммоль/л	5,96±0,05	5,27±0,14*	6,21±0,12	5,46±0,27*
ЛПВП, ммоль/л	1,21±0,02	1,40±0,05*	1,16±0,03	1,36±0,05*
ТГ, ммоль/л	1,80±0,06	1,21±0,18*	2,07±0,10	1,38±0,15*
ЛПНП, ммоль/л	3,49±0,07	3,06±0,14*	3,59±0,06	3,03±0,17*

Примечание: различия в сравнении: * - $p < 0,0001$.

Анализ показателей коагуляционного гемостаза, представленных в таблице 2, позволяет оценить динамику изменений в обследуемых группах. В основной группе СД 2 типа с ХБП 2 терапия фенофибратом привела к статистически значимому снижению концентрации ФГ на 14,7% в сравнении с контрольной группой, что свидетельствует о выраженном и значимом улучшении реологических свойств крови ($p < 0,0001$). В других показателях статистически значимых сдвигов выявлено не было (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей коагуляционного звена гемостаза у больных СД 2 типа с ДН

Анализируемый показатель	Группа 1		Группа 2	
	Группа ХБП1 контрольная (n=30)	Группа ХБП1 основная (n=30)	Группа ХБП2 контрольная (n=30)	Группа ХБП2 основная (n=30)
ФГ, г/л	3,53 ± 0,06	3,28 ± 0,44	3,66 ± 0,12	3,12 ± 0,16*
МНО	1,02 ± 0,01	1,02 ± 0,04	1,04 ± 0,02	1,02 ± 0,04
АЧТВ, сек	32,04 ± 0,25	32,67 ± 1,43	32,31 ± 1,09	33,67 ± 0,47**

Примечание: различия в сравнении: * - $p < 0,0001$; ** - $p < 0,05$.

Полученные нами данные подтверждаются многочисленными исследованиями, указывающими на положительное влияние фенофибрат в отношении улучшения параметров коагуляционного гемостаза [6,7].

Полученные данные могут свидетельствовать, что по мере прогрессирования ХБП у больных СД 2 типа наблюдаются более глубокие реологические нарушения в системе гемостаза. Эти нарушения проявляются синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС).

Применение фенофибрат в дозе 145 мг в течение 12 недель оказало нефропротективное действие: произошло статистически значимое снижение альбуминурии у больных основной группы с СД 2 типа на 59% с 50,30±2,46 мг/мл до 20,55±4,24 мг/мл в сравнении с контрольной группой ($p < 0,0001$). Результаты исследования FIELD, DAIS и ряда экспериментальных работ также подтверждают, что фенофибрат способен оказывать потенциальное воздействие на микрососудистые осложнения при СД 2 типа со значительным замедлением возникновения и прогрессирования альбуминурии [11,14]. Снижение уровня HbA1c зарегистрировано не было.

Анализ характера агрегатограмм у больных СД 2 типа с ДН свидетельствует, что терапия фенофибратом приводит к статистически значимому снижению общего количества тромбоцитов (табл. 3). Наряду с этим происходит снижение активации спонтанной агрегации на 47% в основных группах у больных СД 2 типа (табл. 3).

Одновременно с изменениями агрегационной активности тромбоцитов происходит снижение максимального значения величины тромбоцита и времени достижения максимальной агрегации, причем измене-

ния более выражены у больных СД 2 типа с ХБП 2 (снижение на 48,5% и 48,2%, соответственно).

На основании полученных данных можно предположить, что фенофибрат оказывает антитромбоцитарное действие, снижая риск тромбообразования.

Динамика некоторых показателей тромбоцитарного звена гемостаза у больных СД 2 типа с ДН

Анализируемый показатель	Группа 1		Группа 2	
	Группа ХБП1 контрольная (n=30)	Группа ХБП1 основная (n=30)	Группа ХБП2 контрольная (n=30)	Группа ХБП2 основная (n=30)
Количество тромбоцитов, тыс./мкл	274,84±6,89	338,00±6,81*	288,99±6,93	242,00±6,88*
Агрегационная активность, %	48,15±3,28	28,04±3,15*	51,72±3,12	35,68±3,20*
Спонтанная агрегация	3,62±0,18	1,93±0,20*	4,23±0,24	2,25±0,22*
Максимальное значение величины тромбоцита, фл	7,61±0,51	4,16±0,68*	8,49±0,73	4,37±0,55*
Время достижения max агрегации, сек	250,03±4,81	148,75±4,79*	271,79±4,84	140,80±4,85*
Фактор Виллебранта, %	107,16±1,70	109,00±1,63	111,24±1,52	94,70±1,43*

Примечание: различия в сравнении: * - p<0,0001.

В основной группе больных СД 2 типа с ХБП 2 установлено статистически значимое снижение FV на фоне проводимой терапии на 15%. Учитывая, что FV является одним из маркеров повреждения сосудистой стенки, можно предположить, что данные изменения свидетельствуют о положительном влиянии фенофибрата на эндотелий сосудов (табл. 3).

Итак, фенофибрат является не только гиполипидемическим средством, но и обладает антикоагулянтными и нефропротективными эффектами, что может снижать риск прогрессирования микрососудистых и макрососудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа.

Препарат особенно показан у больных с СД 2 типа в связи с высоким риском развития осложнений, связанных с повышенной концентрацией ТГ, низким уровнем ЛПВП и нарушениями в системе коагуляционно-тромбоцитарного звена гемостаза.

В это же время не вызывает сомнения дальнейшее изучение влияния данного препарата в снижении риска сердечно-сосудистых событий при СД 2 типа [11,14].

Таким образом, применение фенофибрата у больных с СД 2 типа снижает концентрацию ОХ и ЛПНП, увеличивает уровень ЛПВП, активизирует липопротеиновую липазу, что приводит к снижению ТГ, причем эти изменения более выражены в группе больных с СД 2 типа с ХБП 1 (p<0,0001). Снижения уровня ФГ на фоне терапии фенофибратом косвенно свидетельствует об улучшении микроциркуляции в сосудах, причем изменения более выражены в группе больных с СД 2 типа с ХБП 2 (p<0,0001). На фоне приема фенофибрата установлено статистически значимое снижение микроальбуминурии (p<0,0001), что замедляет прогрессирование ДН у больных с СД 2 типа. Фенофибрат оказывает анти-тромботическое действие за счет снижения спонтанной агрегации, количества тромбоцитов и улучшения их функции, это может привести к снижению риска сосудистых катастроф.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С. Соловьева О.Л. Нарушения в системе гемостаза при сахарном диабете и пути их коррекции при назначении комбинированной терапии Диабетом МВ и метформином // Сахарный диабет. – 2007. – №3. – С.33-39.
2. Дедов И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. – М., 2011.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. – М.: МИА, 2011. – С.68-71.
4. Завалихина Т.В. Диагностика, особенности периоперационного ведения и отдаленные результаты стентирования коронарных артерий у больных ИБС с сахарным диабетом 2 типа: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – С.53-57.
5. Кошель Л.В., Романцова Т.И. Роль фенофибрата в лечении микрососудистых осложнений сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. – 2009. – №4. – С.99-103.
6. Arnaud J., Akbaraly T.N., Hininger-Favier I., et al. Fibrates but not statins increase plasma selenium in dyslipidemic aged patients the EVA study // J Trace Elem Med Biol. – 2009. – №23(1). – P.21-28.
7. Bach L.A. Diabetic nephropathy: do cannabinoids contribute // Endocrinology. – 2012. – №153(3). – P.1008-1009.
8. Fidan E., Onder Ersoz H., Yilmaz M., et al. The effects of rosiglitazone and metformin on inflammation and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus // Acta Diabetol. – 2011. – №48(4). – P.297-302.
9. Kassab A., Piwowar A. Cell oxidant stress delivery and cell dysfunction onset in type 2 diabetes // Biochimie. – 2012. – №7. – P.23-45.
10. Keating G.M., Croom K.F. Fenofibrate. A Review of Its Use in Primary Dyslipidaemia, the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes mellitus // Drugs. – 2007. – № 67(1). – P.121-153.
11. Keech A.C., Mitchell P., Summanen P.A., et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomized controlled trial // Lancet. – 2007. – №370. – P.1687-1697.
12. McKeage K., Keating G.M. Fenofibrate: a review of its use in dyslipidaemia // Drugs. – 2011. – №71(14). – P.1917-1946.
13. Nakag-Icindic E., Valjevac A., Leparo O. Metabolic syndrome and plasma fibrinogen in type 2 diabetic patients // Med Arh. – 2007. – №61(1). – P.7-10.
14. Rajamani K., Colman P. G., Best J.D., et al. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): a prespecified analysis of randomized controlled trial // Lancet. – 2009. – №373. – P.1780-1788.
15. Soares A.L., Kazmi R.S., Borges M.A., et al. Elevated plasma factor VIII and von Willebrand factor in women with type 2 diabetes: inflammatory reaction, endothelial perturbation or else // Blood Coagul Fibrinolysis. – 2011. – №22(7). – P.600-605.

Информация об авторах: Хасанова Юлия Валерьевна – к.м.н., доцент кафедры, e-mail: khasanova76@mail.ru, тел. (3452) 330753; Галкина Анна Борисовна – ординатор, e-mail: me-ann99@mail.ru; Нелаева Алсу Асатовна – главный врач, д.м.н., профессор кафедры, 625000, Тюмень, ул. Широтная, д.99/1, e-mail: nelaeva@inbox.ru, тел/факс (3452) 330753

© ЮШКОВ А.Г., ШУЛЬГИНА Н.А., ГУЩИНА А.А., ЮШКОВ Г.Г., РАСУЛОВ М.М., БЕНЕМАНСКИЙ В.В., БУН М.М. – 2012
УДК 615.273.55-092.9

ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ КИСЛОТЫ АМИНОКАПРОНОВОЙ, РАСТВОРА ДЛЯ ИНФУЗИЙ 5%, В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА

Антон Геннадьевич Юшков², Наталья Александровна Шульгина¹, Алла Анатольевна Гущина¹,
Геннадий Георгиевич Юшков¹, Максуд Мухамеджанович Расулов³,
Виктор Викторович Бенеманский¹, Марк Михайлович Бун¹

¹Ангарская государственная техническая академия, ректор – к.т.н., доц. А.В. Бадеников, НИИ биофизики, директор – к.х.н. Т.М. Филиппова; ²Научный центр реконструктивно-восстановительной хирургии СО РАМН, директор – член-корр. РАМН Е.Г. Григорьев; ³Московский городской педагогический университет, ректор – д.ист.н., проф. В.Н. Рябов)

Резюме. Представлены результаты экспериментально-биологического моделирования однократного и подострого внутривенного введения кислоты аминокaproновой производства ЗАО «Ист-Фарм» теплокровным животным (кролики, мыши) в сравнении с препаратом-аналогом. Состояние организма животных оценивалось по биохимическим, гематологическим, гемостазиологическим и морфологическим показателям. Введение образцов препарата внутривенное в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Основным результатом проведенных экспериментов является доказательство полного сходства исследуемого лекарственного средства с зарегистрированным аналогом и отсутствие проявления токсических свойств у сравниваемых образцов на уровне терапевтической дозы. Проведенные экспериментальные исследования 0,5% раствора аминокaproновой кислоты производства ЗАО «Ист-Фарм» показали, что препарат по общим показателям токсичности может быть отнесен к практически нетоксичным.

Ключевые слова: аминокaproновая кислота 5%, токсикологическое исследование.

EVALUATION OF TOXICITY OF AMINOCAPRONIC ACID, INJECTION SOLUTION 5% IN EXPERIMENT

A.G. Yushkov², N.A. Shulgina¹, A.A. Guschina¹, G.G. Yushkov¹, M.M. Rasulov³, V.V. Benemanskiy¹, M.M. Boon¹
(¹Scientific Research Institute of Biophysics of Angarsk State Technical Academy; ²Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS; ³Moscow City Pedagogical University)

Summary. The article presents the results of experimental and biological modeling of single and subacute intravenous introduction of aminocapronic acid (produced by “East-Pharm”) to warm-blooded animals (rabbits, mice) in comparison with analogous preparation. State of animals’ organism was estimated by biochemical, hematologic, hemostatic and morphological indices. Introduction of preparation samples is intravenous under the instruction of medical use. Main result of the experiments is proof of complete similarity of researched medical preparation with registered analog and also lack of toxic qualities in compared samples at the level of therapeutic dose. Performed experimental researches of 0,5% solution of aminocapronic acid (produced by “East-Pharm”) showed that preparation can be related to practically non-toxic ones.

Key words: aminocapronic acid 5%, toxicity study.

Аминокaproновая кислота все шире находит применение для остановки фибринолитических кровотечений, возникающих в результате хирургических вмешательств (операции на легких, эндокринных железах, желудочно-кишечном тракте, в акушерстве и гинекологии); при лечении острого панкреатита, септического шока, тяжелых аллергозов, цирроза печени, портальной гипертензии; для профилактики развития вторичной гипофибриногенемии при массивных гемотрансфузиях в составе комплексной терапии; при множестве других патологических состояний [1]. Обнаруженная особенность открыла путь для аминокaproновой кислоты к активному ее медицинскому применению. Оказалось, что аминокaproновая кислота тормозит активирующее действие эндогенных киназ на процесс фибринолиза и нарушает переход плазминогена в плазмин. Кроме этого, она частично инактивирует действие самого плазмина. В реализации гемостатического эффекта аминокaproновой кислоты участвуют и другие механизмы. Так, она понижает активность гиалуронидазы и уменьшает проницаемость капилляров, повышает адгезивную активность тромбоцитов, синтетическую и детоксикационную функции печени.

Ингибируя активность протеолитических ферментов, в т.ч. калликреина, трипсина, химотрипсина, плазмина, аминокaproновая кислота угнетает образование кининов (брадикинина и каллидина), ингибирует образование антител и препятствует активации системы комплемента, что важно для ликвидации или профилактики цитолиза и образования иммунных комплексов [4]. При внутривенном введении эффект проявляется уже через 15-30 мин. Около 10-15% введенной дозы препарата подвергается метаболизму. Аминокaproновая кислота быстро выводится из организма, в основном, в неизменном виде. При нормальной функции почек за 4 часа с мочой выводится около 50-60% активного вещества. В организме аминокaproновая кислота частично окисляется с образованием γ -аминоасляной кислоты. Окислительное дезаминирование аминокaproновой кислоты приводит к адипиновой кислоте. Из побочных эффектов отмечают тошноту, рвоту, субфебрильную температуру. При длительном применении (от 6 до 12

мес.) возможны воспалительные процессы во внутренних органах, миалгии.

Основной риск, связанный с аминокaproновой кислотой, – тромбообразование.

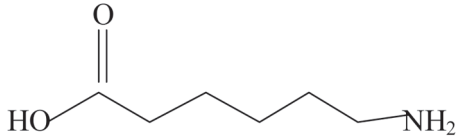
Сведений о токсикологическом исследовании аминокaproновой кислоты в условиях эксперимента в литературе не найдено. Обрывочная информация свидетельствует о том, что аминокaproновая кислота не изменяет мозговой кровоток у нормотензивных животных, увеличивает интенсивность мозгового кровотока при экспериментальном ишемическом и геморрагическом инсульте в дозе 800 мг/кг и уменьшает мозговой кровоток в дозе 1240 мг/кг. Аминокaproновая кислота увеличивает индексы сократимости миокарда, уменьшает диастолическое давление, оптимизируя работу сердца при экспериментальном поражении центральной нервной системы [5]. Длительное введение аминокaproновой кислоты не влияло на двигательную и исследовательскую активность, координацию движения у интактных животных. Аминокaproновая кислота обладает антиаллергическим действием, угнетает образование антител, повышает детоксикационную функцию печени. В литературе указывается на малотоксичность препарата. При нормальной функции почек быстро (через 4 часа) выводится с мочой. Применяют аминокaproновую кислоту при различных патологических состояниях, при которых повышена фибринолитическая активность крови и тканей. Назначают аминокaproновую кислоту внутрь и внутривенно. При умеренно выраженном повышении фибринолитической активности, препарат принимают внутрь по 2-3 г 3-5 раз в день (200 мг/кг). Курс лечения 6-8 дней.

При острой гипофибриногенемии для достижения быстрого эффекта аминокaproновую кислоту вводят внутривенно в виде 5% раствора в физиологическом растворе до 100 мл, при необходимости повторяя вливания с промежутками в 4 часа, вводя по 1 г (86 мг/кг в сутки). При применении аминокaproновой кислоты в отдельных случаях возможны головокружение, тошнота, диарея, катаральное воспаление верхних дыхательных путей. После отмены препарата эти явления обычно исчезают [1]. Естественно, что расширение рынка

подобного рода лекарственных средств и именно капроновой кислоты является желательным, тем более, с минимумом собственных токсических эффектов. Оценка перспективного препарата на фоне зарегистрированного аналога и является целью данного исследования.

Материалы и методы

Кислота аминокaproновая



(6-аминогексановая кислота, $H_2N(CH_2)_5COOH$, М.м.131,2. Бесцветные гигроскопические кристаллы, хорошо растворимые в воде). Является химическим производным аминокислоты лизин.

Данные источников информации позволяют при планировании эксперимента использовать показатели состояния животных, могущие выявить признаки формирования ответной реакции организма на внутривенное введение аминокaproновой кислоты.

Целесообразным, по-видимому, будет в условиях однократного введения использовать максимальную суточную дозу – 214,3 мг/кг и ударную дозу – 2143 мг/кг.

В качестве модели удобнее использовать кроликов, т.к. другие виды животных крайне неудобны для внутривенного введения – требуют фиксации уже с ее стрессовыми. Для подострого введения целесообразно использовать дозу, принятую для однократного введения – 214,3 мг/кг и увеличенную в 10 раз, что должно обеспечить получение достаточного цифрового массива данных для сравнения с препаратом – аналогом. В экспериментах использованы кролики породы шиншилла (самцы и самки) собственного разведения в условиях специализированного вивария (ветудостовере-ние 238 №0018669). Все животные содержались в отдельных клетках по одному в помещениях с проектными характеристиками температуры окружающей среды (18-21°C), влажности – 60-70% и воздухообмена (12-15 объемов помещения/час), концентрации CO_2 – 0,12 объемных %, аммиака – не более 1 мг/м³. Световой режим: 12 часов – свет, 12 часов – темнота. Рацион – полноценный с витаминными добавками.

Критериями включения животных в эксперимент являлось ветеринарное заключение местной службы Госветнадзора, отсутствие видимых проявлений заболеваний. Работы с животными выполняли в соответствии с правилами гуманного обращения с животными, регламентированными «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными Приказом Минздрава СССР №742 от 13.11.1984 г. «Об утверждении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» и №48 от 23.01.1985 г. «О контроле за проведением работ с использованием экспериментальных животных» и с одобрением экспериментальной работы локальным этическим комитетом. Для установления возможных параметров токсичности использованы нелинейные мыши и крысы, которым в различных дозах однократно вводился порошок Аминокaproновой кислоты в насыщенном водном растворе. В качестве показателей состояния организма животных были выбраны те, что соответствовали данным источников информации о характере действия кислоты аминокaproновой при ее клиническом применении в лечебных дозах: масса тела; потребление воды и корма; электрокардиография во II ст. отведения; гематологические показатели (содержание гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрит, анизозитоз), автоанализатор Hemolux (Китай); биохимические показатели (мочевина, холестерин, гликоген, общий белок, креатинин, активность трансфераз в сыворотке крови) автоанализатор BS300

Mindray (Китай).

В качестве объекта исследования взят препарат кислоты аминокaproновой, раствор для инфузий, 0,5% – 250 мл, производства ЗАО «Ист-Фарм», г. Уссурийск.

Состав препарата: кислота аминокaproновая – 50,0 г; вспомогательные вещества: натрия хлорид – 9,0 г, вода для инъекций – до 1 л.

Препарат сравнения аналогичного состава производства ОАО «Дальхимфарм», г. Хабаровск (рег. №003799/01 от 02.10.2009 г.).

Подлинность препарата установлена по реакции с нингидрином и обесцвечивания – с формальдегидом.

Объективизацию количественных показателей осуществляли с помощью программного комплекса Statistica. 6.0. Статистическую значимость различий оценивалась по критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

После однократного введения в инструктивной суточной дозе каких-либо признаков, отличающих подопытных животных от контрольных, не обнаружено. При введении в десятикратно увеличенной дозе через 10-15 мин. проявлялась малоподвижность, в первые сутки – снижение потребления воды и корма, уже на вторые сутки после введения внешне животные не отличались от контроля. Динамика массы тела кроликов, как в опыте, так и в контроле существенно не различались. Не было установлено различий и между сравниваемыми препаратами, равно как между самцами и самками. Потребление воды животными в первые сутки после введения образцов препарата заметно сократилось в группе, получавшей аминокaproновую кислоту в дозе 2143 мг/кг. Через семь суток отличий от контроля уже не обнаружено. Температура тела подопытных животных практически не отличалась от контроля, даже при введении препарата в дозе 2143 мг/кг, но с некоторой тенденцией к повышению. Что касается гематологических показателей, то при введении аминокaproновой кислоты в дозе 214,3 мг/кг даже при однократном введении заметно уменьшилось количество эритроцитов и гемоглобина в периферической крови на первые сутки с тенденцией к повышению количества лейкоцитов и тромбоцитов. Через семь суток после введения показатели крови не отличались от контроля. Инструктивная суточная доза, введенная однократно, не вызвала отклонений гематологических показателей от контроля. Различий между сравниваемыми образцами препарата не обнаружено.

Из биохимических показателей обратило на себя внимание повышение активности АЛТ в сыворотке крови на первые сутки после введения образцов препарата в дозе 2143 мг/кг на фоне нормальной активности АСТ. Содержание глюкозы в сыворотке несколько уменьшилось, как и общего белка. Содержание мочевины, креатинина и холестерина в сыворотке крови от контроля практически не отличалось. Различий между сравниваемыми образцами препарата не обнаружено. Частота сердечных сокращений существенно не изменялась. В тенденции она снижалась при введении препарата в дозе 2143 мг/кг и только на первые сутки. Препарат, введенный в терапевтической дозе, не вызвал отличий от контроля по данному показателю. Экспериментальные исследования показали, что аминокaproновая кислота, 5% раствор, может вызывать у животных при однократном внутривенном введении в дозе 2143 мг/кг изменения показателей состояния организма, отличающиеся от контроля и могущие иметь клиническое значение при передозировке: снижение содержания эритроцитов и гемоглобина в периферической крови, но при повышении тромбоцитов, лейкоцитов и ретикулоцитов. По-видимому, в результате индукции значительно повысилась активность АЛТ в сыворотке крови при нормальных величинах АСТ. Следует отметить факт быстрого восстановления изменившихся показателей,

что положительно характеризует препарат, как и факт отсутствия существенных отличий от контроля при введении аминокaproновой кислоты в инструктивной терапевтической дозе. Отличий от препарата – анало-

ге крови. Другие показатели остались без изменений (табл. 2). Исследование влияния исследуемого препарата на показатели гемостаза при многократном введении выявило снижение величины спонтанного фибринолиза, хотя и не достигающее статистически значимых отличий.

Динамика гематологических показателей у кроликов в процессе многократного введения АКК в дозе 214,3 мг/кг

№№ п/п	Показатель	Фон		Срок наблюдения (сутки)			
		Самцы	Самки	7		14	
				Самцы	Самки	Самцы	Самки
1.	Содержание гемоглобина (г/л)	130,0±2,2	127,3±2,4	119,3±3,8	118,6±4,0	130,1±3,1	119,7±4,0
				119,1±4,0	117,4±4,4	119,6±3,5	119,3±4,1
				126,2±2,0	124,9±2,8	126,0±4,0	123,3±3,6
				128,4±2,8	126,5±3,5	129,2±2,4	130,1±2,2
2.	Содержание эритроцитов (10 ¹² /л)	6,0±0,1	5,9±0,2	5,8±0,1	5,7±0,1	5,6±0,1	5,6±0,2
				5,7±0,1	5,6±0,1	5,6±0,2	5,6±0,2
				6,1±0,2	6,0±0,2	6,0±0,2	5,8±0,2
				6,2±0,1	5,9±0,1	6,0±0,1	5,9±0,2
3.	Содержание ретикулоцитов (%)	24,1±2,1	24,5±2,4	24,7±2,0	28,0±2,2	24,5±2,0	27,4±3,1
				24,9±2,1	27,7±2,2	24,6±2,0	27,1±3,2
				24,3±2,2	25,0±3,2	24,1±2,0	24,6±3,4
				24,1±2,0	23,4±2,4	24,3±2,1	24,0±3,0
4.	Количество лейкоцитов (10 ⁹ /л)	5,8±0,2	6,0±0,3	6,2±0,3	6,5±0,4	6,1±0,3	6,2±0,3
				6,2±0,1	6,7±0,2	6,1±0,3	6,5±0,4
				5,8±0,1	6,1±0,2	6,0±0,1	6,0±0,4
				5,9±0,1	6,3±0,3	6,0±0,2	6,1±0,4
5.	Количество тромбоцитов (10 ⁹ /л)	232±9,8	227±11,2	232±9,9	226±9,8	238±8,4	233±10,0
				239±10,0	237±11,0	240±10,0	236±11,1
				225±6,1	211±10,0	221±8,0	208±11,0
				228±8,2	219±9,1	231±10,0	210±12,1

Примечание: первая строка – аминокaproновая кислота; вторая строка – препарат – аналог; третья строка – контроль позитивный; четвертая строка – контроль интактный.

га не обнаружено. Учитывая результаты однократного внутривенного введения аминокaproновой кислоты, данные литературы, рекомендации и требования нормативных документов, была составлена программа дальнейших исследований образцов препарата: животные – кролики, как наиболее удобный вид для изучения инфузионных растворов. Путь введения: внутривенно.

Обследование – фон, от начала введения еженедельно. Доза – 214,3 мг/кг, максимальная суточная, разовая, одинаковая для обоих образцов препарата. Другие дозы принято решение не вводить из-за малотоксичности препарата и проявления некоторых токсических эффектов при однократном введении за пределами 2 г/кг, что в клинических условиях невысказано. К тому же целью работы является сравнение двух образцов препарата по отсутствию токсического эффекта. Масса тела подопытных животных в течение всего срока наблюдения от контроля в величине прироста практически не отличалась. Количество потребляемой кроликами воды было несколько снижено. Обследование животных к концу срока наблюдения позволило выявить изменения показателей периферической крови, выражающиеся в тенденции к снижению количества эритроцитов и гемоглобина, другие показатели в величинах от контроля не отличались (табл. 1).

При исследовании биохимических показателей, как и при однократном воздействии в высокой дозе, хотя и в меньшей степени, к концу срока наблюдения было обнаружено повышение активности АЛТ в сыворотке

Таблица 1

организма кроликов при многократном внутривенном

Динамика АЛТ у кроликов в процессе многократного введения АКК в дозе 214,3 мг/кг

№ п/п	Показатель	Фон		Срок наблюдения (сутки)			
		Самцы	Самки	7		14	
				Самцы	Самки	Самцы	Самки
1	Активность АЛТ в сыворотке крови (Ед/л)	38,9±2,0	43,1±1,2	55,4±1,4	48,2±1,8	56,0±1,3	49,1±2,0
2				57,1±2,0	51,3±2,2	57,3±1,1	51,8±2,2
3				44,3±1,1	43,2±1,4	44,7±1,3	40,5±2,0
4				44,8±1,2	43,5±2,0	50,0±1,8	46,9±2,2

введении. Обнаруженные отклонения от контроля при однократном введении в крайне высокой дозе представляют исключительно теоретический интерес и дополняют отрывочные сведения об аминокaproновой кислоте, имеющиеся в литературе. Объяснение повышению активности аланинаминотрансферазы в сыворотке крови может быть только одно – индуцирование, поскольку морфологических признаков разрушения клеточных структур печени не обнаружено, не было и повышения активности аспаратаминотрансферазы в сыворотке. Однако влияние препарата в большой дозе на красный росток крови исключить нельзя, поскольку оно может проявиться при длительном применении препарата.

Обнаруженное при многократном введении снижение активности фибринолиза даже при введении препарата в терапевтической дозе – естественное, но его количественная незначительность связана с тем, что экспериментальной моделью были здоровые животные, у которых формирование ответной реакции на воздействие препарата, обладающего тормозящим действием на фибринолиз, будет иным.

ЛИТЕРАТУРА

- Бурбелло А.Т., Шабров А.В., Денисенко П.П. Современные лекарственные средства: клиничко-фармакологический справочник практического врача. – 3-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Нева, 2006. – 896 с.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика. – Пер. с англ. – М.: Практика, 1999. – 459 с.

- Жукова Н.А., Хнычев С.С. Быстрый способ определения спонтанной фибринолитической активности в крови // Лабораторные методы исследования системы гемостаза. – Томск, 1980. – С.237-238.
- Лабораторные методы в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Миньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
- Руководство по экспериментальному (доклиническому)

Информация об авторах: Юшков Антон Геннадьевич – к.м.н., врач-травматолог, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. (3952) 29-03-44, e-mail: aush79@mail.ru; Шульгина Наталья Александровна – заведующий лабораторией; Гушина Алла Анатольевна – заведующий лабораторией; Юшков Геннадий Георгиевич – профессор, к.м.н.; Расулов Максуд Мухамеджанович – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.; Бенеманский Виктор Викторович – профессор, д.м.н.; Бун Марк Михайлович – с.н.с., к.б.н.

© ПРОТОПОПОВА Н.В., ОДАРЕЕВА Е.В. – 2012
УДК [616.8+616.43]-02:618.3-008.6

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Наталья Владимировна Протопопова^{1,2,3}, Елена Владимировна Одареева¹

(¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра перинатальной и репродуктивной медицины, зав. – д.м.н., проф. Н.В. Протопопова; ²Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, директор – член-корр. РАМН, д.м.н., проф. Л.И. Колесникова, лаборатория вспомогательных репродуктивных технологий и перинатальной медицины, руководитель – д.м.н., проф. Н.В. Протопопова; ³Иркутская областная клиническая больница, гл. врач — к.м.н. П.Е. Дудин, Областной перинатальный центр, заместитель главного врача по родовспоможению — д.м.н., проф. Н.В. Протопопова)

Резюме. Проведено изучение механизмов и закономерностей развития гормонально-метаболических изменений у пациенток двух групп: 1-я – 75 женщин, у которых течение беременности осложнилось преэклампсией тяжелой степени, 2-я – 28 женщин с неосложненным течением беременности. Исследования показали, что важнейшими механизмами формирования нейроэндокринных нарушений у женщин после перенесенной преэклампсии являются изменения гормональной регуляции и активация процессов перекисного окисления липидов при одновременном снижении активности системы антиоксидантной защиты. Клинические проявления нейроэндокринных нарушений после перенесенной преэклампсии зависят от длительности течения преэклампсии (ПЭ), метода родоразрешения и могут сохраняться в течение 3-5 лет после родоразрешения.

Ключевые слова: беременность, преэклампсия, гипоталамо-гипофизарная система, антиоксидантная система, репродуктивное здоровье.

NEUROENDOCRINE DISORDERS IN WOMEN RECOVERING FROM PRE-ECLAMPSIA

N. V. Protopopova^{1,2,3}, E. V. Odareeva¹

(¹Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; ²Scientific Centre of the Family Health and Human Reproduction Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences; ³Irkutsk Regional Clinical Hospital)

Summary. The study of the mechanisms and patterns of hormonal and metabolic changes was in patients of two groups: 1 – 75 women whose pregnancy was complicated by severe pre-eclampsia, 2 – 28 women with uncomplicated pregnancies. Studies have shown the most important mechanisms for the formation of neuroendocrine disorders in women recovering from pre-eclampsia are changes in hormonal regulation and activation of lipid peroxidation, while reducing the activity of the antioxidant defense system. Clinical manifestations of neuroendocrine disorders after pre-eclampsia depends on the duration of the PE, the method of delivery and may persist for 3-5 years after delivery.

Key words: pregnancy, preeclampsia, hypothalamic-pituitary system, antioxidant system, reproductive health.

Многочисленные данные литературы свидетельствуют о глубоком нарушении обменных процессов при тяжелых формах преэклампсии (ПЭ) [3,7]. Беременность, осложненная преэклампсией, значительно повышает риск развития гипертонической болезни, в 3 раза увеличивает риск инфаркта миокарда [6,8]. Ряд авторов указывает на взаимосвязь перенесенной преэклампсии и развитием в последующем нарушений репродуктивной системы [4,7].

Целью нашего исследования было изучение механизмов и закономерностей развития гормонально-метаболических нарушений у женщин после перенесенной преэклампсии тяжелой степени.

Материалы и методы

Нами изучено течение беременности и исходы родов для матери и плода у 103 женщин, родоразрешенных в ОПЦ г. Иркутска. Исследование проводилось в следующих группах: 1-я группа – основная – 75 женщин, у которых течение беременности осложнилось преэклампсией тяжелой степени (ПЭ); 2-я группа – контрольная – 28 женщин с неосложненным течением беременности. Наблюдение и обследование женщин проводилось через 1 месяц после родов и через 3-5 лет.

В зависимости от метода родоразрешения все пациентки основной группы, перенесшие преэклампсию тяжелой степени, были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 40 женщин, имевшие роды через естественные родовые пути; 2 группу составили 35 пациенток, родоразрешенных операцией кесарево сечение. Пациентки первой группы подразделялись на 2 подгруппы: 1а (10 пациенток) – после самопроизвольных родов и 1б (30 пациенток) после программированных.

Гормональное обследование включало определение в плазме крови уровня ПРЛ, ЛГ, ФСГ, эстрадиола, прогестерона, кортизола, АКТГ, ТТГ, Т3, Т4 методом иммуноферментного анализа с использованием анализатора «Cobos EIL» (Швейцария).

Определение продуктов перекисного окисления липидов: по методу Гаврилова В.Б. и соавт. [1], антиоксидантной активности сыворотки крови по методике Г.И. Клебанова и соавт. [2]; α-токоферола и ретинола – флуорометрическим методом (S.L. Taylor в модификации Черняускене, 1984 [5]).

Электроэнцефалография проводилась с целью регистрации биоэлектрической активности головного мозга на 16-канальном энцефалографе «Медикор».

Все пациентки дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Все результаты клинических и лабораторных исследований обработаны с использованием методов математической статистики в лицензионном пакете Statistica 6.1 StatSoft Inc. При сравнении групп выявили качественные показатели, имеющие статистически значимые различия по критерию Фишера (F), по t-критерию Стьюдента. Определялись коэффициенты соответствия (X) и коэффициент корреляции. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Нами проведено ретроспективное исследование по изучению факторов, предрасполагающих к развитию преэклампсии тяжелой степени. Статистически значимыми в прогнозировании развития преэклампсии тяжелой степени были следующие факторы: заболевания почек ($t=3,443, p_{1,2} < 0,001$), артериальная гипертензия ($t=2,315, p_{1,2} < 0,05$), курение ($t=2,768, p_{1,2} < 0,01$), нарушения репродуктивной функции ($t=3,068, p_{1,2} < 0,01$).

Содержание АКТГ, кортизола, пролактина у беременных с преэклампсией тяжелой степени

Показатель	Группа контроля (n=28)	Беременные с ПЭ тяжелой степени (n=75)	$P_{1,2}$
Кортизол, нмоль/л	310,0 ± 1,15	1676,20 ± 59,95	$p < 0,001$
АКТГ, пг/мл	203,0 ± 12,5	119,4 ± 3,1	$p < 0,05$
Пролактин, мЕд/мл	1260,08 ± 201,8	2092 ± 121,0	$p < 0,01$

У беременных с преэклампсией тяжелой степени установлено повышение содержания кортизола и пролактина в сыворотке крови. Снижение концентрации АКТГ у пациенток с преэклампсией тяжелой степени рассматривалась нами как снижение резервных возможностей симпат-адреналовой системы (табл. 1).

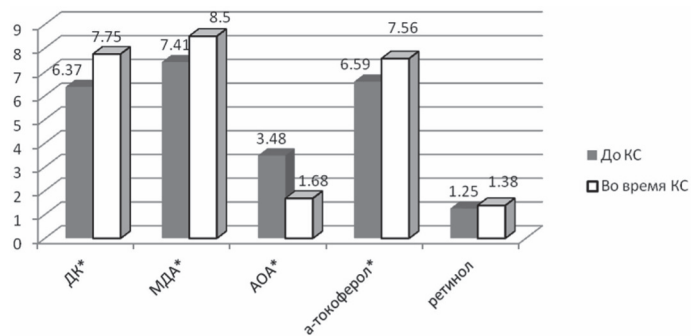
Показатели ПОЛ, α – токоферола и общей антиокислительной активности (АОА) у беременных с преэклампсией тяжелой степени

Показатель	Беременные с ПЭ тяжелой степени (n = 75)	Группа контроля (n = 28)	$P_{1,2}$
Диеновые коньюгаты, мкмоль/л	4,87 ± 0,24	2,96 ± 0,26	$p < 0,05$
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	1,76 ± 0,37	0,87 ± 0,02	$p < 0,05$
α-токоферол, моль/л	9,8 ± 1,6	27,8 ± 1,1	$p < 0,05$
Общая антиокислительная активность, усл.ед.	6,53 ± 1,26	10,11 ± 2,01	$p < 0,05$

Особенности реагирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы определяли и активацию процессов перекисного окисления липидов при преэклампсии тяжелой степени. При неосложненном течении беременности наблюдалось достоверное повышение уровня малонового диальдегида (МДА) на 35% и незначительное увеличение диеновых коньюгатов (ДК). У всех беременных с клиническими проявлениями преэклампсии тяжелой степени имела место активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) (табл. 2).

Установлено, что интенсивность процессов перекисного окисления липидов увеличивалась при родоразрешении беременных с преэклампсией тяжелой степени операцией кесарево сечение (рис. 1).

У женщин с неосложненным течением беременности в ходе операции кесарево сечение наблюдалось снижение активности процессов ПОЛ на фоне почти двукратного повышения общей антиокислительной активности сыворотки крови. Выявленный характер изменений в системе «ПОЛ – антиоксиданты» свидетельствовал о перенесенном оксидативном стрессе при оперативном родоразрешении беременных с преэклампсией тяжелой степени.



Примечание: * - статистически значимые различия ($p_{1,2} < 0,05$).
Рис. 1. Показатели ПОЛ, α – токоферола и АОА при родоразрешении беременных с ПЭ тяжелой степени операцией кесарево сечение.

Симптомы неврологических нарушений при преэклампсии тяжелой степени крайне разнообразны, могут сочетаться и образуют определенные клинические синдромы, степень выраженности которых зависит от степени тяжести ПЭ и длительности ее течения.

Наиболее часто выявляемыми симптомами при ПЭ тяжелой степени были гиперрефлексия сухожильных и периостальных рефлексов в сочетании с анизорефлексией (83,07%), симптом «белого пятна» (30,6%), симптом «росы» (20,6%), гиперстезии (25,3%), сглаженность носогубной складки, недостаточный объем движений мимической мускулатуры (40,0%). Клинический синдром очаговой пирамидной недостаточности (лево- или правосторонняя сухожильная гиперрефлексия, снижение брюшных или подошвенных рефлексов, появление патологических стопных рефлексов) наиболее часто регистрировался у беременных с длительностью ПЭ более 2 недель.

Исследования церебральной гемодинамики выявили межполушарную асимметрию кровенаполнения в вертебробазиллярном бассейне в сочетании с нарушением венозного оттока у 15,3% беременных с ПЭ тяжелой степени.

Таблица 2

Исследованиями биоэлектрической активности головного мозга через 3-5 лет после родоразрешения установлено, что у 66,7% пациенток регистрируются умеренно диффузные изменения и признаки дисфункции стволовых структур без признаков локальной патологии. Нормальная ЭЭГ регистрировалась только у 33,3% пациенток. В 60,0% диагностировался доминирующий α-ритм, в 46,7% случаев – α-ритм высокой амплитуды, в 53,4% случаев – вспышки α-волн.

Нами была выявлена и подтверждена значениями коэффициента Пирсона и Спирмена зависимость между перенесенной преэклампсией тяжелой степени и развитием в последующем изменений веса, аппетита, либидо, артериального давления, сна, характера менструального цикла, появлением предменструального синдрома (табл. 3).

Таблица 3

Влияние ПЭ тяжелой степени на развитие нейроэндокринных нарушений

	Коэффициент Спирмена
Изменения массы тела	0,228*
Изменения аппетита	0,093
Изменения либидо	0,254*
Изменения АД	0,082
Изменения менструального цикла	0,232*
Изменения сна	0,234*
Появление ПМС	0,329*

Примечание: * - статистически значимые различия ($p_{1,2} < 0,05$).

С целью выявления взаимосвязей между ведущими звеньями патогенеза и клиническими симптомами преэклампсии, динамики изменений после родоразрешения были изучены клинико-лабораторные показатели через 1 месяц после родов и через 3-5 лет.

Динамика АКТГ, кортизола, пролактина и продуктами ПОЛ через 1 месяц после родов у женщин с ПЭ тяжелой степени

Показатель	В период родоразрешения	Через 1 мес. после родов	p ₁₋₂
Кортизол, нмоль/л	1676,2 ± 59,95	446,8 ± 26,4	p<0,001
АКТГ, пг/мл	119,4 ± 7,1	210,6 ± 5,2	p<0,01
Пролактин, мЕд/мл	2092,51 ± 121,0	1876,78 ± 146,2	p>0,05
ДК, ммоль/л	4,87 ± 0,24	7,12 ± 1,10	p<0,01
МДА, ммоль/л	1,76 ± 0,37	1,76 ± 0,36	p>0,05
АОА, усл.ед.	6,53 ± 1,26	7,42 ± 0,86	p>0,05
α-токоферол, ммоль/л	9,8 ± 1,6	12,2 ± 1,10	p<0,05

Нами было установлено, что через 1 месяц после родоразрешения сохраняются статистически значимые различия лабораторных показателей в сравниваемых группах (табл. 4).

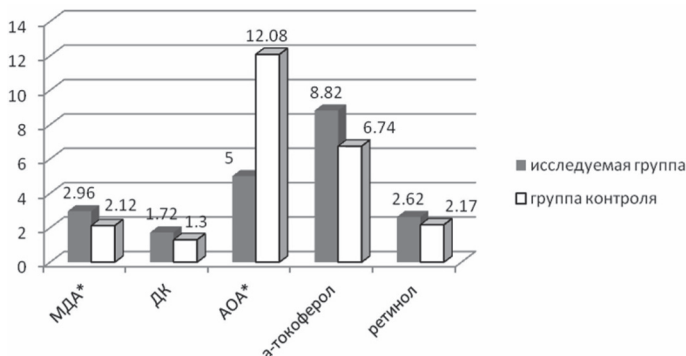
Показатели уровней продуктов ПОЛ свидетельствовали о продолжающемся течении процесса.

У пациенток, перенесших ПЭ тяжелой степени, через 3-5 лет при изучении содержания в сыворотке крови гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ), пролактина, гормонов щитовидной железы (Т3, Т4) и эстрадиола в сравниваемых группах нами не было выявлено статистически значимых различий.

Исследование содержания прогестерона в сыворотке крови у женщин, перенесших ПЭ тяжелой степени, показало, что на протяжении лютеиновой фазы уровень прогестерона составлял 32,56±0,82 нмоль/л, что статистически значимо ниже (p<0,001), чем у женщин с неосложненным течением беременности (43,88 ±1,62 нмоль/л).

При анализе динамики содержания кортизола в сыворотке крови установлено, что через 1 месяц после родов, осложненных ПЭ тяжелой степени, концентрация кортизола снизилась в 3,7 раза, а через 3 года – в 4,7 раза. При сравнении с группой пациенток с физиологическим течением беременности, содержание кортизола сохранялось повышенным на 30% и через 3 года.

После перенесенной ПЭ тяжелой степени в течение 3 лет было выявлено резкое угнетение систем антиоксидантной защиты, о чем свидетельствует АОА сыворотки крови – в 2,4 раза ниже по сравнению с группой контроля (рис. 2).



Примечание: * - статистически значимые различия (p₁₋₂<0,001).
Рис. 2. Показатели системы «ПОЛ – антиоксиданты» через 3 года после родов.

После перенесенной преэклампсии тяжелой степени в течение 3 лет после родоразрешения сохранялась активация процессов ПОЛ на фоне резкого угнетения систем антиоксидантной защиты, а повышенное содержание α-токоферола в сыворотке крови этих женщин

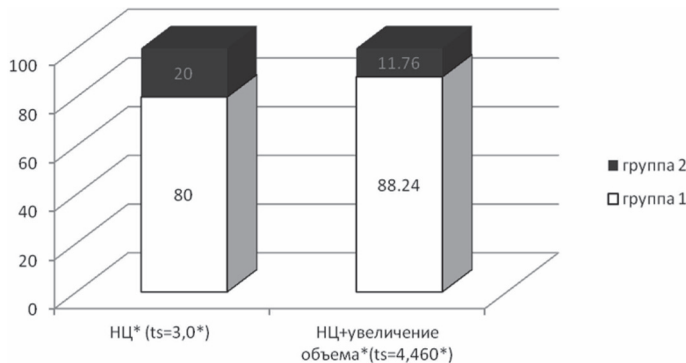
не способствовало достижению динамического равновесия в системе «ПОЛ – антиоксиданты».

Нами были изучены изменения липидного обмена, нейроэндокринные нарушения, менструальная функция у женщин, перенесших ПЭ тяжелой степени.

Индекс массы тела (ИМТ) значимо различался в группах сравнения и был равен в исследуемой группе 21,53±2,87 в сравнении с 24,23±4,17 в группе контроля (t=2,12; F=1,472; p=0,041). Статистически значимым различием стало снижение аппетита, о котором сообщили 18,67% женщин, перенесших ПЭ тяжелой степени (t=4,149, p₁₋₂<0,001).

При исследовании процессов «сон – бодрствование» было установлено, что такие нарушения значительно чаще отмечаются в группе женщин с преэклампсией тяжелой степени в анамнезе. Изучение характера диссомнии показало, что пациентки исследуемой группы значительно чаще предъявляли жалобы на затрудненное засыпание (22,67% и 7,14% в группе контроля соответственно) и эти различия статистически значимые (t=2,263, p₁₋₂<0,01).

Анализ характера изменений артериального давления показал, что в исследуемой группе основным нарушением являлось появление стойкой артериальной гипертензии (28,57% и 2,66% соответственно; t=2,964, p₁₋₂<0,01). Артериальное давление сохранялось повышенным у 46,15% пациенток, перенесших ПЭ тяжелой степени.



Примечание: * - статистически значимые различия, p₁₋₂<0,01; НЦ – нарушение цикличности.

Рис. 3. Структура нарушений менструальной функции в группах сравнения.

При изучении менструальной функции в группах сравнения были выявлены значительные различия (рис. 3).

После родов менструальный цикл не изменился в группе контроля у 53,57% женщин, в то время как в исследуемой группе отсутствие изменений выявлено только у 30,67% (t=2,115, p₁₋₂<0,05). Частота выявления предменструального синдрома была в 1,85 раз выше в исследуемой группе (76,92% и 41,38% в группе контроля соответственно; t=2,394, p₁₋₂<0,05).

Нами были изучены изменения липидного обмена, нейроэндокринные нарушения, менструальная функция у пациенток основной группы в зависимости от метода родоразрешения.

Снижение аппетита значительно чаще встречалось у пациенток после программированных родов (30,0%, t = 3,585, p_{1a-16}< 0,01) или оперативного родоразрешения (14,29% t=2,415, p_{1a-2}<0,05); чем после самопроизвольных (0,0%, t=1,533, p₁₆₋₂>0,05) родов.

Отсутствие изменений массы тела в отдаленном периоде значительно чаще отмечено у пациенток после оперативных родов (31,57%, t=2,020, p > 0,05). Снижение массы тела после программированных родов по сравнению с оперативным родоразрешением встречалось в 2,79 раза чаще (t=2,397, p<0,05).

Нарушения цикличности менструальных кровоте-

чений в 2,18 раза чаще регистрировалось у женщин после оперативного родоразрешения (38,14%), чем после родов через естественные родовые пути (17,5%; $t=2,028$, $p>0,05$), при этом среди женщин после самопроизвольных родов указанные нарушения не встречались вообще ($t_{1a-16}=3,021$, $p<0,01$; $t=4,547$, $p_{1a-2}<0,01$).

Установлено, что основными клиническими симптомами, характеризующими состояние гипоталамо-гипофизарной системы у женщин, перенесших ПЭ тяжелой степени, являются стойкая артериальная гипертензия ($t=2,964$, $p1-2<0,01$), снижение аппетита ($t=4,149$, $p1-2<0,001$), нарушения менструальной функции ($t=2,115$, $p1-2<0,05$). Клинические проявления нейроэндокринных нарушений после перенесенной преэклампсии зависят от метода родоразрешения и чаще регистрируются после оперативных родов. Клинические

симптомы очаговой пирамидной недостаточности регистрируются при длительности течения преэклампсии свыше 2-4 недель и сохраняются в 66,7% случаев в виде дисфункции стволовых структур через 3-5 лет после родов. У беременных с преэклампсией тяжелой степени наблюдается повышение концентрации в сыворотке крови кортизола, АКГТ, пролактина, малонового диальдегида, диеновых конъюгатов со снижением общей антиокислительной активности сыворотки крови в два раза. Повышенное содержание продуктов ПОЛ через 1 месяц, 3 года после родов свидетельствует о продолжающемся патологическом процессе.

Таким образом, изложенные данные свидетельствуют о необходимости проведения комплекса лечебно-профилактических мероприятий, направленных на коррекцию выявленных метаболических нарушений после перенесенной преэклампсии тяжелой степени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабораторное дело. – 1983. – №3. – С.33-35.
2. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкина Ю.О. и др. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов // Лабораторное дело. – 1988. – №5. – С.59-62.
3. Савельева Г.М. и др. Эклампсия в современном акушерстве и гинекологии. – М., 2010. – №6. – С.4-9.
4. Сутурина Л.В. Гипоталамический синдром: основные зве-

нья патогенеза, диагностика, патогенетическая терапия и прогноз: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Иркутск, 2002. – 45 с.

5. Черняускене Р.Ч., Варишкявичене З.З., Грибаускас П.С. Одновременное определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови // Лабораторное дело. – 1984. – №6. – С.362-365.
6. Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. – Петрозаводск: ИнтелТек, 2002. – 432 с.
7. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia // Semin Perinatol. – 2009. – Vol. 33. – P.130-137.
8. Steegers E.A.P., et al. Pre-eclampsia // Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P.631-644.

Информация об авторах: 664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, ГБОУ ДПО ИГМАПО, тел./факс (3952) 407910, e-mail: doc_protodorova@mail.ru, Протопопова Наталья Владимировна – заведующая кафедрой, д.м.н., профессор; Одареева Елена Владимировна – доцент кафедры, к.м.н.

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ШЕЛЫГИН К.В. – 2012

УДК [614.1:314.144](470.1/2):613.81(470.1/2)

СМЕРТНОСТЬ ОТ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И ОТРАВЛЕНИЙ АЛКОГОЛЕМ НА ЕВРОПЕЙСКОМ СЕВЕРЕ РОССИИ

Кирилл Валерьевич Шельгин

(Северный государственный медицинский университет, и.о. ректора – д.м.н., проф. С.В. Малявская, кафедра психиатрии и клинической психологии, зав. – акад. РАМН, д.м.н., проф. П.И. Сидоров)

Резюме. Цель исследования – охарактеризовать динамические тенденции общей и частной (язвенная болезнь желудка) смертности от заболеваний системы пищеварения в трех крупных регионах Европейского Севера России – Архангельской, Вологодской, Мурманской области за период 1975-2008 гг. Выявить взаимосвязь уровней алкоголизации населения и смертности от заболеваний системы пищеварения. С помощью методов анализа временных рядов (ARIMA), показана связь между демографическим индикатором алкоголизации населения (смертностью от отравлений алкоголем) и уровнем общей и частной смертности от заболеваний системы пищеварения на общепопуляционном уровне и в мужском населении.

Ключевые слова: смертность от заболеваний системы пищеварения, язвенная болезнь желудка, потребление алкоголя.

MORTALITY FROM DISEASES OF THE DIGESTIVE SYSTEM AND ALCOHOL POISONING IN THE EUROPEAN NORTH OF RUSSIA

K. V. Shelygin

(Northern State Medical University)

Summary. Aim – to describe the dynamics of mortality from diseases of the digestive system. By analyzing the time series

(ARIMA) to determine the relationship between alcohol consumption indicator (deaths from alcohol poisoning) and death from diseases of the digestive system, mortality from peptic ulcer.

Key words: mortality from diseases of the digestive system, peptic ulcer, alcohol consumption.

Пищеварительная система является первым локусом метаболической цепи этанола. В силу этого, поражения органов этой системы могут быть как прямо, так и опосредованно обусловлены его действием [15]. В тоже время, в литературе обсуждается возможность оказания протективных эффектов умеренного потребления алкоголя на язвообразование [11]. Отмечается тенденция возрастания алкогольобусловленной смертности с юга на север в европейской части России [4]. С учетом высокого уровня алкоголизации населения России, актуальным представляется изучение алкогольной атрибуции смертности с целью проведения адекватной антиалкогольной политики.

Цель работы: охарактеризовать динамические тенденции общей и частной (язвенная болезнь желудка) смертности от заболеваний системы пищеварения в трех крупных регионах Европейского Севера России – Архангельской, Вологодской, Мурманской области. Выявить взаимосвязь уровней алкоголизации населения и смертности от заболеваний системы пищеварения.

Материалы и методы

Тип исследования – обсервационное, аналитическое, ретроспективное. Анализируемый временной период – 1975-2008 гг.

Исследование включало в себя следующие этапы подготовки данных и их анализа:

- выкопировка показателей чисел умерших от заболеваний системы пищеварения для периода 1975-1989 гг., представленных в ежегодных отчетах по естественному движению населения Территориальных органов Федеральной службы государственной статистики по Архангельской, Вологодской и Мурманской области, находящихся на хранении в Государственных архивах Архангельской, Вологодской, Мурманской области (таблицы «Сведения об умерших по полу, возрасту и причинам смерти», Формы №5 и № С51), фонды хранения №№ 1892, 1703, 709 соответственно. Данные о смертности и численности населения для периода 1990-2008 гг. были непосредственно предоставлены Территориальными органами Федеральной службы государственной статистики (Архангельскстат, Вологдастат, Мурманскстат);

- В связи с тем, что за период с 1970-1988 гг. в доступных источниках отсутствуют ежегодные данные по возрастно-

половому составу населения Архангельской области, было произведено исчисление этих данных за каждый год межпереписных периодов (1971-1978, 1980-1988) согласно методике, рекомендуемой Федеральной службой государственной статистики РФ [3]. Это дало возможность построить непрерывные временные ряды смертности населения с 1975 по 2008 гг.;

- После исчисления повозрастных показателей смертности была произведена их стандартизация прямым методом по «Европейскому стандарту населения» [8]. Для исчисления реальной динамики изменения смертности от циррозов печени, панкреатитов, язвенной болезни использовался индексный метод [2];

- Поскольку значимость статистического учета продаж алкогольной продукции вызывает обоснованные сомнения [10], в качестве показателя, отражающего уровень алкоголизации населения, использовался один из наиболее валидных индикаторов – уровень смертности населения от отравлений алкоголем в возрасте 15 лет и старше для всего населения, мужчин и женщин [12];

- В связи с известным эффектом автокоррелированности временных рядов, вызванным их нестационарностью, производилось их «выбеливание» построением моделей ARIMA (авторегрессии и проинтегрированного скользящего среднего) [1,7]. Корректность процедуры «выбеливания» контролировалась построением автокорреляционных и частных автокорреляционных функций;

- Для выявления связей между уровнем алкоголизации (предиктор – смертность от отравлений алкоголем) и уровнями смертности от заболеваний системы пищеварения вычисляли кросс-корреляционные функции между остатками моделей ARIMA [7]. С целью уточнения гендерных особенностей изучаемых взаимосвязей дополнительно использованы показатели смертности

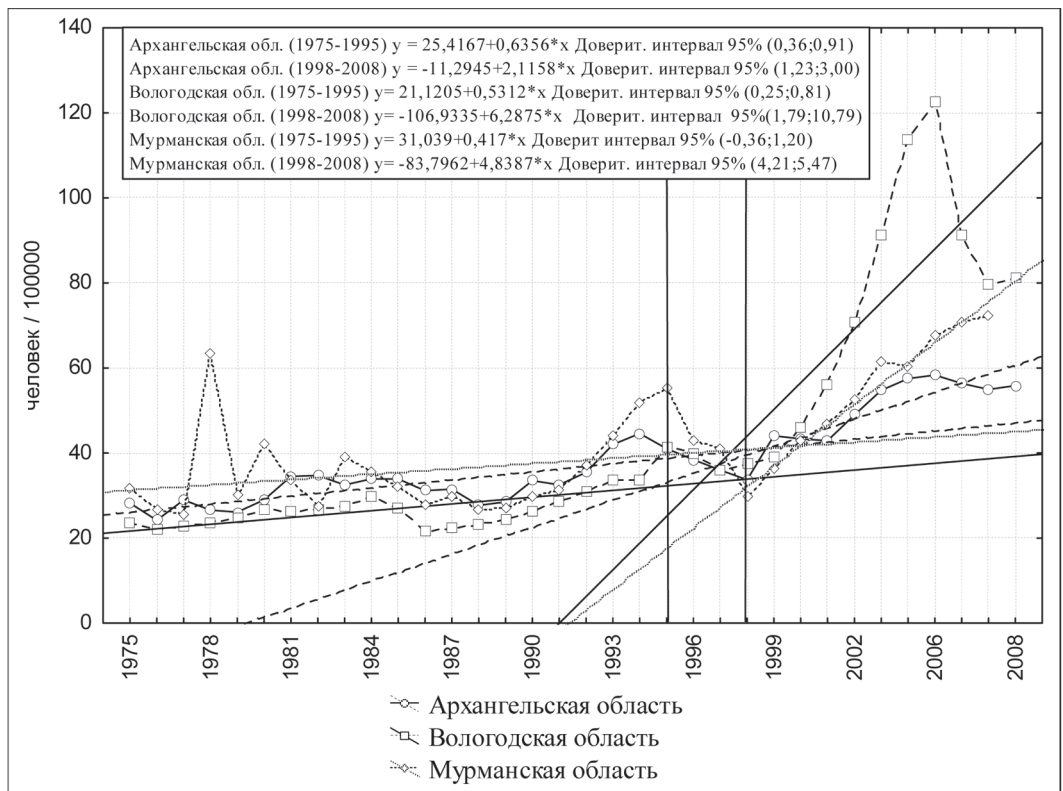


Рис. 1. Динамика смертности от заболеваний системы пищеварения в Архангельской, Вологодской, Мурманской областях, 1975-2008 гг. Стандартизованные коэффициенты смертности на 100000 населения.

от отравлений алкоголем в женской и мужской популяции.

Составленная для исследования база данных не содержала личных или иных данных, позволявших персонализировать отдельные случаи наблюдений. Исследование одобрено Этическим комитетом Северного государственного медицинского университета.

Результаты и обсуждение

Во всех регионах динамика смертности имела два крупных периода. Один – продолжался до середины 1990-х, когда смертность имела положительный, но достаточно пологий тренд и второй – с конца 1998 года, когда произошел ее резкий рост (рис. 1). Исключение составила Мурманская область (95% доверительный интервал коэффициента регрессии для 1975-1995 гг. -0,36; 1,20). В период между этими двумя крупными этапами, в 1995-1998 гг., наблюдалось некоторое снижение уровней смертности. В целом, прирост смертности населения в возрасте 15 лет и старше с 1975 года составил 99,7% в Архангельской, 239,4% в Вологодской и 129,3% в Мурманской областях, при этом столь значительное увеличение смертности в Вологодской области обеспечил ее скачек с 1999 по 2006 год. При более детальном рассмотрении отмечалось характерное для алкогольассоциированных процессов снижение показателей в период антиалкогольной кампании 1985-1987 гг., описанное при изучении других классов и причин смертности [16], хотя и не имевшее выраженного характера. Это обстоятельство позволяет предполагать алкогольную атрибутивность уровней смертности от заболеваний системы пищеварения в рассматриваемых регионах. Вплоть до середины 1990-х годов на территории Архангельской и Вологодской областей шло постепенное снижение соотношения мужской и женской смертности от заболеваний пищеварительной системы. В дальнейшем смертность среди мужской и женской популяции стабилизировалась на уровне 2:1 случаю. В отличие от этих регионов соотношение мужской и женской смертности в Мурманской области имело более стабильный харак-

тер и на протяжении всего изучаемого периода колебалось в районе 2:1. Эта стабильность, по-видимому, объясняется высоким уровнем урбанизации этого региона – более 90,0% населения проживает в городах, что может увеличивать уровень прижизненной и посмертной диагностики заболеваний [6].

Смертность от язвенной болезни желудка во всех регионах имела нестабильный тренд (рис. 2). При этом анализ графических данных показывает несхожесть динамики смертности от этой причины и индикатора уровня потребления алкоголя – смертности от отравлений алкоголем, что ставит под сомнение ее алкогольную атрибутивность. В период с 1975 года, во всех регионах соотношение мужской и женской смертности от язвенной болезни желудка постепенно сокращалось с 4-5 мужских смертей к 1 женской до 2 к 1. В целом, за весь период с 1975 по 2008 годы смертность от данной причины в Архангельской области с учетом изменения численности населения снизилась на 63,8%, в Вологодской – на 35,5% и Мурманской области возросла на 18,5%.

Во всех регионах на общепопуляционном уровне выявлялись значимые связи между индикатором уровня алкоголизации и общим уровнем смертности от заболеваний системы пищеварения. При этом установление преваляции значимых прямых связей индикатора алкогольной нагрузки и смертности в мужских группах населения (табл. 1). Необходимо отметить, что значительная часть выявленных взаимосвязей определялась на нулевых лагах, что может демонстрировать отсутствие запаздывания динамики смертности по отношению к изменению уровня алкоголизации. Исключение составили Архангельская (запаздывание динамики общей смертности на два года) и Мурманская области (запаздывание динамики на три года). Несмотря на уменьшение соотношения мужской и женской смертности, не выявлено значимых кросс-корреляционных связей между уровнями смертности от всех заболеваний системы пищеварения и смертности от отравлений алкоголем в женских популяциях, что может объясняться эффектом преваляции алкоголизации мужского населения, подтвержденным на примере других причин смертности [13].

Смертность от язвенной болезни желудка выявляла значимую связь с уровнем смертности от отравлений алкоголем, как на общепопуляционном уровне, так и отдельно среди мужчин и женщин Архангельской области. Известно, что потребление алкоголя является одним из факторов, способствующих летальным осложнениям язвенной болезни [9,14]. В связи с этим, более высокий уровень потребления алкоголя, отражающийся в уровнях прямой алкогольассоциированной смертности, в Архангельской области в сравнении с двумя дру-

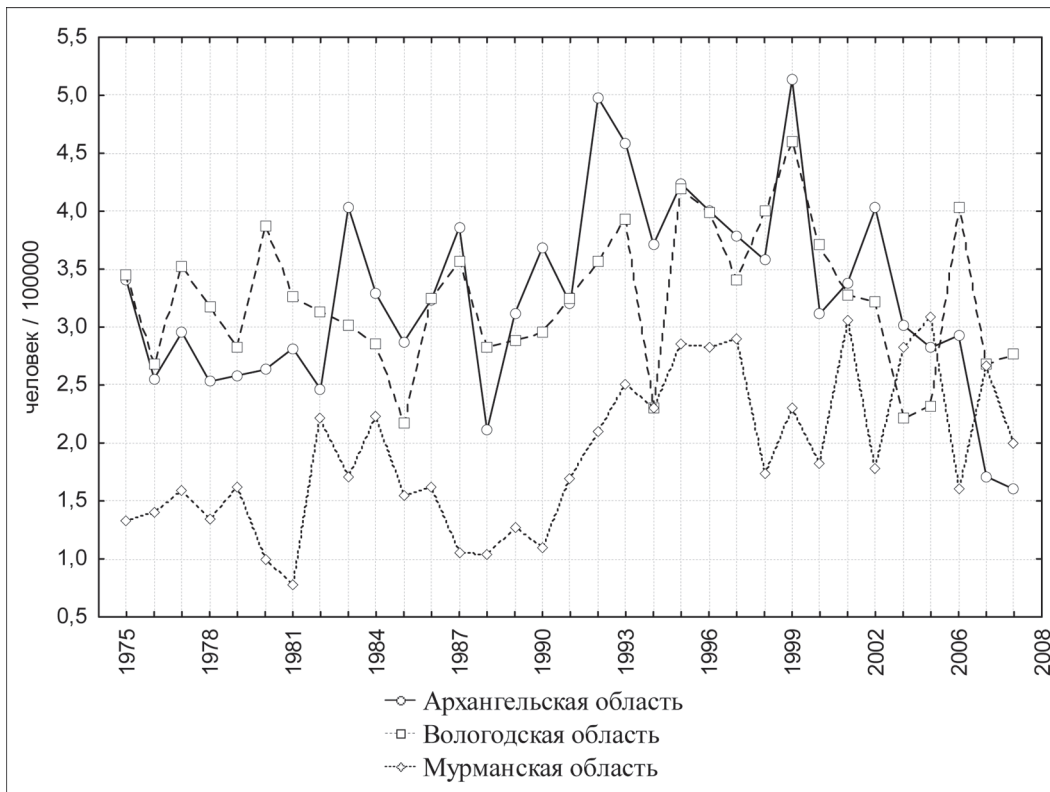


Рис. 2. Динамика смертности от язвенной болезни желудка в Архангельской, Вологодской, Мурманской областях, 1975-2008 гг. Человек на 100000 населения.

Смертность от заболеваний пищеварительной системы и смертность от отравлений алкоголем в Архангельской, Вологодской и Мурманской областях, 1975-2008 гг. г (лаг, стандартная ошибка)

Показатель	Смертность от отравлений алкоголем								
	Архангельская область			Вологодская область			Мурманская область		
	Все население	Мужчины	Женщины	Все население	Мужчины	Женщины	Все население	Мужчины	Женщины
Общая смертность от заболеваний пищеварительной системы, оба пола	0,445 (3;0,189)	-	-	0,428 (0;0,180)	-	-	0,433 (2;0,186)	-	-
Общая смертность от заболеваний пищеварительной системы, мужчины	0,419 (0;0,174)	0,363 (0;0,174)	-	0,692 (0;0,180)	0,631 (0;0,177)	-	-	0,450 (2;0,183)	-
Общая смертность от заболеваний пищеварительной системы, женщины	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Язва желудка, оба пола	0,471 (0;0,180)	-	-	-	-	-	-	-	-
Язва желудка, мужчины	0,409 (0;0,180)	0,378 (0;0,180)	-	-	-	-	-	-	-
Язва желудка, женщины	-	-	0,446 (0;0,180)	-	-	-	-	-	-

гими регионами [5], может быть причиной увеличения частоты этих осложнений в данном регионе. В тоже время, выявленная связь, продемонстрированная в рамках кросс-корреляционного анализа, отображает взаимосвязанность изучаемых демографических процессов в рамках однофакторного взаимодействия, без учета возможного влияния на смертность иных, не связанных с алкоголизацией, факторов и может быть нивелирована при их включении в анализ.

Таким образом, в ходе исследования выявлена алкогольассоциированная тенденция смертности от за-

болеваний системы пищеварения в Архангельской, Вологодской и Мурманской областях. В ходе кросс-корреляционного анализа «выбеленных» динамических серий смертности установлена значимая связь между показателями индикатора алкоголизации населения и общей смертности от заболеваний органов пищеварения на общепопуляционном уровне и в мужском населении. В Архангельской области выявлена взаимосвязь между динамическими показателями смертности от язвенной болезни желудка (для всего населения, мужчин и женщин) и индикатором алкоголизации населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокс Дж., Джеткинс Г.М. Анализ временных рядов, прогноз и управление. – М.: Мир, 1974. – 406 с.
2. Борисов В.А. Демография. – М.: NOTA BENE, 1999. – 272 с.
3. Методологические положения по статистике, выпуск 1, раздел Демографическая статистика // Федеральная служба государственной статистики Российской Федерации URL: http://www.gks.ru/BGD/free/B99_10/Main.htm (дата обращения: 25.10.2011).
4. Немцов А.В. В европейской части алкогольная смертность растет с юга на север, в азиатской - с запада на восток // Демоскоп Weekly. Электронная версия бюллетеня Население и общество. Центр демографии и экологии человека Института народнохозяйственного прогнозирования РАН. – 2006. – №263-264 // URL: <http://www.demoscope.ru/weekly/2006/0263/tema07.php> (дата обращения: 12.12.2011).
5. Немцов А.В., Шельгин К.В. Зависимые от алкоголя явления. Ситуация в Северо-Западном Федеральном округе // Наркология. – 2009. – №12. – С.44-52.
6. Шельгин К.В. Демографические процессы на Европейском Севере России на рубеже XX-XXI веков // Экология человека. – 2010. – №2. – С.54-61.
7. Hamilton J.D. Time Series Analysis. – Princeton: Princeton Univ Pr, 1994. – 792 с.
8. Health Statistics: Atlas on mortality in the European Union. Annex 1 – Standard European population, 2003 // Eurostat URL: <http://epp.eurostat.ec.europa.eu> (дата обращения: 25.11.2011).
9. Hearnshaw S.A., Logan R.F., Lowe D., et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit // Gut. – 2011. – Vol. 60(10). – P.1327-1335.
10. McKee M., Suzcs S., Sárváry A., et al. The composition of surrogate alcohols consumed in Russia // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2005. – Vol. 29(10). – P.1884-1888.
11. Murray L.J., Lane A.J., Harvey I.M., et al. Inverse relationship between alcohol consumption and active Helicobacter pylori infection: the Bristol Helicobacter project // Am J Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97(11). – P.2750-2755.
12. Pridemore W.A., Chamlin M.B. A time-series analysis of the impact of heavy drinking on homicide and suicide mortality in Russia, 1956-2002 // Addiction. – 2006. – Vol. 101(12). – P.1719-1729.
13. Ramstedt M. Alcohol and pancreatitis mortality in the population level: experiences from 14 western countries // Addiction. – 2004. – Vol. 99(10). – P.1255-1261.
14. Rodríguez-Hernández H., Rodríguez-Morán M., González J.L., et al. Risk factors associated with upper gastrointestinal bleeding and with mortality // Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc. – 2009. – Vol. 47(2). – P.179-184.
15. Shuckit M.A. Drug and alcohol abuse: a clinical guide to diagnosis and treatment. – New York, USA: Springer, 2006.
16. Stickley A., Leinsalu M., Andreev E., et al. Alcohol poisoning in Russia and the countries in the European part of the former Soviet Union, 1970-2002. // Eur. J. Public Health. – 2007. – Vol. 17(5). – P.444-449.

Информация об авторах: Шельгин Кирилл Валерьевич – к.м.н., доцент кафедры, 163000 Архангельск, просп. Троицкий 51, СГМУ, кафедра психиатрии и клинической психологии. Тел. (8182) 285766, e-mail: shellugin@yandex.ru

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© КОРЕЦКАЯ Н.М., БОЛЬШАКОВА И.А., ЧУШКИНА А.А. – 2012
УДК: 616-002.5-078.7:611.771:378.172:61

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОБЫ МАНТУ С 2 ТЕ ППД-Л И ДИАСКИНТЕСТА У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Наталья Михайловна Корецкая, Ирина Александровна Большакова, Анна Александровна Чушкина
(Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра туберкулеза с курсом ПО, зав. – д.м.н., проф. Н.М. Корецкая)

Резюме. Проведена сравнительная оценка результатов одновременной постановки пробы Манту (ПМ) с 2ТЕ ППД-Л и Диаскинтеста (ДТ) у 109 студентов 5 курса лечебного и педиатрического факультетов. Доля положительных результатов по ДТ в 5,6 раза ниже, чем по ПМ (соответственно 14,7% и 82,6%). Дана трактовка сочетания различных результатов ПМ и ДТ с учетом размеров папулы. Отрицательный результат по обоим пробам может явиться основанием для ревакцинации БЦЖ по эпидпоказаниям. Рекомендовано комплексное обследование, в том числе компьютерная томография органов грудной клетки, лицам с гиперергическим результатом ДТ, особенно в сочетании с таковым по ПМ; проведенное 3 студентам обследование выявило у одного из них активный туберкулез. Для повышения выявляемости туберкулеза у студентов медицинских ВУЗов необходима постановка ДТ.

Ключевые слова: туберкулез, выявление, проба Манту, Диаскинтест, студенты медицинских ВУЗов.

COMPARATIVE EVALUATION OF THE RESULTS OF MANTOUX TEST WITH 2 TE PPD-L AND DIASKINTEST IN MEDICAL UNIVERSITY STUDENTS

N.M. Koretskaya, I.A. Bolshakova, A.A. Chushkina
(Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F.Voino-Yasenyetsky)

Summary. The comparative evaluation of the results of the simultaneous putting of the Mantoux test (MT) with 2TE PPD-L and Diaskintest (DT) in 109 5-year students of medical and pediatric departments has been carried out. A part of positive results in DT was 5, 6 times lower than in the MT (respectively 14,7% and 82, 6%). The interpretation of combination of various results of MT and DT considering the size of papules is given. A negative result in the both tests may be the ground for BCG revaccination according to the epidemic indications. A comprehensive examination including computer tomography of the organs in the thorax is recommended for patients having hyperergic result especially in combination with the one on MT. Performed examination of 3 students revealed TB in the active stage in one of them. It's necessary to put DT to raise the detection rate of TB among medical students.

Key words: tuberculosis, detection, Mantoux test (MT), Diaskintest (DT), students of medical higher schools.

Несмотря на некоторую стабилизацию эпидситуации по туберкулезу, она продолжает оставаться напряженной особенно в Сибирском и Дальневосточном Федеральных округах [14,15]. Максимум регистрируемой заболеваемости в молодом, наиболее экономически активном возрасте, отражает эпидемиологическое неблагополучие по туберкулезу в России, указывает на сохранение высокого уровня распространения болезни в ближайшей перспективе и является прогностическим признаком ухудшения ситуации в будущем [14]. Неблагополучным остается и положение с туберкулезом у медицинских работников, сложившееся в период ухудшения эпидситуации. Достоверное увеличение инфицированности микобактериями туберкулеза (МБТ), туберкулиновой чувствительности, роста числа гиперергических реакций за годы обучения и преимущественное выявление заболевания на старших курсах доказывает, что студенты медицинских вузов являются самостоятельной группой повышенного риска заболевания туберкулезом [2,5]. В большинстве медицинских вузов сложилась стройная система мероприятий по выявлению туберкулеза: ежегодная диспансеризация, в обязательном порядке включающая проверочное флюорографическое обследование (ПФЛГО) органов грудной клетки, а также постановку пробы Манту (ПМ) с 2 туберкулиновыми единицами (ТЕ) пурифида протеина деривата Линникова (ППД-Л) во время прохождения цикла по фтизиопульмонологии [2,6].

В связи с тем, что высокая заболеваемость туберкулезом учащейся молодежи в перспективе может неблагоприятно отразиться на ее трудоспособности, повысить риск эндогенных рецидивов и развития хронических форм [6], вопросы выявления и специфической профилактики туберкулеза, ревакцинации БЦЖ студентам медицинских вузов являются актуальной проблемой [5]. Согласно приказу Минздрава РФ от 27.06.2001 г. №229 «О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических

прививок по эпидемиологическим показаниям» последняя ревакцинация БЦЖ осуществляется в 14-летнем возрасте, что отменило её проведение студентам медицинских вузов. Отмена ревакцинации лицам до 30-летнего возраста по эпидпоказаниям мотивировалась тем, что у 96% лиц 18 лет и старше с отрицательными реакциями на 2ТЕ туберкулина ППД-Л выявляются положительные реакции на более высокие дозы препарата, а это свидетельствует о наличии поствакцинальной или инфекционной аллергии, дифференциальная диагностика которых вызывала определенные трудности [7]. Последнее было связано с ограниченной специфичностью и эффективностью ПМ, не позволяющей различить инфекционную и поствакцинальную гиперчувствительность замедленного типа [1].

Именно это и послужило причиной разработки нового диагностического теста, созданного фармацевтической фирмой «Мастерклон». Новый диагностический препарат – Диаскинтест (ДТ) – рекомбинантный белок в стандартном разведении предназначен для постановки внутрикожной пробы с целью выявления туберкулезной инфекции; он содержит связанные между собой белки CFP10 и ESAT6, отсутствующие в вакцинном штамме БЦЖ [1]. Рекомбинантный аллерген туберкулезный ДТ эффективен для диагностики инфицирования вирулентными штаммами *M. tuberculosis*, не вызывает ответа у вакцинированных вакциной БЦЖ в отличие от туберкулина, является более чувствительным по сравнению с последним [1], реже по сравнению с ПМ, вызывает кожную реакцию гиперчувствительности замедленного типа у больных с нетуберкулезными заболеваниями и у здоровых лиц [8].

Преимуществом ДТ является и отсутствие неспецифической аллергии на его введение [4]. В этой связи он может применяться не только для дифференциальной диагностики инфекционной и поствакцинальной аллергии, но и для диагностики туберкулеза и оценки его активности, наблюдения

за эффективностью лечения в комплексе с другими методами [4,8]. При этом в оценке активности специфического процесса наиболее значимым является учет гиперергических реакций на ДТ [9]. Нельзя не отметить и то, что ДТ обладает высокой специфичностью, давая у здоровых лиц отрицательную реакцию, в то время как ПМ у большинства дает положительную [8].

На сегодняшний день в литературе имеются лишь единичные публикации, освещающие результаты постановки ДТ у здоровых лиц молодого возраста и, в частности, у студентов медицинских вузов [3,10,11,12]. Мы сочли актуальным проведение подобного исследования среди студентов КрасГМУ, обучающихся на цикле фтизиопульмонологии.

Цель исследования: провести сравнительный анализ результатов ПМ и ДТ, а также оценить возможность применения последнего для ранней диагностики туберкулеза и отбора лиц на ревакцинацию ВЦЖ среди студентов медицинского вуза.

Материалы и методы

Обследовано 109 студентов V курса лечебного и педиатрического факультетов в возрасте от 21 года до 30 лет (средний возраст составил $23,0 \pm 0,2$ года). От всех обследованных было получено информированное согласие на постановку проб. Одновременно проводились ПМ и ДТ на предплечьях разных рук: внутривенно вводилось 0,1 мл стандартизованного раствора туберкулина ППД-Л и 0,1 мл ДТ. Всем студентам в течение одного месяца до постановки проб проводилось ПФЛГО органов грудной клетки в рамках массового проверочного обследования учащихся и работающих в КрасГМУ. Патологии легких не было выявлено ни в одном случае. Оценка результатов ДТ и ПМ осуществлялась через 72 часа согласно инструкции по применению данных тестов в России.

Результаты фиксировали как положительные при наличии папулы 5-20 мм (при ПМ) или 5-14 мм (при пробе с ДТ). Если размер инфильтрата был соответственно 21 и 15 мм и более, а также при наличии везикуло-некротических реакций с лимфангитом или без него, независимо от размера папулы, реакцию на пробу считали гиперергической. Сомнительным результатом по ПМ и ДТ считали наличие папулы 2-4 мм либо гиперемии любого размера; отрицательным – при наличии только уколочной реакции.

Статистическая обработка результатов исследования проведена при помощи компьютерной программы SPSS Statistics 17.0. Для количественных величин вычислялось среднее значение и его стандартное отклонение; для относительных величин – критерий t Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По ПМ положительный результат наблюдался у 82,6% обследованных, при среднем размере папулы $12,9 \pm 0,3$ мм. Сомнительный результат зафиксирован у 3,6%; отрицательный – лишь у 13,8%. В одном случае наблюдалась гиперергическая реакция.

Реакция на ДТ оказалась положительной в 14,7%, при среднем размере папулы – $11,4 \pm 1,7$ мм. Следовательно, удельный вес положительных реакций по ДТ по нашим данным был в 5,6 раза ниже, чем по ПМ, а средние размеры папулы по двум тестам не имели достоверных различий ($p=0,151$). Полученные нами результаты резко отличаются от литературных: удельный вес положительных результатов по ДТ у студентов КрасГМУ выше такового у студентов Курского ГМУ в 7,4 раза [11] и в 2 раза выше, чем у студентов Российского государственного медицинского университета [12]. У 3-х студентов имела место гиперергическая реакция.

Для более углубленной трактовки результатов ПМ и ДТ мы разделили всех обследованных на 6 групп: 1 – в нее вошли 13 чел., имеющие положительные результаты по обоим пробам (11,9%); 2 – 57 чел. – с положительным результатом по ПМ и с отрицательным – по ДТ (52,3%); 3 – 4 чел. – с сомнительным результатом по ПМ и с отрицательным – по ДТ (3,7%); 4 – 3 чел. – с отрицательным результатом по ПМ и с положительным – по ДТ (2,8%); 5 – 20 чел. – с сомнительным результатом по ДТ и с положительным – по ПМ (18,3%); 6 –

12 чел. – с отрицательными результатами по обоим пробам (11,0%).

В 1 и 2 группах обследованных размер папулы по ПМ составил соответственно $14,3 \pm 0,8$ мм и $12,3 \pm 0,5$ мм и в 1 группе он был больше, чем во 2-й (различия статистически значимы; $p=0,043$). С учетом того, что во 2 группе, в отличие от 1-й, ДТ был отрицательным, мы пришли к заключению о наличии зависимости размера папулы по ПМ от характера результата по ДТ. В этом плане наши данные совпадают с таковыми, полученными Н.В. Ставицкой и Н.В. Молчановой (2011), согласно которым наибольший процент совпадения ответных реакций на туберкулин и ДТ имеет место при высокой чувствительности к туберкулину [13].

Особо следует отметить, что в 1 группе в одном случае имело место сочетание гиперергического результата по ПМ и по ДТ (соответственно 21 мм и 28 мм), что свидетельствовало о высокой активности туберкулезной инфекции [12]. В остальных двух случаях гиперергический результат ДТ (22 мм и 21 мм) в этой группе студентов сочетался с нормергическим по выраженности результатом ПМ (соответственно 12 и 16 мм).

С учетом того, что гиперергический результат ДТ является наиболее значимым в оценке активности специфического процесса [9,12], всем лицам, имевшим такой результат, было проведено комплексное обследование, включающее сбор анамнеза, клиничко-лабораторное и рентгено-томографическое исследование, в т.ч. компьютерную томографию органов грудной клетки. По результатам комплексного обследования в 1 случае был выявлен активный туберкулезный процесс, при этом ПФЛГО проводилось за месяц до постановки ДТ и не обнаружило никаких изменений в легких, что было подтверждено повторным чтением флюорограммы. Следовательно, выявляемость активного туберкулеза среди лиц, имеющих положительный результат по ДТ, составила 1,1% или 10,9 на 1000 обследованных, т.е. ДТ повышает эффективность диагностики туберкулеза среди студентов и позволяет выявить ограниченные формы специфического процесса. Как и другие физiatры [12], мы считаем необходимым выполнение клинического минимума для выявления туберкулеза с обязательным включением компьютерной томографии всем студентам с гиперергическим результатом ДТ.

Таким образом, сочетание положительных результатов ПМ и ДТ в 1 группе свидетельствует о наличии у студентов инфекционной аллергии, а ДТ у студентов можно использовать не только для выявления локальных форм туберкулеза, но и для установления наличия латентной туберкулезной инфекции. Особого внимания и динамического наблюдения у фтизиатров требуют студенты с гиперергическим результатом ДТ и сочетанием такового с гиперергической ПМ вплоть до назначения превентивного лечения.

Оценивая результаты проб во 2 группе студентов с учетом их возраста и размера папулы ($12,5 \pm 0,4$ мм), мы пришли к заключению, что положительный результат ПМ свидетельствует о наличии у них инфекционной аллергии. Не исключено, что у части из них положительная ПМ, возможно, связана с неспецифической аллергией, доказательством чего является отрицательный результат ДТ.

Наличие сомнительного результата ПМ при отрицательном результате ДТ (3 группа) можно расценить как следствие угасающей поствакцинальной аллергии.

Положительный результат ДТ при отрицательном результате ПМ (4 группа) свидетельствует не только о наличии инфицирования МБТ, но и об угасании поствакцинальной аллергии. Следует отметить, что размер папулы на введение ДТ в данной группе не имел статистически значимых различий с таковым в 1-й ($9,7 \pm 2,4$ мм и $11,8 \pm 2,1$; $p=0,535$).

Сомнительный результат ДТ при положительном по ПМ (5 группа) следует, по нашему мнению, расценивать как инфицирование МБТ, особенно с учетом среднего размера папулы по ПМ – $13,1 \pm 0,6$ мм.

Особый интерес, по нашему мнению, заслуживает 6 группа: наличие отрицательного результата обеих проб свидетельствует не только об отсутствии инфицирования МБТ, но и об отсутствии у студентов специфического иммунитета, а следовательно, они нуждаются в ревакцинации. В этой связи мы считаем, что применение ДТ у лиц молодого возраста позволяет отобрать среди них лиц, подлежащих ревакцинации,

и в первую очередь это касается медицинских работников и студентов медицинских вузов, которые в условиях напряженной эпидемиологической ситуации, имеющей место в Сибири, являются группой повышенного риска по инфицированию МБТ и развитию заболевания туберкулезом.

Таким образом, ДТ позволяет повысить выявляемость туберкулеза, а также диагностировать латентную туберкулезную инфекцию у студентов медицинского вуза. Включение компьютерной томографии органов грудной клетки в план обследования студентов с гиперергическим результатом по ДТ и, особенно в сочетании с таковым по ПМ, увеличивает

выявляемость туберкулеза и позволяет провести адекватную химиотерапию. При гиперергической реакции по ДТ даже в случае отсутствия изменений на компьютерной томограмме следует применять превентивную химиотерапию студентам медицинских вузов (особенно старших курсов), как группе повышенного риска ввиду возможного контакта с больными туберкулезом. Для отбора медицинских работников молодого возраста на ревакцинацию БЦЖ по эпидпоказаниям с целью дифференциальной диагностики инфекционной и поствакцинальной аллергии необходима одновременная постановка ПМ и ДТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочарова И.В., Демиков О.В., Демин А.В. и др. Доклинические испытания специфической активности и специфичности рекомбинантного диагностического препарата «Диаскинтест» // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №4. – С.68.
2. Вычужанина Е.Ю. Динамика инфицированности туберкулезом студентов лечебного факультета Кировской медицинской академии // Туберкулез сегодня: Материалы VII Российского съезда фтизиатров. – М., 2003. – С.10.
3. Зайцева Е.В., Мамина В.В. «Диаскинтест» у здоровых осужденных // Инновационные технологии в организации фтизиатрической и пульмонологической помощи населению: Научно-практическая конференция. – СПб., 2011. – С.93-94.
4. Киселев В.И., Барановский П.М., Рудых И.В. и др. Клинические исследования нового кожного теста «Диаскинтест» для диагностики туберкулеза // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – №2. – С.11-16.
5. Корецкая Н.М., Большакова И.А. Выявление и профилактика туберкулеза у студентов медицинского университета // Сибирское медицинское обозрение. – 2008. – №5. – С.70-72.
6. Кошечкин В.А., Иванова З.А., Буракова М.В., Мбенга М. Клинические формы туберкулеза у впервые выявленных больных туберкулезом студентов РУДН // Торакальная радиология: Силлабус международной конференции и школы для врачей / Под ред. И.Е. Тюрина. – СПб.: Человек и его здоровье, 2010. – С.213-214.
7. Леви Д.Т., Аксенова В.А., Александрова Н.В. Вопросы о вакцинации против туберкулеза в календаре прививок // 13 национальный конгресс по болезням органов дыхания. – СПб., 2003. – С.105.

8. Литвинов В.И., Шустер А.М., Слогоцкая Л.В. и др. Эффективность применения нового диагностического препарата Diaskintest у детей для выявления и диагностики туберкулеза // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – №4. – С.19-22.
9. Лямина Е.Л., Рогожина Н.А. Диаскинтест как маркер активности туберкулезного процесса у детей и подростков // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №5. – С.33-34.
10. Мишин В.Ю., Григорьев Ю.Г., Мишина А.В., Морозов И.А. Сравнительные данные пробы Манту 2 ТЕ ПП-Д и Диаскинтеста у лиц молодого возраста // XXI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – Уфа, 2011. – С. 217.
11. Рачина Н.В., Гольев С.С., Петрухина Л.Н. и др. Сравнительная оценка специфичности и чувствительности кожного теста «Диаскинтест» и пробы Манту // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №5. – С.132-133.
12. Севостьянова Т.А., Киселевич О.К., Юсубова А.Н., Богданова Е.В. Опыт применения нового кожного теста «Диаскинтест» у студентов медицинского ВУЗа // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №5. – С.154.
13. Ставицкая Н.В., Молчанова Н.В. Возможности нового скринингового метода на туберкулез в детской практике // 21-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – Уфа, 2011. – С.202-203.
14. Туберкулез в Российской Федерации 2010г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – М., 2011. – 280 с.
15. Филиппова Т.П., Васильева Л.С., Кочкин А.В. и др. Современные тенденции эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – №7. – С.13-16.

Информация об авторах: Корецкая Наталья Михайловна Доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой туберкулеза с курсом ПЮ, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, 8(391) 261-76-82 e-mail: kras-kaftuber@mail.ru;
Большакова Ирина Александровна – к.м.н., доцент, доцент кафедры туберкулеза с курсом ПЮ;
Чушкина Анна Александровна – ассистент кафедры туберкулеза с курсом ПЮ

© ОПАРИН А.Е. – 2012
УДК 614.777:628.11/3

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА УСЛОВИЙ ЦЕНТРАЛИЗОВАННОГО ВОДОСНАБЖЕНИЯ С ПОЗИЦИЙ РИСКА ЗДОРОВЬЮ

Алексей Евгеньевич Опарин

(Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, ректор – д.м.н., проф. О.Г. Хурцилава, кафедра общей и военной гигиены, зав. – д.м.н. Л.А. Аликбаева)

Резюме. Проведена комплексная оценка особенностей формирования интегрального качества питьевой воды и риска водного фактора для здоровья населения в условиях централизованного водоснабжения. Выявлено, что токсикологический риск питьевой воды г.Вологды и г.Череповца (канцерогенный и неканцерогенный) обусловлен мышьяком, токсичными металлами и галогеносодержащими соединениями. Опасность распространения инфекций с водным путем передачи в г.Вологде связана с уровнем микробного загрязнения воды в зонах водозабора и рекреации, в г.Череповце – с уровнем коммунального благоустройства территории.

Ключевые слова: питьевая вода, технология водоподготовки, неканцерогенный риск, канцерогенный риск, микробный риск, здоровье населения.

HYGIENIC EVALUATION OF THE CENTRALIZED WATER SUPPLY CONDITIONS FROM THE POSITION OF RISK FOR HEALTH

A.E. Oparin

Summary. Complex evaluation of the integral water quality and water factor risk features formation for the population health under the conditions of the centralized water supply was made. Vologda and Cherepovets drinking water toxicological risk (cancerogenic and noncancerogenic) was found to be due to arsenic, toxic metals and halogen-containing compounds. Danger of infection spreading through water in Vologda is associated with the water microbial contamination level in the areas of water inlets and recreation, and in Cherepovets – with the level of communal territory improvement.

Key words: drinking water, water treatment technology, noncancerogenic risk, cancerogenic risk, microbial risk, population health.

Рост заболеваемости населения, обусловленный водным фактором, антропогенное загрязнение источников водоснабжения, низкая степень санитарной надежности систем водоподготовки и разводящих водопроводных сетей делают актуальным гигиеническую оценку эффективности очистки воды на водопроводных станциях и выявление особенностей формирования ее качества в распределительной сети [11].

В настоящее время с учетом методов обработки питьевой воды, санитарно-технического состояния распределительных сетей, возможности рекультивации микроорганизмов в процессе транспортировки воды, изучены особенности формирования эпидемиологического риска здоровью [3,9]. Известны особенности трансформации химических веществ при обработке воды различными физико-химическими способами [5], возможность изменения химического состава воды и ее органолептических свойств в распределительной сети [14].

Однако водный фактор имеет свои особенности воздействия на здоровье человека, выявить которые можно только, учитывая одновременность поступления комплекса присутствующих в воде бактериальных, вирусных и химических компонентов, а также факторов, влияющих на их уровень в процессе обработки и доставки воды [10].

Цель работы: дать комплексную гигиеническую оценку условий централизованного водоснабжения и выявить факторы, определяющие риск питьевой воды для здоровья населения.

Материалы и методы

Объекты исследования – поверхностные водоисточники р.Шексна и р.Вологда в зонах питьевых водозаборов, системы очистки и транспортировки воды, питьевая вода, данные контролирующих служб по качеству питьевых вод г.Череповца и г.Вологды (15284 анализов) за период 2005-2010 гг. Гигиеническая оценка качества природных и питьевых вод проводилась с учетом требований действующих нормативно-методических документов [2,13]. Исследования выполнены в МУП «Водоканал» г.Череповца и г.Вологды с использованием методов атомно-абсорбционного (Hg, Pb,

Cr⁶⁺, Zn), фотометрического анализа (Fe; Al), газовой и газо-жидкостной хроматографии (г-ГХЦГ, ДДТ, 2,4Д) и хромато-масс-спектрометрии (хлороформ, трихлорэтилен, дихлорбромметан, хлордибромметан). Дана интегральная оценка качества питьевой воды по компонентам «благоприятность» (K₁=0,2); «безвредность» (K₂=0,3); «физиологическая полноценность» (K₃=0,3) и «безопасность» (K₄=0,2) [6].

В основных рецепторных точках рассчитаны средние дозовые концентрации веществ в питьевой воде, проведена идентификация их опасности, оценка экспозиции и риска здоровью населения. В качестве приемлемых величин неканцерогенного риска принята 1, канцерогенного риска – 1x10⁻⁵; риска рефлекторно-ольфакторных эффектов – 0,1 [1,7]. Уровень микробного риска оценивался как низкий при 0 ≤ R < 0,2; средний при 0,2 ≤ R < 0,4 и высокий при 0,4 ≤ R ≤ 1,0 [8].

Обработка результатов исследований включала: ретроспективный анализ, группировку по признакам, построение аналитических таблиц, метод расчета относительных (экстенсивных, интенсивных) и средних величин, корреляционный анализ. Оценка статистической значимости различий результатов проводилась по критерию Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 [4]. В качестве аналитических средств использовались программные продукты корпорации «Microsoft» Windows-2003, XP Professional с пакетами Excel-2003, Access-2003, Medstat, Risk.

Результаты и обсуждение

Источниками водоснабжения г.Вологды являются р.Вологда и оз.Кубенское; г.Череповца – р.Шексна. По своим гидрохимическим особенностям воды р.Вологды и р.Шексны относятся к гидрокарбонатно-кальциевым, маломинерализованы, мягкие, с повышенным содержанием железа, меди и цинка, богаты гумусовыми соединениями [12]. В зоне водозабора г.Вологды ощущается влияние сброса сточных вод целлюлозно-бумажного комбината г.Сокола, основным источником загрязнения р.Шексны является Череповецкий промышленный узел. Основными загрязнителями, харак-

Таблица 1

Санитарно-гигиеническая характеристика питьевой воды г.Вологды и г.Череповца (средние данные за 2005-2010гг.).

Группы показателей	г.Вологда			г.Череповец		
	р.Вологда	II Подъем	Распределительная сеть	р.Шексна	II Подъем	Распределительная сеть
Мутность, ЕМФ	6,30±2,13	0,91±0,17	2,47±0,05	3,19±0,52	0,46±0,03	0,66±0,11
Цветность, градусы	58,48±7,55	13,21±1,58	15,85±1,42	63,05±5,14	12,21±1,12	11,59±1,23
ПО, мг О ₂ /л	13,11±0,96	4,99±0,20	4,47±0,17	12,94±1,20	4,42±0,06	5,13±0,20
Аммиак, мг/л	0,32±0,02	0,19±0,02	0,48±0,09	0,47±0,05	0,22±0,05	0,42±0,36
Нитраты, мг/л	31,21±8,71	1,77±0,33	1,56±0,20	0,55±0,14	0,77±0,07	1,21±0,23
Алюминий, мг/л	0,11±0,05	0,25±0,02	0,26±0,03	0,04±0,02	0,39±0,01	0,32±0,02
Железо, мг/л	0,53±0,07	0,19±0,03	0,46±0,04	0,34±0,04	0,06±0,006	0,21±0,02
Фенолы (сумма летучих), мг/л	0,5x10 ⁻³ ±0,1x10 ⁻³	0,7x10 ⁻³ ±0,1x10 ⁻³	1,4x10 ⁻³ ±0,5x10 ⁻³	0,7x10 ⁻³ ±0,2x10 ⁻³	-	0±0,00
Свинец, мкг/л	7,6±2,9	0,7±0,2	5,5±1,6	8,2±1,4	-	9,8±0,7
Кобальт, мкг/л	13,5±3,4	-	44,4±14	4,6±0,5	-	5,0±0,5
Хром (Cr ⁶⁺), мкг/л	15,9±8,1	-	5,7±2,3	6,0±0,2	-	5,9±0,1
Мышьяк, мкг/л	3,2±1	5,8±0,8	5,0±0,1	4,2±1,4	-	5,2±0,2
Хлороформ, мкг/л	0,153±0,012	98,7±6,23	190,2±13,7	0,138±0,016	65,1±3,38	27,5±3,8
Сумма ГСС, мкг/л	7,853±0,32	115,1±5,21	280,0±9,65	0,238±0,03	65,1±3,38	37,2±2,17
ОКБ, КОЕ/100мл	5,6x10 ⁴ ±8,92x10 ³	0±0,00	4,54±1,29	142,96±37,82	0±0,00	0,25±0,13
ТКБ, КОЕ/100мл	5,5x10 ⁴ ±10,9x10 ³	0±0,00	5,45±1,33	71,26±6,39	0±0,00	0,10±0,05
Колифаги, БОЕ/100 мл	88,59±20,59	0±0,00	1,01±0,42	4,37±1,58	0±0,00	0±0,00
Антиген ВГА	22,34±7,39	0±0,00	22,48±7,28	7,58±2,11	0±0,00	0±0,00
Антиген ротавирусы	37,54±9,52	0±0,00	30,56±11,27	11,11±4,76	0±0,00	0±0,00
Энтеровирусы	3,85±1,05	0±0,00	2,28±0,60	0±0,00	0±0,00	0±0,00

терными для водоисточников, являются взвешенные вещества, фенолы, азот, аммиак, токсичные металлы, хлороформ, бактериальное загрязнение (табл. 1). Оба водоисточника отнесены к 3 классу санитарной надежности.

В г. Вологде набор очистных сооружений соответствует 2 классу водоисточника, включает традиционный блок фильтрации, коагуляции, отстойников и обеззараживание жидким хлором. Первичное хлорирование воды увеличивает содержание галогенсодержащих соединений (ГСС) за счет дополнительного образования бромформа, хлор- и дихлорбромметана. В г. Череповце технология водоподготовки дополнена установками ультрафиолетового обеззараживания (УФО), что позволяет на 40% снизить дозы хлора, улучшить эстетические показатели качества, уменьшить образование ГСС.

Водораспределительные системы г. Вологды и г. Череповца замкнутые, без тупиковых точек, до 95% составляют стальные и чугунные трубопроводы значительной степени изношенности, и только 2% представлены современными полиэтиленовыми конструкциями.

По данным интегральной оценки системы водоподготовки как в г. Вологде, так и в г. Череповце работает стабильно: улучшаются физические и органолептические свойства воды ($K_1 < 0,2$); не меняется ее минеральный состав ($K_3 < 0,3$); вода безвредна по химическому составу ($K_2 < 0,3$); безопасна в эпидемическом отношении ($K_4 < 0,2$).

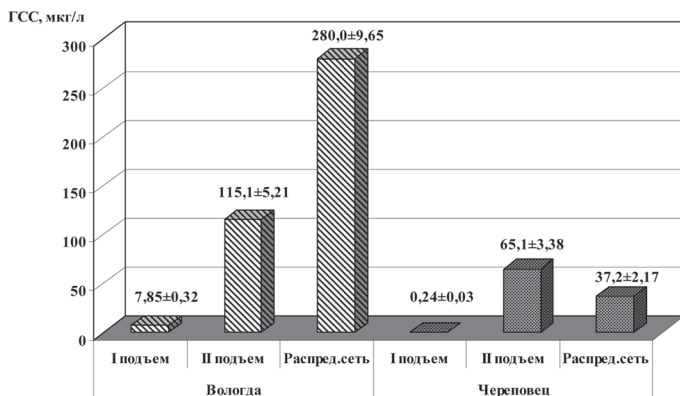


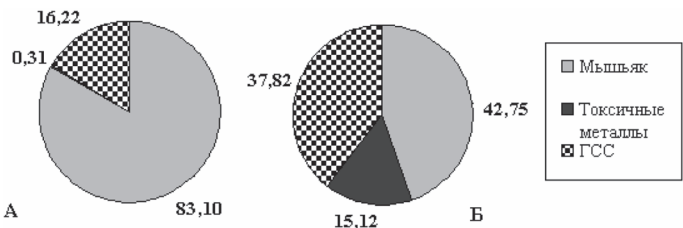
Рис. 1. Содержание ГСС в питьевой воде г. Вологды и г. Череповца (средние данные за период 2005-2010 гг.).

Существенно изменяется качество воды в распределительной сети как г. Вологды, так и г. Череповца. Ухудшаются органолептические свойства воды, в г. Вологде за счет увеличения цветности, мутности, содержания железа, цинка, нефтепродуктов и фенолов ($K_1 = 0,38$). В г. Череповце эти изменения обусловлены накоплением цинка, алюминия и ПАВ ($K_1 = 0,21$). В процессе транспорта питьевой воды увеличивается доля ГСС, токсичных металлов – Cr^{6+} , Co , Pb и пестицидов, что особенно выражено в г. Вологде (рис. 1). Каждый житель г. Вологды за сутки получает ГСС в 8 раз больше, чем жители Череповца. За 30 лет проживания в г. Вологде (период вероятностного появления дополнительных отдаленных эффектов среди населения) эта величина составляет – 86,4 мг/кг ГСС, а для жителей Череповца – 11,48 мг/кг ГСС.

Вода из распределительной сети г. Вологды в отдельные периоды опасна в эпидемическом отношении, что подтверждается наличием в ней общих колиформных бактерий, термотолерантных форм и колифагов, в отдельные периоды – вирусов гепатита А, энтеро- и ротавирусов (2005-2006 гг.). Процент неудовлетворительных проб по микробиологическим показателям в г. Вологде составляет от 3 до 13%.

Более достоверную информацию об особенностях формирования токсикологической опасности питьевой воды для населения дает оценка риска здоровью. Эта опасность как в процессе очистки питьевой воды, так и в распределительной сети, формируется преимущественно за счет соединений мышьяка, токсичных металлов (ТМ) и галогенсодержащих соединений (ГСС). На этапе идентификации опасности выделено 34

загрязнителя питьевой воды, 16 из которых являются канцерогенами (мышьяк, бериллий, кадмий, никель, свинец, хром, хлороформ, тетра- и трихлорэтилены, четыреххлористый углерод, дихлорэтан, бромформ, бенз(а)пирен, ДДТ, 2,4Д и линдан). Однако, вклад этих групп веществ в суммарный риск питьевой воды после обработки и подаваемой потребителю различен.



Обозначения: А – II подъем, Б – распределительная сеть.
Рис. 2. Структура канцерогенного риска (ICR) г. Вологда, %.

Наибольшее значение в формировании неканцерогенного риска (НҚ) для необработанной воды обоих городов имеют мышьяк, хром (6+) и железо, в очищенной воде – хлороформ и алюминий. В распределительной сети возрастает риск (НҚ) от ТМ и ГСС. В питьевой воде г. Вологды постоянно присутствуют токсичные металлы (свинец, кобальт, шестивалентный хром) и ГСС (трихлорэтилен, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, дихлорбромметан), что увеличивает уровень неканцерогенного риска в 3-4 раза. Неканцерогенный риск питьевой воды в г. Череповце также обусловлен ГСС, однако уровень его не превышает приемлемый. Оценка неканцерогенного риска выявила, что у населения г. Вологды при пероральном поступлении токсикантов с водой из сети хозяйственно-питьевого водоснабжения имеется опасность развития патологии со стороны центральной нервной системы (ЦНС) (НІ=2,4), почек (НІ=2,3), печени (НІ=2,1) и кожи (НІ=1,8). У населения г. Череповца, использующего воду из сети хозяйственно-питьевого водоснабжения, превышения приемлемых значений риска развития заболеваний органов и систем не выявлено (НІ≤1).

Суммарный канцерогенный риск питьевой воды в обоих городах также формируется наличием мышьяка, токсичных металлов (ТМ) и галогенсодержащих соединений (ГСС). Первое место по вкладу в общий канцерогенный риск в процессе водоподготовки и в распределительной сети занимает мышьяк (от 64%, I подъем г. Череповец, до 83,1%, II подъем г. Вологда). В распределительных сетях г. Вологды и г. Череповца возрастает риск здоровью, обусловленный токсичными металлами и ГСС, а вклад мышьяка уменьшается более, чем на 40% (рис. 2). В целом, вода питьевая характеризуется приемлемым уровнем канцерогенного риска у потребителей г. Череповца и неприемлемым в г. Вологде (рис. 3).

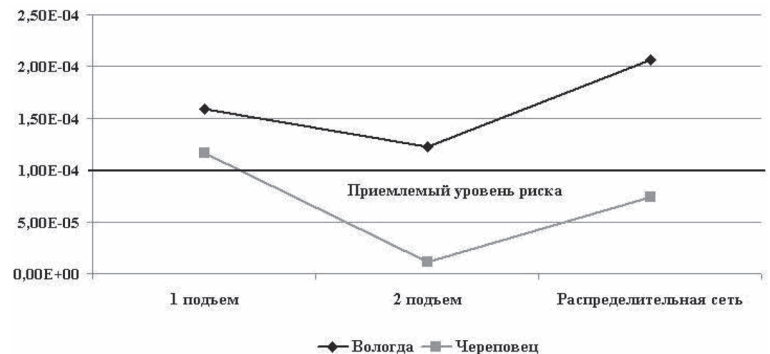


Рис. 3. Динамика канцерогенного риска (ICR) в процессе очистки и транспортировки питьевой воды.

Суммарный риск питьевой воды, рассчитанный с учетом возможных психоэмоциональных эффектов (органолептический риск) и вероятности возникновения неканцерогенных и канцерогенных последствий [7] статистически значимо выше в г. Вологде ($p < 0,05$) (рис. 4).

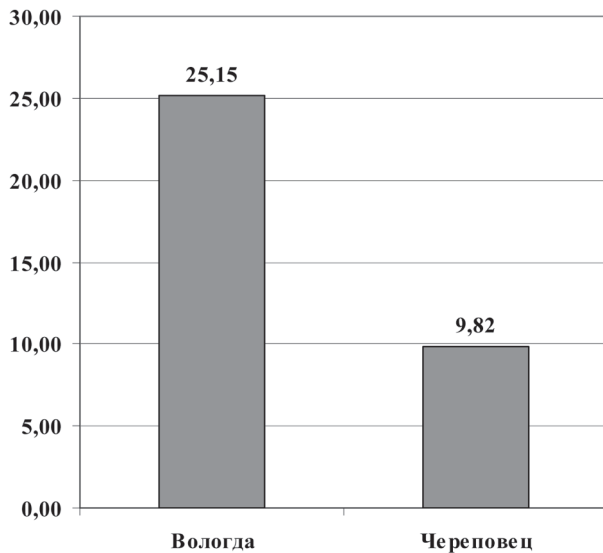


Рис. 4. Суммарный риск питьевой воды в распределительной сети г.Вологды и г.Череповца.

При оценке микробного риска учитывали основные социально-гигиенические факторы, определяющие его уровень: степень и характер микробного загрязнения питьевой воды, подаваемой населению, воды источников водоснабжения и зон рекреации, а также степень коммунального благоустройства городов [8]. По данным комплексного показателя уровень микробного риска за период 2005-2010 гг. в Вологде оценивался как средний ($R_k=0,24\pm 0,02$ ед.), в г.Череповце – как низкий ($R_k=0,07\pm 0,02$ ед.).

В г.Вологде основными факторами, формирующими микробный риск, являются уровень и характер микробного за-

грязнения воды р.Вологды в зонах водозабора и рекреации. Это подтверждает высокий процент проб воды с числом ОКБ, превышающий допустимый уровень (32,6% в зонах водозабора, 62,6% – зоны рекреации), а также наличие в зонах рекреации возбудителей холероподобных вибрионов (8,4% проб). Несоответствие технологии обработки питьевой воды 3 классу водоисточника усугубляет опасность распространения водных инфекций в г.Вологде. В г.Череповце уровень микробного риска питьевой воды существенно ниже и обусловлен, преимущественно, уровнем коммунального благоустройства территории.

Таким образом, риск питьевой воды для здоровья населения зависит от технологии водоподготовки, ее соответствия классу водоисточника и санитарно-технического состояния распределительных сетей. Типовые системы обработки питьевой воды не обеспечивают качества питьевой воды, соответствующего требованиям СанПиН 2.1.4.1074-01. Использование препаратов хлора и режима первичного хлорирования являются факторами, формирующими токсикологическую опасность, которая существенно возрастает в распределительной сети. Токсикологическая опасность питьевой воды как в г.Вологде, так и в г.Череповце, формируется за счет мышьяка, токсичных металлов (ТМ) и галогенсодержащих соединений (ГСС). Питьевая вода г.Вологды характеризуется неприемлемым уровнем как неканцерогенного ($HQ - 3,71$), так и канцерогенного ($ICR - 2,06 \times 10^{-4}$) риска у потребителей и приемлемым в г.Череповце ($HQ - 0,95$; $ICR - 7,38 \times 10^{-5}$). Сравнение индивидуальных рисков для здоровья, связанных с качеством питьевой воды двух городов, показало, что для взрослого населения г.Вологды наиболее высок риск патологии со стороны ЦНС ($HI=2,4$), почек ($HI=2,3$), печени ($HI=2,1$) и кожи ($HI=1,8$). Основными социально-гигиеническими факторами, определяющими уровень микробного риска питьевой воды в г.Вологде, являются уровень микробного загрязнения воды водоисточника в зонах водозабора и рекреации; в г.Череповце – уровнем коммунального благоустройства территории.

ЛИТЕРАТУРА

1. Р 2.1.10.1920-04 «Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду», утверждены Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г.Г. Онищенко 05.03.2004 г.
2. ГОСТ 51232-98 «Вода питьевая. Общие требования к организации и методам контроля».
3. Загайнова А.В., Рахманин Ю.А., Талаева Ю.Г. и др. Оценка микробного риска для установления зависимости между качеством воды и заболеваемостью населения кишечными инфекциями // Гигиена и санитария. – 2010. – № 3. – С.28-31.
4. Закс Л. Статистическое оценивание. – М., 1976. – 510 с.
5. Красовский Г.Н., Авалиани С.Л., Жолдакова З.И. и др. Система критериев комплексной оценки опасности химических веществ, загрязняющих окружающую среду // Гигиена и санитария. – 1992. – № 9-10. – С.15-17.
6. Методика эколого-гигиенической оценки интегрального качества воды и риска здоровью населения: Пособие для врачей. – СПб.: СПб ГМА им. И.И. Мечникова, 2002. – 18 с.
7. МР 2.1.4.0032-11 «Интегральная оценка питьевой воды централизованных систем водоснабжения по показателям химической безвредности», утверждены Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г.Г. Онищенко 31.07.2011 г.
8. МР 2.1.10.0031-11 «Комплексная оценка риска возникновения бактериальных кишечных инфекций, передаваемых водным путем», утверждены Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г.Г. Онищенко

31.07.2011 г.

9. Недачин А.Е., Артемова Т.З., Гипп Е.К. и др. Эпидемическая опасность водопользования при реактивации бактерий после обеззараживания // Гигиена и санитария. – 2010. – № 5. – С.16-21.
10. Новиков С.М., Шашина Т.А., Скворцова Н.С. Проблемы оценки риска для здоровья качества питьевой воды. Материалы научно-практической конференции: «Региональные проблемы качества воды и сохранения здоровья населения». – Липецк, 2009. – С.268-271.
11. Онищенко Г.Г. О состоянии и мерах по обеспечению безопасности хозяйственно-питьевого водоснабжения населения Российской Федерации // Гигиена и санитария. – 2010. – №3. – С.4-7.
12. Рахманин Ю.А., Штанников Е.В., Ильин И.Е. и др. Изучение опасности галогенизированных органических соединений, образующихся в процессе хлорирования питьевой воды // Гигиена и санитария. – 1985. – №3. – С.4-7.
13. СанПиН 2.1.4.1074-01 Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества. Утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 26 сентября 2001 г. N 24.
14. Секунда А.А., Игнатьева Л.П., Пройдакова О.А., Николаева Л.А. Сезонное формирование качества питьевой воды в системе водораспределения (на примере г.Иркутска) // Материалы Пленума научного совета по экологии человека и гигиены окружающей среды РАМН: «Методические проблемы изучения оценки и регламентирования физических факторов в гигиене окружающей среды». – М., 2008. – С.71-72.

Информация об авторе: Опарин Алексей Евгеньевич – аспирант, 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, e-mail: spbgmagiена@mail.ru).

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИКСОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА
В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ**Альвина Николаевна Емельянова, Людмила Борисовна Кижло
(Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Говорин)

Резюме. Забайкальский край является активным природным очагом иксодового клещевого боррелиоза. На материале 64 стационарных больных с верифицированным диагнозом иксодового клещевого боррелиоза выявлено, что заболевание в крае имеет ряд клинико-эпидемиологических особенностей. Характерным является ограниченность спектра клинических проявлений эритемной формы острого Лайм-боррелиоза, отсутствие безэритемных форм заболевания и микстинфицирования возбудителями клещевого энцефалита и клещевого боррелиоза, ограниченность поражений в I стадию болезни. С увеличением возраста имеется склонность к более выраженному проявлению клинических симптомов.

Ключевые слова: иксодовый клещевой боррелиоз, особенности, возраст, клинические формы.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGIC PARTICULARITIES OF TICK - BORNE BORRELIOSIS IN TRANSBAIKAL REGIONA.N. Emelyanova, L.B. Kizlo
(Chita State Medical Academy)

Summary. Transbaikal region is the active natural center of tick-borne borreliosis. Using the material of 64 in-patients with the verified diagnosis tick-borne borreliosis it has been revealed that the disease at the region has a number of clinical and epidemiological features. Limitation of a range of clinical manifestations of erythema form of acute Lyme borreliosis, lack of nonerythema forms of disease and mikst-infecting with causative agents of tick-borne encephalitis and tick-borne borreliosis, limitation of involvement at I stage of disease is characteristic. The disease at the region has a number of clinical and epidemiological features. With the increase of age there is a tendency to more expressed manifestation of clinical symptoms.

Key words: tick-borne borreliosis, features, age, clinical forms.

Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) (болезнь Лайма (БЛ)) – это инфекционное полисистемное трансмиссивное природно-очаговое заболевание, возбудителем которого является спирохета *Borrelia burgdorferi*, а переносчиком иксодовые клещи. Заболевание широко распространено по всей территории России, особенно в лесистых её регионах от Прибалтики до Дальнего Востока.

Особенностью течения боррелиозной инфекции является полиморфизм клинической симптоматики заболевания и частая хронизация процесса, приводящая к снижению качества жизни пациентов [7]. Заболевание имеет важное значение в патологии человека благодаря серьёзным поражениям опорно-двигательной, нервной, сердечно-сосудистой и других систем организма, при этом системные поражения регистрируются в различных возрастных группах и приводят к длительной утрате трудоспособности [4]. Болезнь Лайма с одинаковой частотой поражает мужчин и женщин [8].

Ландшафтно-географические особенности Забайкальского края и высокая численность клеща *Ixodes persulcatus* – основного переносчика боррелий способствует широкому распространению ИКБ в данном регионе. Забайкалье относится к числу активных природных очагов иксодового клещевого боррелиоза в Российской Федерации. Проблема боррелиозной инфекции в регионе в последние годы становится всё более актуальной. Однако до настоящего времени детальное изучение клинико-эпидемиологических особенностей заболевания в крае не проводилось. Вместе с тем уже доказано, что клинические проявления болезни Лайма зависят от циркулирующего в данной местности геновида возбудителя, и это может сказаться на региональных особенностях течения заболевания [3].

Целью работы является выяснение клинико-эпидемиологических закономерностей острого и хронического ИКБ в условиях активного природного очага в Забайкальском крае, определение особенностей течения заболевания среди различных возрастных групп населения.

Материалы и методы

Проанализировано течение боррелиозной инфекции у 64 больных, находившихся на стационарном лечении в период с 2002 по 2012 гг. в Краевой клинической инфекционной больнице (ККИБ) г. Чита. В зависимости от возраста больные были разделены на следующие группы: 15-25 лет, 26-35,

36-50, 51-65, 66-80. При диагностике ИКБ использовался традиционный клинико-эпидемиологический подход.

Все больные при госпитализации подписывали форму информированного согласия на использование их данных для научного анализа.

Лабораторная верификация диагноза осуществлялась в вирусологической лаборатории города. Использовалась классическая методика серологического исследования – иммуноферментный анализ (ИФА) с определением антител класса М и G к *Borrelia burgdorferi*, материал для исследования – парные сыворотки: 1-я забрана при поступлении больных в стационар, 2-я – через 14 дней пребывания. Всем больным проводилось динамическое электрокардиографическое исследование, общеклинические исследования, определение уровня АЛТ, АСТ.

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с использованием методов описательной статистики и расчёта относительных величин.

Результаты и обсуждения

Представленные данные говорят об актуальности передаваемых клещами трансмиссивных природно-очаговых инфекций на территории Забайкалья. По данным оперативного мониторинга в Забайкальском крае только в 2011 г. от укусов клещей пострадало 5 045 человек, это в 4 раза выше, чем в предыдущем 2010 г., в том числе детей – 2 095. В текущем 2012 г. первый случай нападения клеща был зафиксирован 16 марта, тогда как в 2011 г. эпидемический сезон начался 28 марта.

На протяжении последних десяти лет в Забайкальском крае постоянно регистрируется заболеваемость ИКБ.

По данным краевой инфекционной больницы г. Чита за анализируемый период максимальное количество госпитализированных больных приходится на 2011 г. (28,2%), с тенденцией к уменьшению числа пролеченных – в 2003 и 2006 гг. (15,6%), минимальным количеством – в период с 2008 по 2010 гг., когда ежегодно было госпитализировано по три человека, что составило от общего числа – 4,7%. В 2005 г. в стационар не поступил ни один пациент с диагнозом ИКБ. Рост и снижение числа заболевших в эти годы связано с особенностями климатического режима в регионе; так как от погодных условий (температуры воздуха, влажности) напрямую зависит активность иксодовых клещей. Известно, что клещ

начинает пробуждаться при среднесуточной температуре +3-5°, при температуре выше +15° он становится максимально активным. По данным Роспотребнадзора Забайкальского края увеличению количества пострадавших от укуса клещей, а также повышению заболеваемости Лайм-боррелиозом в 2011 г. способствовала выраженная активность членистоногих, связанная с наличием большого снежного покрова и тёплой зимой – с одной стороны, с наступлением ранней весны – с другой.

При анализе заболеваемости отмечается выраженная сезонность. Начало эпидемического сезона при боррелиозной инфекции в Забайкалье наступало с апреля и продолжалось по июль-месяцы. Максимальное количество заболевших приходится на июнь, что связано с повышением активности клещей в этот период с учётом климатических условий края.

При уточнении эпидемиологического анамнеза, большая часть больных указывали на факт присасывания клеща в разные сроки от начала клинических проявлений болезни (78,2%), остальные 22,8% – отрицали это. Однако во всех случаях в анамнезе указана связь заболевания с пребыванием в лесу или на дачном участке (87%), в «зелёной» зоне города (13%).

Заболевание ИКБ в Забайкальском крае регистрируется среди горожан трудоспособного возраста. Это согласуется с материалами авторов из других регионов России [1,6,11]. Наибольшая доля больных была представлена возрастной группой 36-50 лет (36%), средний возраст – 48 лет. Такое распределение определяется более частыми контактами населения активного возраста с природными очагами инфекции. Во все года в половой структуре больных несущественно преобладали лица мужского пола (52,7% против 41,3%), за исключением 2011 г., когда в 63,6% пациентов с ИКБ были представлены лицами женского пола. Преобладание мужчин прослеживается и в других вблизи расположенных регионах [7,10].

При анализе течения ИКБ выявлено, что в 96,9% случаев заболевание имело острое течение в лёгкой или среднетяжелой форме, и только в 3,1% – хроническое.

Особенностью клинического течения острой формы Лайм-боррелиоза в регионе является отсутствие безэритемных форм заболевания. Вероятно, их отсутствие объясняется трудностью диагностики без присутствия патогномичной симптоматики.

Спектр клинических проявлений эритемной формы острого боррелиоза не отличался многообразием. У находившихся под нашим наблюдением больных в преобладающем большинстве случаев (92,2%) заболевание начиналось остро с появления типичной мигрирующей кольцевидной эритемы на месте присасывания клеща. Эритема локализовалась преимущественно на туловище (84,4%), на нижних конечностях – в 12,5%, ещё реже на шее – 3,1% случаев. Размеры эритемы варьировали от 2 до 12 см в диаметре. Выявлена следующая закономерность: наибольшие размеры эритемы, более длительная продолжительность регистрации отмечалась в более старшей возрастной группе, что связано с возрастными особенностями клеточного иммунитета и морфологическими особенностями кожной эритемы, в основе которых лежат преимущественно процессы лимфогистиоцитарной инфильтрации кожи [2,4].

У 59,4% появление мигрирующей эритемы было сопряжено с интоксикационными проявлениями в виде повышения температуры тела до субфебрильных цифр от 1-2 до

3-4 дней, в 4,8% – до фебрильных продолжительностью на фоне терапии не более 2-3-х дней. Общезональные проявления регистрировались в виде умеренной головной боли у 24% больных, миалгий (в основном в мышцах плечевого пояса) – у 8,6%. В 95% случаев наблюдался регионарный лимфаденит. По данным ЭКГ в большинстве процентов случаев зафиксирована брадикардия.

Более позднее появление клинических симптомов от момента укуса клеща и их выраженность отмечались в возрастной группе 66-80 лет.

Следует отметить, что в отличие от данных других исследователей нами не зафиксировано на 1 стадии заболевания ни одного случая поражения нервной системы, гепатомегалии и повышения уровня АЛТ и АСТ, поражения суставов, атипичной эритемы, иридоциклита и ирита [5,9,11].

Кроме того, несмотря на то, что Забайкальский край отнесён к эндемичным территориям по клещевому энцефалиту, а краевой показатель заболеваемости по данной патологии ежегодно превышает среднероссийский, в наших исследованиях не зарегистрировано ни одного клинического случая микстинфицирования клещевым энцефалитом и ИКБ.

При раннем серологическом обследовании у 62 обследуемых больных с клещевой эритемой антитела к боррелиям обнаружены только в 69%.

Известно, что особенностью течения боррелиозной инфекции является частая хронизация патологического процесса, при которой раскрывается полиморфизм клинической симптоматики [7]. За анализируемый период времени с 2002 по 2012 гг. среди исследуемой группы нами выявлены два случая хронического течения заболевания, диагностированные в 2011 г.

3-я стадия заболевания имела место у 1 больного, имевшего укус клеща в анамнезе и не обратившегося своевременно за профилактикой и лечением острой формы ИКБ. Во втором случае хроническое течение имело место у больной с ранее своевременно не диагностированной на 1 стадии эритемной формы заболевания. Анамнестически определено, что в обоих случаях хронического Лайм-боррелиоза длительность рецидивирующего течения заболевания составила чуть более одного года. У наблюдаемых больных отмечалось сочетанное поражение суставов и периферической нервной системы. У обоих больных регистрировался артралгический вариант суставного синдрома. Изменения со стороны периферической нервной системы проявлялись вегетативными расстройствами, эмоциональной и метеочувствительностью. Типичное для хронического течения поражение сердечно-сосудистой системы не зафиксировано ни в одном случае. Вместе с тем сочетанное поражение суставов и периферической нервной системы сопровождалось незначительным увеличением печени и повышением уровня трансаминаз.

Таким образом, регистрируемый в Забайкальском крае ИКБ характеризуется: ростом числа больных, подвергшихся нападению клещей в черте города; высоким процентом серонегативных результатов, что, возможно, связано с региональными особенностями возбудителя и чувствительностью применяемых тест-систем; ограниченностью спектра клинических проявлений эритемной формы острого Лайм-боррелиоза, отсутствием безэритемных форм заболевания и микстинфицирования возбудителями клещевого энцефалита и клещевого боррелиоза, ограниченностью поражений в I стадию болезни; выявлением взаимосвязи между выраженностью клинических проявлений и возрастом больных.

ИКБ в активном природном очаге // Инфекционные болезни. – М., 2011. – Т. 9. №3. – С.41-45.

5. Гузницева Н.Г., Закиров И.Г., Сямина Ю.Н., Федчук Т.Н. Клинико-эпидемиологические особенности клещевого боррелиоза в Удмуртии // Сборник науч. трудов. Актуальные проблемы инфекционной и неинфекционной патологии. – Ростов-на-Дону, 2005. – С.59-61.

6. Заболеваемость и лабораторная диагностика клещевого боррелиоза: Информационный сборник статистических и аналитических материалов // МЗ РФ ФЦГСЭН. – 2003. – №9. – С.1-22.

7. Миноранская Н.С., Андропова Н.В., Миноранская Е.И. Особенности клинического течения иксодовых клещевых боррелиозов в Красноярском крае // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2008. – №7. – С.123-124.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алытова И.И., Коренберг Э.И., Воробьева Н.Н. Клинические проявления хронических форм иксодовых клещевых боррелиозов у жителей Пермской области // Журнал эпидемиологии и инфекционных болезней. – М., 2002. – №3. – С.25-28.
2. Ватутина Н.А. и др. Электронномикроскопические исследования биоптатов кожи у больных клещевым боррелиозом // Материалы научно-практической конференции «Клещевые боррелиозы». – Ижевск, 2002. – С.86-90.
3. Гордеев А.В., Ерохина Л.Г., Малашенкова В.Г., Аникина О.Л. Особенности и частота КБ у детей в Приморском крае // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – Хабаровск, 2002. – №2. – С.53-55.
4. Гузницева Н.Г., Закиров И.Г. Возрастные особенности

8. Муравкина Т.И., Иваново-Смоленская И.А., Кузнецов В.П. Динамика продукции интерферонов у детей и взрослых с нейроборрелиозом на фоне лечения препаратами цитокинов // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – Хабаровск, 2002. – №1. – С.55-57.

9. Притхинулина Ю.Г., Пегусов С.М., Саломахин Г.Г., Ананко И.А. Особенности течения Лайм-Боррелиоза в Воронежской области // Сборник науч. трудов «Актуальные

проблемы инфекционной и неинфекционной патологии». – Ростов-на-Дону, 2005. – С.144-145.

10. Симакова А.И. Иксодовый клещевой боррелиоз в Приморском крае // Pacific Medikal Journal. – 2005. – №1. – P.68-71.

11. Чернигор Л.И., Арбатская Е.В., Данчинова Г.А. и др. Лабораторно-клинические особенности клещевого боррелиоза в Прибайкалье // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – №3 (55). – С.187-190.

Информация об авторах: Емельянова Альвина Николаевна – доцент, к.м.н.; Кижло Людмила Борисовна – зав. кафедрой, к.м.н., доцент, 672000, г. Чита-центр, ул. Горького 39-А, e-mail: alvina1963@yandex.ru.

© БАГЛУШКИНА С.Ю., ТАРМАЕВА И.Ю. – 2012
УДК 616.12-008.331.1:613.27

ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Светлана Юрьевна Баглушкина, Инна Юрьевна Тармаева
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра гигиены труда и гигиены питания, зав. – д.м.н., проф. Е.П. Лемешевская)

Резюме. С помощью современных методов исследования изучен элементный состав волос, крови больных артериальной гипертензией. Показано, что у обследованных больных повышено содержание хлорида в сыворотке крови, бора в волосах, калия и свинца в волосах (только у мужчин), а также пониженное содержание в волосах кобальта (у мужчин) и цинка (у женщин). Описаны корреляционные взаимосвязи между антропометрическими параметрами и уровнем химических элементов в биологических образцах.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, минеральные элементы, дисбаланс.

THE PECULIARITIES OF ELEMENTARY STATUS OF THE PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSIA

S.Y. Baglushkina, I.Y. Tarmaeva
(Irkutsk State Medical University)

Summary. The element structure of hair and blood of patients with an arterial hypertension is studied by means modern methods of research. It is shown that the patients who were investigated have the increased content of chloride in serum of blood, boron in the hair, potassium and lead in the potassium and the increased content hair (only men), and also the lowered maintenance of cobalt in the hair (only men) and zinc (only women). Correlation interrelations between anthropometrical parameters and the level of chemical elements in the biological samples are described.

Key words: hypertension, mineral elements, disbalance.

Артериальная гипертензия (АГ) – это самое распространенное сердечно-сосудистое заболевание. Среди взрослого населения развитых стран распространённость АГ колеблется в пределах 15-20%, а у пожилых достигает 50%. В России по данным ВНОК (2010 г.) стандартизованная по возрасту распространённость АГ составила 42,9% у женщин и 36,6% – у мужчин [1]. По данным ряда авторов эффективность проводимой гипотензивной терапии в среднем составляет 23,2% и по сравнению с развитыми странами, эффективность лечения АГ в нашей стране в 2-3 раза меньше [3,8].

В настоящее время изданы новые редакции Российских (2010) и Европейских (2011) рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии, в которых представлены современные концепции о патогенезе, алгоритмы диагностики, лечения, профилактики, реабилитации больных АГ. Тем не менее, учитывая тот факт, что АГ – гетерогенное заболевание с довольно отчетливыми клинико-патогенетическими вариантами, ведущими специалистами подчеркивается необходимость дальнейшего изучения механизмов развития и формирования АГ, в частности, роли микроэлементов, особенно на начальных этапах.

В связи с этим в последние годы в медицине все большее внимание уделяется изучению микроэлементного статуса организма человека и разработке методов коррекции его нарушений при различных заболеваниях.

Изменения содержания химических элементов, обусловленные питанием, экологическими и географическими факторами или заболеваниями создают фон для последующего формирования определенной нозологической формы [2,5,6]. В связи с этим ряд ученых считают, что выявление нарушений обмена элементов при различной патологии, их медикаментозная коррекция должны стать концептуальным направлением современной медицины [6,7].

Целью работы изучить элементный состав крови, волос больных артериальной гипертензией.

Материалы и методы

В ходе выполнения работы были исследованы данные 55 больных с артериальной гипертензией, в том числе 40 женщин в возрасте 41-66 лет и 15 мужчин в возрасте 52-66 лет.

Было проведено определение содержания Al, As, B, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Hg, I, K, Li, Mg, Mn, Na, Ni, P, Pb, Se, Si, Sn, Sr, V, Zn методами атомной эмиссионной и масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой. Исследования выполнены в лаборатории АНО «Центр Биотической Медицины», аккредитованной в Федеральном агентстве по техническому регулированию и метрологии (аттестат аккредитации РОСС RU.0001.22ПЯ05) методами атомной эмиссионной спектрометрии с индукционно связанной аргоновой плазмой (АЭС-ИСП) и масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой (МС-ИСП) на приборах Optima 2000 DV и Elan 9000 (Perkin Elmer, США).

Планируемое исследование не противоречит принципам Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации по биомедицинским исследованиям, одобрено заседанием этического комитета ИГМУ.

Математическая обработка данных. Подготовку к обработке первичных данных и последующий статистический анализ производили с применением пакета программных приложений Microsoft Excel XP (Microsoft Corp., USA) и интегрированного пакета статистических программ STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc., USA). Для оценки соответствия признаков закону нормального распределения использовали критерий Шапиро-Уилка. Межгрупповое сравнение данных проводили с использованием критерия Манна-Уитни. При проведении

корреляционного анализа использовали метод ранговой корреляции по Спирмену. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Следует отметить, что данные по содержанию большинства химических элементов в волосах, а также по ряду других признаков, не удовлетворяют закону нормального распределения. Особенно это заметно в крупных выборках (объединенной группе и группе женщин), которые являются наиболее представительными. Статистическая обработка таких данных предполагает использование только методов непараметрической статистики, а при математическом описании таких признаков предпочтительнее в качестве значений центральной тенденции и рассеяния приводить медиану и межквартильный интервал. Использование среднего арифметического значения и стандартного (среднего квадратического) отклонения либо стандартной ошибки в этих случаях является не вполне правомерным [4].

Обращает на себя внимание тот факт, что средние и медианные значения содержания хлора в сыворотке крови находятся на верхней границе референтного диапазона, а у женщин – выходят за границы нормы. В волосах отмечаются также выходы средних и медианных значений по ряду элементов за пределы нормы. Так, у обоих полов существенно выше нормы содержание в волосах бора, у мужчин – также калия и свинца; кроме того, у мужчин ниже нормативных значений уровень кобальта, а у женщин – уровень цинка.

Таким образом, женщины по сравнению с мужчинами отличаются значимо более низким содержанием натрия в сыворотке крови. По содержанию других электролитов в сыворотке крови значимых различий не наблюдается. В волосах у женщин отмечается значимо более высокий уровень кальция, магния, хрома, кремния, стронция и ванадия. В то же время, в волосах у женщин наблюдается статистически более низкое содержание калия, алюминия, а также существенно более низкое содержание тяжелых металлов – кадмия и свинца.

Нами также проведена оценка корреляционных взаимосвязей между антропометрическими показателями, содержанием химических элементов в сыворотке крови и волосах обследованных пациентов различными параметрами (табл. 2).

Результаты свидетельствуют, что возраст больных статистически значимо положительно связан с уровнем кальция в крови и уровнем калия в волосах и отрицательно – с содержанием в волосах кобальта, железа и марганца. Рост отрицательно коррелирует с уровнем в волосах кальция, магния, стронция и кремния, и положительно связан с содержанием в волосах ртути. Сходные связи отмечаются и для веса тела: больные с более высокой массой тела также характеризуются относительно более низким содержанием в волосах кальция, магния, стронция и более высоким – ртути. Вместе с тем, у них отмечается и более высокое содержание в волосах калия, которое коррелирует с ростом только на уровне тенденции ($p<0,01$). Следует отметить, что статистически значимая положительная корреляция также наблюдается между содержанием калия в волосах и индексом массы тела. Среди параметров элементного состава биологических образцов

Данные описательной статистики по выборке, объединяющей мужчин и женщин

Признак	Min	Max	Me (q25 - q75)	M ± SD	M ± m	H
Возраст (лет)	41	66	56 (50 - 63)	55,5 ± 8,3	55,5 ± 1,7	+
Рост (см)	152	176	164 (156 - 166)	162,9 ± 7,1	162,9 ± 1,4	+
Масса тела (кг)	62	120	78 (72 - 92)	82,8 ± 15,6	82,8 ± 3,1	+
ИМТ	25,4	40,6	30,1 (28,1 - 33,8)	31,1 ± 4,4	31,1 ± 0,9	+
K (ммоль/л)	3,1	4,9	4,1 (3,6 - 4,4)	4,0 ± 0,5	4,0 ± 0,1	+
Na (ммоль/л)	136	150	140 (138 - 144)	141 ± 4	141 ± 1	-
Ca (ммоль/л)	1,92	2,7	2,32 (2,13 - 2,47)	2,32 ± 0,23	2,32 ± 0,05	+
Mg (ммоль/л)	0,48	1,39	0,96 (0,87 - 1,11)	0,95 ± 0,21	0,95 ± 0,04	+
Cl (ммоль/л)	84,3	137,1	109,8 (98,7 - 120)	109,4 ± 14	109,4 ± 2,8	+
P (ммоль/л)	0,57	2,04	1,19 (0,96 - 1,46)	1,24 ± 0,4	1,24 ± 0,08	+
Fe (мкмоль/л)	4,1	32,2	17,1 (15,3 - 24,7)	18,9 ± 7,5	18,9 ± 1,5	+
Al (мг/кг)	1,84	21,8	4,72 (4,01 - 5,58)	5,60 ± 4,01	5,60 ± 0,80	-
As (мг/кг)	<0,042	0,21	<0,042 (<0,042 - 0,07)	0,053 ± 0,046	0,053 ± 0,009	-
B (мг/кг)	0,98	72,89	8,42 (2,07 - 20,86)	16,34 ± 20,86	16,34 ± 4,17	-
Ca (мг/кг)	161	5036	991 (363 - 2048)	1582 ± 1560	1582 ± 312	-
Cd (мг/кг)	<0,0012	0,610	<0,0012 (0,006 - 0,04)	0,049 ± 0,122	0,049 ± 0,024	-
Co (мг/кг)	0,004	0,380	0,010 (0,008 - 0,01)	0,032 ± 0,077	0,032 ± 0,015	-
Cr (мг/кг)	0,34	1,58	0,79 (0,61 - 1,06)	0,84 ± 0,34	0,84 ± 0,07	+
Cu (мг/кг)	8,3	50,5	11,6 (10,1 - 14,9)	14,1 ± 8,3	14,1 ± 1,7	-
Fe (мг/кг)	8,7	51,5	23,2 (17 - 31)	24,5 ± 10,7	24,5 ± 2,1	+
Hg (мг/кг)	0,06	1,45	0,3 (0,2 - 0,49)	0,38 ± 0,28	0,38 ± 0,06	-
I (мг/кг)	<0,3	19,45	0,51 (<0,3 - 0,63)	1,26 ± 3,8	1,26 ± 0,76	-
K (мг/кг)	4,6	605	88,3 (25,4 - 277)	176,7 ± 196,4	176,7 ± 39,3	-
Li (мг/кг)	<0,012	0,08	<0,012 (<0,012 - 0,02)	0,018 ± 0,022	0,018 ± 0,004	-
Mg (мг/кг)	13,6	603	96,8 (45,5 - 216)	167 ± 168,4	167 ± 33,7	-
Mn (мг/кг)	0,17	10,24	0,65 (0,47 - 1,53)	1,57 ± 2,28	1,57 ± 0,46	-
Na (мг/кг)	12	3192	266 (108 - 555)	553 ± 781	553 ± 156	-
Ni (мг/кг)	0,06	1,55	0,17 (0,13 - 0,28)	0,29 ± 0,31	0,29 ± 0,06	-
P (мг/кг)	130	208	160 (147 - 185)	165 ± 24	165 ± 5	+
Pb (мг/кг)	0,03	7,8	0,25 (0,1 - 0,55)	1,00 ± 1,87	1,00 ± 0,37	-
Se (мг/кг)	<0,099	1,1	0,47 (0,25 - 0,51)	0,46 ± 0,25	0,46 ± 0,05	-
Si (мг/кг)	9,1	69,1	29 (18,1 - 47,5)	34,1 ± 18,9	34,1 ± 3,8	+
Sn (мг/кг)	0,03	18,35	0,15 (0,09 - 0,3)	1,16 ± 3,67	1,16 ± 0,73	-
Sr (мг/кг)	0,64	27,05	4,37 (1,33 - 13,62)	8,28 ± 8,71	8,28 ± 1,74	-
V (мг/кг)	0,09	0,33	0,15 (0,14 - 0,22)	0,18 ± 0,07	0,18 ± 0,01	-
Zn (мг/кг)	50	293	161 (120 - 194)	164 ± 62	164 ± 12	+

Примечание: H – соответствие признаку закону нормального распределения; M – среднее значение; m – стандартная ошибка среднего; Max – максимальное значение в выборке; Me – медиана; Min – минимальное значение в выборке; q25 – нижний квартиль (25-й перцентиль); q75 – верхний квартиль (75-й перцентиль); SD – стандартное отклонение; Me – медиана; q25 – нижний квартиль; q75 – верхний квартиль; ИМТ – индекс массы тела (индекс Кеттле).

статистически значимых корреляций практически не наблюдается. Отмечается лишь положительная связь между уровнем калия в крови и лития в волосах, а также между уровнем натрия в крови и мышьяка в волосах.

Таким образом, в целом в исследованной выборке у больных наблюдается повышенное содержание хлорида в сыворотке крови, бора в волосах, калия и свинца в волосах (только у мужчин), а также пониженное содержание в волосах кобальта (у мужчин) и цинка (у женщин). У обследованных женщин по сравнению с мужчинами наблюдается статистически значимо более низкое содержание натрия в сыворотке крови, калия, алюминия, кадмия и свинца в волосах, а также статистически значимо более высокое содержание в волосах кальция, магния, хрома, кремния, стронция и ванадия. Наиболее выраженные корреляционные связи отмечаются между антропометрическими параметрами и уровнем химических элементов в биологических образцах. В первую очередь это касается макроэлементов (калий, кальций, магний), в меньшей степени – микроэлементов (кобальт, железо, марганец, кремний, ртуть). Взаимосвязи между содержанием химических элементов в крови и волосах выражены слабо, что свидетельствует об относительной скомпенсированности минерального обмена в организме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. Четвертый пересмотр. ВНОК // Системные гипертензии. – 2010. – №3. – С.5-26.

2. Мусаева Э.А. Элементный статус больных артериальной гипертензией и возможности коррекции его нарушений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007 – 27 с.

3. Оганов Р.Г., Калинина А.М. Управление качеством про-

Таблица 2

Результаты расчета корреляции между антропометрическими показателями, содержанием химических элементов в сыворотке крови и волосах обследованных больных

Параметр 1	Параметр 2	Spearman R	Статистическая значимость (p)*
Возраст	Ca_кровь	0,47	0,018
Возраст	Co_волосы	-0,45	0,024
Возраст	Fe_волосы	-0,51	0,01
Возраст	K_волосы	0,41	0,041
Возраст	Mn_волосы	-0,53	0,006
Рост	Ca_волосы	-0,56	0,003
Рост	Hg_волосы	0,52	0,008
Рост	K_волосы	0,34	0,092
Рост	Mg_волосы	-0,59	0,002
Рост	Si_волосы	-0,51	0,009
Рост	Sr_волосы	-0,61	0,001
Масса тела	Ca_волосы	-0,5	0,011
Масса тела	Hg_волосы	0,44	0,027
Масса тела	Mg_волосы	-0,51	0,008
Масса тела	Sr_волосы	-0,52	0,008
ИМТ	K_волосы	0,44	0,028
K_кровь	Li_волосы	0,46	0,022
Na_кровь	As_волосы	0,45	0,024

Примечание: * – приведены только статистически значимые корреляции.

филактики основных хронических неинфекционных заболеваний в первичном звене здравоохранения // Профилактика неинфекционных заболеваний. – 2003. – №2. – С.3-8.

4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2003. – 312 с.

5. Саракаева А.З. Макро- и микроэлементозы, дисфункция эндотелия и их взаимосвязи у больных артериальной гипертензией в условиях высокогорья: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Нальчик, 2007– 22 с.

6. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. – М.: ОНИКС 21 век: Мирр, 2004. – 271 с.

7. Скальный А.В. Микроэлементы: бодрость, здоровье, долголетие – М.: Эксмо, 2010. – 288 с.

8. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // Российский кардиологический журнал. – 2006. – №4. – С.45-50.

Информация об авторах: Баглушкина Светлана Юрьевна – аспирант, e-mail: s.baglushkina@mail.ru;
Тармаева Инна Юрьевна – профессор кафедры, д.м.н., 664003, Иркутск, Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра гигиены труда и гигиены питания, тел. (3952) 243609; e-mail: t38_69@mail.ru

© МАЛОВ С.И., МАЛОВ И.В., ДАГВАДОРЖ Я., БАТАРХУ О., ОРЛОВА Л.С., ЗАМАТКИНА Л.Ф., АИТОВ К.А., САВИЛОВ Е.Д., ПРОКОПЬЕВА Т.Д., УШАКОВ И.В., МЕДВЕДЕВА Т.В. – 2012
УДК 616.36-002-036.2(571.53)

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИИ В ПРИБАЙКАЛЬЕ И МОНГОЛИИ

Сергей Игоревич Малов¹, Игорь Владимирович Малов¹, Яагаанбуянт Дагвадорж², Оидов Батарху²,
Лариса Сергеевна Орлова¹, Любовь Францовна Заматкина³, Курбан Аитович Аитов¹,
Евгений Дмитриевич Савилов³, Тамара Дмитриевна Прокопьева¹,
Игорь Васильевич Ушаков⁴, Татьяна Васильевна Медведева⁴

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов; ²Университет медицинских наук, Улан-Батор, Монголия, ректор – Ц. Лхагвасурэн; ³Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах; ⁴Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр, гл. врач – к.м.н. И.В. Ушаков)

Резюме. На основании изучения распространенности хронической HCV-инфекции и гепатоцеллюлярной карциномы, а также структуры циркулирующих генотипов вируса, описаны особенности эпидемического процесса в Монголии и на смежной территории азиатской части Сибири. В отличие от Прибайкалья в Монголии выявлен высокий уровень заболеваемости HCV-инфекции, с преобладанием лиц зрелого и пожилого возраста. Основную группу риска составляют лица с наличием медицинских манипуляций в анамнезе. В Монголии выявлено доминирование 1 генотипа вируса на фоне минимального распространения в популяции инъекционной наркомании. Уровень заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномой отражает степень инфицированности населения гепатотропными вирусами и наличие других факторов риска.

Ключевые слова: генотипы, гепатоцеллюлярная карцинома, Монголия, Прибайкалье, хроническая HCV-инфекция.

EPIDEMIOLOGY OF CHRONIC HCV-INFECTION IN BAIKAL REGION AND MONGOLIA

S.I. Malov¹, I.V. Malov¹, Y. Dagvadorg², O. Batarhu², L.S. Orlova¹, L.F. Zamatkina³, K.A. Aitov¹,
E.D. Savilov³, T.D. Prokopjeva¹, I.V. Ushakov⁴, T.V. Medvedeva⁴
(¹Irkutsk State Medical University, ²Ulaanbaatar Medical University, ³Irkutsk State Medical Academy of Postgraduated education, ⁴Irkutsk Clinical Diagnostic Center)

Summary. Based on the prevalence of chronic HCV-infection, HCV genotypes and hepatocellular carcinoma, features epidemic situation in Mongolia and Asian part of Siberia were described. Chronic hepatitis C in Mongolia is characterized the high level of morbidity, prevalence in the persons older 50 years and absolute domination of the 1 genotype. In Irkutsk region and Buryatia the population is infected in three times less, the structure of the genotypes is the same as in the most regions of Siberia and the rest parts of Russia. The prevalence of HCC in Mongolia is corresponded to the level of other South-East Asia country and Japan, but in Asian part of the Russia is not exceed the average rate in Russia.

Key words: chronic HCV-infection, genotypes, hepatocellular carcinoma, Mongolia, Siberia.

Вирус гепатита С (HCV) является одной из ведущих причин хронического гепатита, исходом которого являются

цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). HCV-инфекция регистрируется повсеместно, однако частота выявления лиц с наличием антител к HCV (анти-HCV) в крови значительно варьирует в различных регионах мира [4,8,11].

Территория Иркутской области, Республики Бурятия и Монголии относится к региону северной Азии, который характеризуется большой площадью и низкой плотностью населения [5]. Вследствие огромной территории азиатской части Сибири имеются климатические и географические особенности в различных её районах. Территории Иркутской области и Республики Бурятия (Прибайкалье) занимают площадь 1120 тыс. км². Число граждан, проживающих на территории Прибайкалья, в разные годы варьировало. В целом в настоящее время имеется тенденция к снижению численности населения до 3,3 млн. человек по данным переписи населения 2010 года.

Монголия находится в Северной Азии, имеет площадь более 1570 тыс. км² и население в 2,75 млн. в 2010 году, при этом плотность населения составляет всего 1,7 человека на квадратный километр и является один из самых низких в мире [10]. Почти половина всего населения живет в городах, а 20% до сих пор ведет кочевой образ жизни. Таким образом, изучаемые территории сопоставимы по климатогеографическим и демографическим показателям, что позволяет провести сравнительное исследование эпидемиологии HCV-инфекции с акцентом на медико-социальные факторы.

В отличие от России в Монголии не ведется обязательная государственная регистрация заболеваемости хроническими вирусными гепатитами, в том числе и гепатитом С. Для оценки эпидемической ситуации проводятся выборочные обследования отдельных контингентов, например доноров крови. Согласно данным литературы выявляемость анти-HCV варьирует от 11 до 48% населения по данным разных авторов [7,13,14].

Распространенность генотипов HCV в мире различна и достаточно хорошо изучена на территории России [4,6,11]. В отличие от этого, анализ литературы выявил незначительное количество публикаций о структуре циркулирующих генотипов вируса на территории Монголии [11,13].

Крайне негативным следствием неблагоприятной ситуации по парентеральным гепатитам является увеличение количества больных с гепатоцеллюлярной карциномой. С учетом внедрения массовой вакцинации против гепатита В, на первый план выходит ГЦК обусловленная HCV-инфекцией [2,12].

Целью нашей работы было изучение эпидемиологических особенностей хронической HCV-инфекции и структуры циркулирующих генотипов вируса в Прибайкалье и Монголии.

Материалы и методы

Работа проводилась с 2007 по 2011 год на территории Иркутской области, Республики Бурятия и Монголии. Для расчета частоты выявления анти-HCV были использованы данные Иркутской областной станции переливания крови, включая 83384 сывороток крови практически здоровых лиц и доноров крови. Популяционные исследования в Монголии проводились на основании анализа 2456 сывороток крови лиц, проживающих в 12 аймаках и городе Улан-Баторе.

Частота выявления HCV РНК и генотипов вируса у серопозитивных лиц анализировались по данным Иркутского областного диагностического центра, Центра молекулярной диагностики г. Иркутска, Гепатологического центра Бурятского филиала НЦ ПЗСРЧ СО РАМН и Национального центра по изучению инфекционных заболеваний Монголии.

При сравнительном анализе вероятных путей передачи гепатита С использовался метод анкетирования у 392 больных HCV-инфекцией в Монголии и у 210 – в Прибайкалье.

Для оценки частоты встречаемости ГЦК были использованы данные Иркутского областного онкологического диспансера и Департамента здравоохранения исполнительного агентства Правительства Монголии.

Статистическую обработку полученных данных проводили путем расчета средних величин (М) и стандартного откло-

нения (SD). Статистическая обработка выполнялась и использованием парного критерия Стьюдента. Различия средних величин признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В популяции жителей Монголии частота выявления антител к вирусу гепатита С составила 12,6% против 4,4% жителей Прибайкалья ($p < 0,001$).

При анализе по возрастным группам было выявлено, что на территории Прибайкалья среди инфицированных преобладают лица в возрасте 16-39 лет, в то время как в Монголии пик заболеваемости приходится на людей старше 50 лет. При этом практически каждый второй житель Монголии старшей возрастной группы имеет антитела к вирусу гепатита С (рис. 1).

Частота репликативной фазы HCV-инфекции у жителей

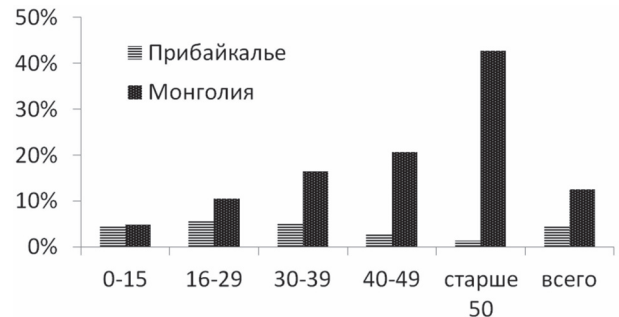


Рис. 1. Частота выявления анти-HCV у жителей Прибайкалья и Монголии в различных возрастных группах.

Монголии и Сибири была примерно одинакова и составила от общего количества серопозитивных лиц 69,6% и 69,1% соответственно. Как видно из рисунка 2, в Монголии выявлено доминирование 1 генотипа вируса. При этом удельный вес других генотипов был значительно меньше. Так, на 3 и 2 генотипы приходилось 8,5% в Монголии и 29% в Прибайкалье (рис. 2).

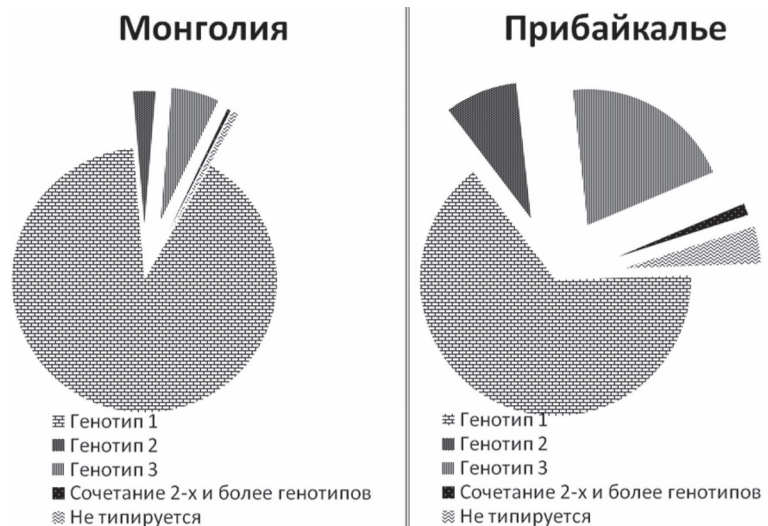


Рис. 2. Удельный вес циркулирующих генотипов HCV на территории Прибайкалья и Монголии.

На обеих территориях выявлены единичные пациенты с сочетанием двух и более генотипов, а также с нетипифицируемым генотипом вируса.

Известно, что HBV и HCV-инфекция играют решающую роль в индукции онкогенеза при ГЦК. В связи с этим были изучены показатели заболеваемости ГЦК за последние 10 лет (2000-2010 гг.) в сравниваемых регионах. Заболеваемость ГЦК имеет тенденцию к росту в обеих странах, но в Монголии она была выше в 10,5 раз, чем в Прибайкалье и составила 62,6 на 100 тыс. населения (рис. 3).

По результатам анкетирования больных хрониче-



Рис. 3. Заболеваемость ГЦК в Прибайкалье и Монголии (на 100000 населения).

ским вирусным гепатитом С установлено, что в отличие от Монголии одной из существенных групп риска на территории Прибайкалья являются потребители инъекционных наркотиков. Переливание крови и оперативные вмешательства отмечали 48,5% опрошенных. В Монголии основную группу инфицированных представляли больные, получавшие в анамнезе медицинские манипуляции (табл. 1).

Факторы риска инфицирования HCV в Прибайкалье и Монголии

Фактор	Прибайкалье (n=210)		Монголия (n=392)		p
	абс.	%	абс.	%	
Наркомания	23	11,0	0	0	<0,001
Переливание крови	32	15,2	90	23,0	<0,05
Оперативные вмешательства	70	33,3	205	52,3	<0,001
Нет данных	104	49,5	179	45,7	>0,05

При анализе заболеваемости по данным серологических исследований на двух смежных территориях выявлены существенные различия в течение эпидемического процесса. Так, частота выявления анти-HCV у жителей Прибайкалья оказалась почти в 3 раза ниже по сравнению с Монголией. При сравнении с некоторыми другими регионами России выявлено, что доля анти-HCV позитивных в Иркутской области статистически значимо выше, чем в центральных районах России ($p < 0,001$). В сравнении с Республикой Саха (Якутия) количество лиц с наличием анти-HCV достоверно ниже в Прибайкалье ($p < 0,001$). Не отмечено статистически значимых отличий с Новосибирской областью, где удельный вес анти-HCV позитивных составил 5,6% ($p > 0,05$) [4,6,11].

Частота выявления анти-HCV у жителей Монголии составила 12,6%, что позволяет отнести эту территорию к регионам с высокими показателями заболеваемости, как и другие страны юго-восточной Азии. Эти данные совпадают с многочисленными данными литературы [7,11]. Большинство исследователей также отмечают рост частоты выявляемости антител с возрастом. Так, В. Dondog и соавт. (2011) указывает на рост анти-HCV позитивных от 3% в возрасте 0-5 лет, до 34% в возрасте ≥ 50 лет [9]. В. Tserenpuntsag и соавт. (2010) отмечали, что анти-HCV, как правило, наиболее распространены среди лиц старше 40 лет [15].

По нашим данным в Монголии наибольший процент серопозитивных лиц приходится на возраст старше 50 лет. Как следует из результатов анкетирования, основную группу риска представляют люди, имеющие в анамнезе операции и медицинские манипуляции. Доля лиц, потребляющих инъекционные наркотики, чрезвычайно мала. В настоящее время Монголия не относится к странам с выраженными социальными и экономическими факторами вовлечения в наркопотребление. Так, первые случаи задержки наркокурьеров на границе Монголии датированы 2008-2009 гг. [5]. Это подтверждает также многолетний анализ уровня заболеваемости ВИЧ-инфекций в этой стране. Так с 2001 по 2010 г. в Монголии зарегистрировано всего 83 случая ВИЧ-инфекции, 21 из которых выявили в 2010 г. Подавляющее число инфицированных (81%) были мужчины с гомосексуальными наклонностями и ни одного пациента с отягощен-

ным наркотическим анамнезом [10].

Ряд авторов также указывает на эпидемиологическое значение медицинских манипуляций [1]. Так, D. Davaalkham и соавт. (2006) в результате многофакторного регрессионного анализа было получено, что наличие анти-HCV статистически значимо коррелировало с возрастом полом, местом жительства и данными анамнеза, а именно лечением у стоматолога и оперативными вмешательствами [8].

В Прибайкалье наибольшее количество позитивных лиц приходится на возраст 16-39 лет. Это в целом соответствует данным литературы, согласно которым максимальные показатели выявления антител в России приходятся на возраст 15-29 лет [4,6].

В социальном плане на лиц 16-39 лет приходится наибольшее количество активно работающих людей, и высокие показатели инфицирования представляют реальную угрозу здоровью населения России. С другой стороны, на этот возраст приходится наибольшее количество лиц, употребляющих наркотические вещества [2,11]. Этим фактом и обусловлен высокий процент анти-HCV позитивных лиц в России.

Согласно данным литературы показатели заболеваемости ГЦК коррелируют с распространенностью хронических вирусных гепатитов, в частности HCV-инфекцией [2,7]. С показателей выявляемости анти-HCV среди населения Монголии высокий уровень заболеваемости ГЦК представляется вполне закономерным. Вместе с тем, если показатели заболеваемости HCV-инфекции в Монголии превышают аналогичные показатели в Прибайкалье в 2,9 раза, то заболеваемость ГЦК

превышают в более чем в 10 раз. Вероятно, это связано с наличием в Монголии других факторов риска развития ГЦК. К ним относятся HBV и HDV-инфекции, зрелый возраст, мужской пол, ко-инфекция HCV/HBV, злоупотребление алкоголем, курение, ожирение, сахарный диабет [2,3]. На рост заболеваемости ГЦК, несомненно, также влияет недостаточное обеспечение нуждающихся противовирусными средствами: препаратами генноинженерного интерферона и аналогами нуклеозидов [10]. На основании многочисленных рандомизированных клинических исследований показано, что противовирусная терапия предупреждает развитие ГЦК, увеличивает продолжительность жизни и снижает смертность от заболеваний печени [3,12].

Анализ результатов генотипирования вируса в Прибайкалье показал, что наши данные совпадают с данными по другим территориям Российской Федерации. Так, например, Д.К. Львов и соавт. (1996) на основании ряда исследований сделали заключение о повсеместном преобладании 1b генотипа на территории России (68,9%). Другие генотипы встречались с меньшей частотой: 1a – 9,0%, 2a – 4,3%, 2b – 0,4%, 3a – 10,9% [11]. В других исследованиях проводимых в различных субъектах России ситуация была аналогичной [4,6].

В Монголии было обнаружено доминирующее преобладание первого генотипа 90,3%, что значительно выше распространенности данного генотипа на территории Прибайкалья – 65,2% ($p < 0,001$). В тоже время в течение последнего десятилетия на территории Монголии имеется тенденция к уменьшению доли 1 генотипа. По данным В. Tsatsralt-Od и соавт., в 2004-2005 гг. 99,1% генотипирований выявили 1b генотип, у 0,9% – 2 генотип. В нашем исследовании в структуре циркулирующих в Монголии генотипов, кроме 2 появился и 3 генотип, на который пришлось 5,8%. В литературе имеются данные о том, что 3a генотип преимущественно связан с употреблением наркотических веществ [6,11], которое, как видно из представленных данных, в настоящее время в Монголии существенно ограничено.

Таким образом, эпидемиология хронического вирусного гепатита С в Монголии характеризуется высоким уровнем заболеваемости, преобладанием лиц старше 50 лет и абсолютным доминированием первого генотипа. На территории Прибайкалья население инфицировано в 3 раза меньше, структура циркулирующих генотипов соответствует большинству регионов России. Широкая распространенность первичного рака печени в Монголии соответствует уровню других стран юго-восточной Азии и Японии, а в Прибайкалье не превышает среднефедеральный показатель.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронаева М.О., Воронаев А.В., Малов И.В., Савилов Е.Д. Некоторые эпидемиологические аспекты аварий с экспозицией крови у медицинских работников // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2005. – Т. 50. №1. – С.78-81.
2. Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В. и др. Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колонопроктол. – 2009. – Т. 19. №1. – С.4-15.
3. Крель П.Е. Значение противовирусной терапии хронического вирусного гепатита и цирроза печени в профилактике ГЦК // Гепатологический форум. – 2007. – №4. – С.3-8.
4. Кругляк С.П., Махно Е.С., Самойлова Н.Ф. Распространение вирусов гепатита С в приморском крае // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2009. – №4. – С.39-40.
5. Кручкин Ю.Н. Современная Монголия. Энциклопедический справочник. – Улан-Батор, 2011. – 1154 с.
6. Кудрявцева Е.Н., Савельева Т.В., Мантров А.И. и др. Структура генотипов вируса гепатита С в Московской области у пациентов с хронической НС-инфекцией // Альманах клинической медицины. – 2009. – №21. – С.32-36.
7. Baatarkhuu O., Kim do Y., Bat-Ireedui P., et al. Current situation of hepatocellular carcinoma in Mongolia // Oncology – 2011. – Vol. 81. Suppl 1. – P.148-151.
8. Davaalkham D., Ojima T., Nymadawa P., et al. Prevalence and risk factors for hepatitis C virus infection in Mongolian

- children: Findings from a nationwide survey // J Med Virol – 2006. – Vol. 78. №4. – P.466-472.
9. Dondog B., Lise M., Dondov O., et al. Hepatitis B and C virus infections in hepatocellular carcinoma and cirrhosis in Mongolia // Eur J Cancer Prev. – 2011. – Vol. 20. №1. – P.33-39.
10. Health indicators / Ed. by S. Enkhbat. – Government of Mongolia. Ministry of health. State implementing agency of health government of Mongolia, 2010. – 118 p.
11. Lvov D.K., Samokhvalov E.I., Tsuda F., et al. Prevalence of hepatitis C virus and distribution of its genotypes in Northern Eurasia // Arch Virol. – 1996. – Vol. 141. №9. – P.1613-1622.
12. Raza S.A., Clifford G.M., Franceschi S. Worldwide variation in the relative importance of hepatitis B and hepatitis C viruses in hepatocellular carcinoma: a systematic review // Br J Cancer. – 2007. – Vol. 96. №7. – P.1127-1134.
13. Tsatsralt-Od B., Takahashi M., Nishizawa T., et al. High prevalence of dual or triple infection of hepatitis B, C, and delta viruses among patients with chronic liver disease in Mongolia // J Med Virol. – 2005. – Vol. 77. №4. – P.491-499.
14. Tsatsralt-Od B., Takahashi M., Endo K., et al. Prevalence of hepatitis B, C, and delta virus infections among children in Mongolia: progress in childhood immunization // J Med Virol. – 2007. – Vol. 79. №8. – P.1064-1074.
15. Tserenpuntsag B., Nelson K., Lamjav O., et al. Prevalence of and risk factors for hepatitis B and C infection among Mongolian blood donors // Transfusion. – 2010. – Vol. 50. №1. – P.92-99.

Информация об авторах: Малов Сергей Игоревич – клинический ординатор, 664043, Иркутская область. г.Иркутск, ул. Маршала Конева, 90, кафедра инфекционных болезней, тел (3952) 59-35-43; e-mail: LYNX2000@mail.ru;
Малов Игорь Владимирович – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, дом 1;
Дагвадорж Ягаанбуянт – заведующий кафедрой, Улан-Батор, Монголия, д.м.н., профессор; Батарху Оидов – с.н.с.;
Орлова Лариса Сергеевна – ассистент, к.м.н.; Заматкина Любовь Францовна – доцент кафедры, к.м.н.;
Аитов Курбан Аитович – профессор кафедры, д.м.н.; Савилов Евгений Дмитриевич – проректор по НИР ИГМАПО, заведующий кафедрой, д.м.н., профессор; Прокопьева Тамара Дмитриевна – директор, к.м.н.;
Ушаков Игорь Васильевич – главный врач, к.м.н.; Медведева Татьяна Васильевна – заведующий лабораторией.

© ЦЭГМЭД С., САВЧЕНКОВ М.Ф., КУПУЛ Ж., НИКОЛАЕВА Л.А. – 2012
УДК: 616.33/34-006.04-073.432.1

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РАКА ЖЕЛУДКА В МОНГОЛИИ

С. Цэгмэд¹, Михаил Федосович Савченков², Ж. Купул¹, Людмила Анатольевна Николаева²
(¹Институт Общественного Здоровья Монголии, Улаанбаатар, Монголия, ²Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов)

Резюме. В противоречие с общей тенденцией убыли рака желудка во многих странах мира, зарегистрирован его рост в Монголии. В статье представлен анализ заболеваемости раком желудка на основе данных по 22 населенным пунктам Монголии за 2000-2010 гг.

Ключевые слова: рак, желудок, регион, Монголия.

PREVALENCE OF THE CANCER OF THE STOMACH IN MONGOLIA

S. Tsegmed¹, M.F. Savchenkov², J. Kupul¹, L.A. Nikolaeva²
(¹Public Health Institute of Mongolia, Ulaanbaatar, ²Irkutsk State Medical University, Irkutsk)

Summary. Neoplasms are increasing in the world each year, while incidence of stomach cancer has decreased in most countries of the world during last 40 years. Despite this fact, Mongolia is among the few countries with increased rates of stomach cancer. This study analysed data in cancer record books № 29, during the period of 2000 to 2010 year by aimak in Mongolia.

Key words: stomach, cancer, region, Mongolia.

Ученые многих стран постоянно работают над созданием и усовершенствованием методов борьбы с онкологическими заболеваниями [1,7,9]. На фоне повсеместного роста онкологической заболеваемости вот уже четверть века в разных регионах планеты наблюдается неуклонное снижение частоты распространения рака желудка. Гигиенисты видят причину этого явления в улучшении питания и быта людей. Конечно, не во всех странах уровень заболеваемости раком желудка одинаков.

Повышенный интерес исследователей к изучению разных аспектов данной локализации рака определяется:

- 1) крайней неоднотипностью распределения его в мире – между наиболее низким уровнем заболеваемости в США и самым высоким – в Японии [2,3];
- 2) неодинаковой распространенностью его среди различных групп населения в пределах одной страны [4];
- 3) преимущественной поражаемостью им наименее обеспеченных слоев населения [6];
- 4) формированием эндемичных ареалов по заболеваемости в местностях, малоприспособленных для возделывания овощей и фруктов [5,8];
- 5) наличием соответствия между улучшением качества

жизни населения и снижением уровня заболеваемости [2].

В мире найдется немного стран, где, в противоречие с общей тенденцией снижения рака желудка, регистрировался бы его рост. Монголия – одна из таких стран. Все выше изложенное явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: изучить региональные особенности и дать гигиеническую оценку распространённости рака желудка в Монголии.

Материалы и методы

Нами были исследованы 5875 случаев рака желудка, которые были зарегистрированы в информационном бюллетене № 29. Полученные данные были обработаны и подтверждены динамическим анализом по 22 населенным пунктам за 2000-2010 гг. (суммированные данные по 21 аймаку и одному городу) в Монголии. Случаи заболеваемости раком желудка оценены по интенсивным показателям по аймакам, возрастным подгруппам и полу, на основе чего разработан картограмма. Для выявления динамики и прогноза заболеваемости раком желудка использовали статистические методы наименьших квадратов и показатель динамического ряда.

Статическая обработка результатов исследований проведена на персональном компьютере с использованием специальных компьютерных программ SPSS 16.0, EVIEWS, MSWord и Excel 2010. Для построения картограмм использовалась GIS программ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

На протяжении 2000-2010 гг. имело место значительное изменение общего коэффициента заболеваемости среди населения Монголии. Так, если в 2000 г. общий коэффициент

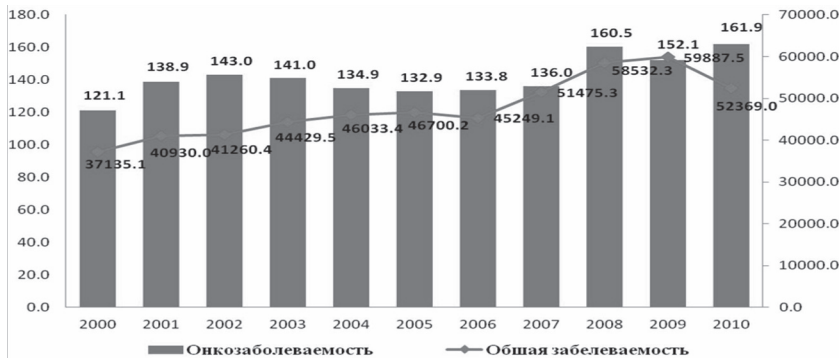


Рис. 1. Интенсивный показатель общей заболеваемости и онкозаболеваемости на 100 тыс.населения в 2000 -2010 гг.

заболеваемости составлял 37135,1 случаев, то в 2005 г наблюдалось его увеличение до 46700,2 случаев, а в 2010 г отмечено его значительное увеличение до 52369,0 случаев на 100000 населения (рис. 1).

По данным 2010 г. онкозаболеваемость составляет 0,3% от общей заболеваемости. Удельный вес онкозаболеваемости органов пищеварительной системы составляет 66,6% (от всех форм онкологической патологии). Основными типами рака являются: рак печени (37,8%), рак желудка (14,7%) и рак легких (9,0%) (рис. 2). От общего количества онкологических заболеваний органов пищеварительной системы рак желудка составляет 20,8%.

В Монголии заболеваемость раком желудка на протяжении многих лет занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости, составляя за последний 10-летний период 16,6-24,2 случаев на 100 тыс населения ко всем злокачественным опухолям. В относительных показателях заболеваемость раком желудка в 2000 г. составляла 17,2 случаев, в 2008 г наблюдалось его увеличение до 24,2 случаев, а в 2010 г отмечено до 22,5 случаев на 100 тыс., и эта тенденция сохранялась в сторону дальнейшего увеличения (рис. 2).

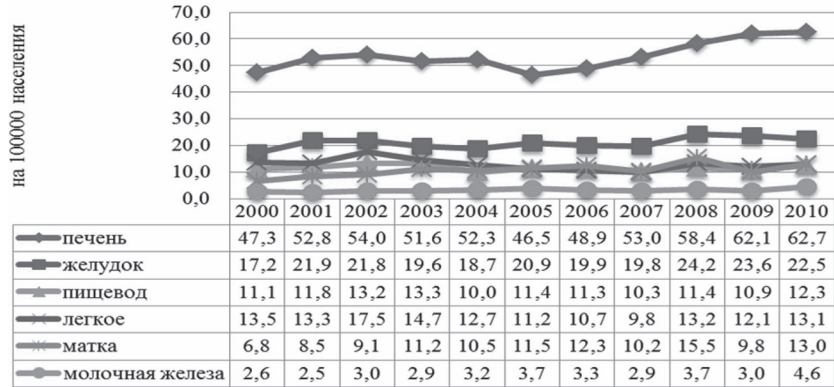


Рис. 2. Основные формы онкозаболеваемости на 100 тыс.населения (2000-2010 гг.).

Если рассматривать структуру заболеваний по полу, то в составе раков первое место у мужчин занимает рак печени, второе – рак желудка, третье место – рак лёгкого, а у женщин первое место – рак печени, второе – рак матки, третье – рак желудка.

Так, если рассматривать динамику заболеваемости раком желудка по полу, то у мужчин в среднем в 1990-1994 гг. отмечено 21,7 случаев, в 2009 г. наблюдалось его увеличение до 32,0 случаев, а в 2010 г отмечены 28,6 случаев на 100 тыс. населения. У женщин в среднем в 1990-1994 гг. выявлено 11,2 случаев, в 2010 г наблюдалось его увеличение до 16,9 случаев на 100 тыс. населения.

Мужчины в Монголии в 1,7-2,0 раза больше болеют раком желудка, чем женщины. При сопоставлении показателей смертности в отдельных возрастных группах при сравнении данных 2000-2005 гг. и 2006-2010 гг., отмечается незначительное их снижение в возрасте 20-24 и 35-39 лет, в остальных возрастных группах она увеличилась. Но максимум заболеваемости, приходится на возрастную группу старше 60 лет.

Однако, в возрастных группах среди представителей обоего пола заболеваемость разная: по сравнению данных 2000-2005 гг. с данными 2006-2010 гг. среди мужчин она увеличилась в возрасте 40-59 лет на 3,5-15,6 случаев, а среди женщин в возрасте 25-59 лет – 0,2-9,5 случаев на 100 тыс. населения. В остальных возрастных группах обоего пола она уменьшилась (0,2-4,7 случаев на 100 тыс населения).

Анализ показателей заболеваемости раком желудка в различных климато-географических зонах Монголии обнаруживает существенные их различия (средние значения показателей заболеваемости, рассчитанные с 2000 по 2010 гг.). Такой метод представления данных позволяет нивелировать

Таблица 1

Степень распространенности рака желудка в 2000-2010 гг.

Категории	Степень распространенности опухолей (на 100 тыс. населения)	Аймаки	%
I	ниже 12,0	Гобисумбер,Омноговь, Увурхангай и Хентий.	18,2
II	12,1-18	Баян-улгий, Баянхонгор, Дундговь, Завхан, и Тув	22,7
III	18,1- 24,9	Архангай, Гоби-алтай, Дорноговь, Дорнод, Орхон, Сухебаатар, Хубсугул, Сэлэнгэ и Улаанбаатар	40,9
IV	Выше 25,0	Булган, Дархан-уул, Увс и Ховд	18,2

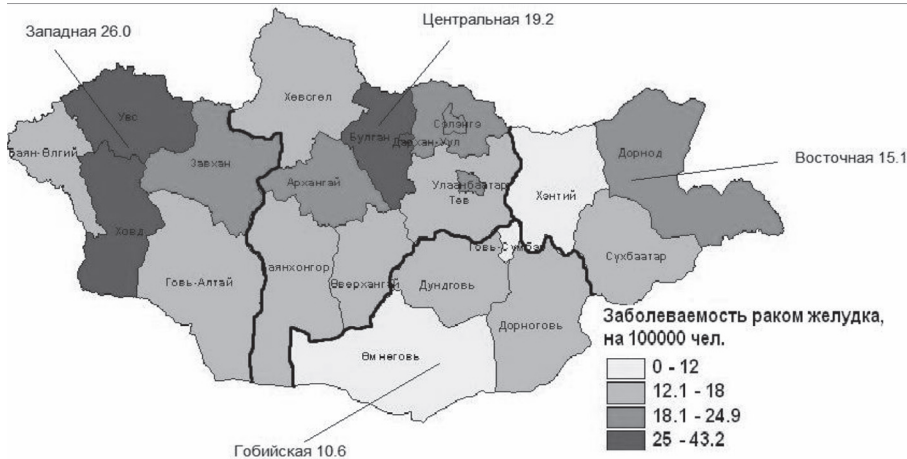


Рис. 3. Распространенность заболеваемости раком желудка в Монголии, 2000-2005 гг. (на 100 тыс. населения).

годовые колебания и выявить действительную тенденцию ее динамики в течение достаточно продолжительного периода времени.



Рис. 4. Распространенность заболеваемости раком желудка в Монголии, 2006-2010 гг. (на 100 тыс. населения).

При анализе заболеваемости раком желудка по географическим регионам в Западном (25,7 случаев) и Центральном (20,3 случаев) регионах заболеваемость больше, чем в Гобийском (12,0 случаев) и Восточном (17,9 случаев) регионах. В тоже время заболеваемость раком желудка в горных регионах значительно выше, чем в степных и гобийских регионах. Заболеваемость раком желудка в Монголии в среднем в 2000-2010 гг. была на уровне 21,4 случаев на 100 тыс. населения, наиболее высокая заболеваемость имеет место в аймаках Увс (45,0 случаев), Ховд (29,1 случаев), Дархан-уул (27,8 случаев) и Булган (27,7 случаев). Самая низкая заболеваемость зарегистрирована в аймаках Гобисумбер (7,0 случаев), Омноговь (9,4 случаев), Хэнтий (9,6 случаев) и Увурхангай (11,1 случаев) аймаках.

Для построения картограммы заболеваемости раком желудка была подразделена на 4 категории. В первой категории – ниже 12,0 случаев, во второй – 12,1-18 случаев, в третьей – 18,1-24,9 случаев, четвертой категории – выше 25,0 случаев (на 100 тыс. населения).

ЛИТЕРАТУРА

1. Айджанов М.М. Методологические основы разработ-

заболеваемости раком желудка составляет 22,2 случаев на 100 тыс. населения. Заболеваемость раком желудка на уровне 25,0 случаев и выше (IV категория) отмечалась в 7 аймаках (Архангай (25,6), Сухбаатар (25,8), Сэлэнгэ (25,7), Булган (28,8), Дархан-уул (29,1), Гови-алтай (29,6), и Увс (46,8)), а на долю первой категории приходилось лишь 6 аймаков (Гобисумвэр (7,2), Увурхангай (9,1), Дундговь (11,5), Баянхонгор (11,6), Баян-улгий (11,9), и Хэнтий (12,1). На долю второй и третьей категории приходилось, соответственно, 13,6% и 27,3% (рис. 4).

По сравнению 2000-2005 гг. в 2006-2010 гг., отмечается тенденция к увеличению заболеваемости раком желудка почти во всех аймаках, однако интенсивность этого процесса в каждой из указанных территорий различна.

Из рисунка 3 можно видеть, что в период 2000-2005 гг. средняя заболеваемость раком желудка составляет 20,0 случаев на 100 тыс. населения. Наибольшее количество аймаков относилось к первой, второй категории, в пределах ниже 18,0 случаев (54,5%) отмечалось в 12 аймаках. Заболеваемость раком желудка 25,0 случаев и выше (IV категория) отмечались лишь в 4 аймаках (Вулган (26,6), Дархан-уул (26,5), Ховд (35,0) и Увс (43,2)), а на долю третьей категории приходилось 27,2%.

В период 2006-2010 гг. средняя заболеваемость раком желудка составляет 22,2 случаев на 100 тыс. населения. Заболеваемость раком желудка на уровне 25,0 случаев и выше (IV категория) отмечалась в 7 аймаках (Архангай (25,6), Сухбаатар (25,8), Сэлэнгэ (25,7), Булган (28,8), Дархан-уул (29,1), Гови-алтай (29,6), и Увс (46,8)), а на долю первой категории приходилось лишь 6 аймаков (Гобисумвэр (7,2), Увурхангай (9,1), Дундговь (11,5), Баянхонгор (11,6), Баян-улгий (11,9), и Хэнтий (12,1). На долю второй и третьей категории приходилось, соответственно, 13,6% и 27,3% (рис. 4).

По сравнению с 2000-2005 гг. в 2006-2010 гг. увеличение числа заболеваний раком желудка отмечалось в 14 аймаках и оказалось, что в 2006-2009 гг. увеличилось число аймаков (54,5%) третьей и четвертой категории в 1,3 раза больше (на 40,9%).

При выравнивании показателей динамического ряда отмечается тенденция к увеличению уровней заболеваемости раком желудка в среднем на 0,03%

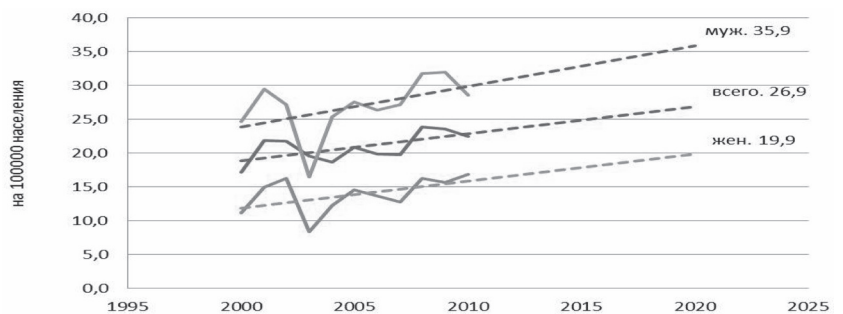


Рис. 5. Прогноз заболеваемости раком желудка населения Монголии до 2020 г. (на 100 тыс. населения).

ежегодно (значение 1% прироста – 11,1, рис. 5).

Таким образом, установлено, что на территории Монголии заболеваемость раком желудка превышает среднемировой уровень. Обнаружены различия по полу, месту проживания (степные и горные районы), обоснование факторов риска требует дополнительных исследований.

ки рекомендаций по потреблению продуктов питания // Здоровье и болезнь. – 2001. – №4. – С.4-15.

2. Аксель Е.М., Давыдов М.И., Ушакова Т.И.

Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта: основные статистические показатели и тенденции // Современная онкология: Опухоли желудочно-кишечного тракта. – 2001. – Т. 3. №4. – С.23-36.

3. Доржготов Б. Монгол улс дах хорт хавдрын тархалтын онцлог, туунд нолоолох хучин зүйлүүд // УБ. – 1995. – Х. 93.

4. Заридзе Д.Г. Эпидемиология и этиология злокачественных заболеваний. Канцерогенез. – М.: Медицина, 2004. – С.2985.

5. Заридзе Д.Г. Эпидемиология и профилактика рака // Вестник РАМН. – 2001. – №9. – С.6-14.

6. Ильницкий А.П. Бедность, стресс, рак // Вместе против рака. – 2004. – №1. – С.5-8.

7. Лалетин В.Г., Белоногов А.В., Ищенко А.А. Эндохирургическое лечение полипов и ранних форм рака желудка // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2006. – Т. 61. №3. – С.12-15.

8. Первичная профилактика рака // Информационный бюллетень. – 2009. – Выпуск 1 (9). – С.10-13.

9. Davis P.A. The difference in gastric cancer between Japan, USA and Europe: what are the facts? what are the suggestions? // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2001. – Vol. 40(1). – P.77-94.

Информация об авторах: 664003, г.Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ; тел. (3952)240778; e-mail: nla38@mail.ru; Савченков Михаил Федосович – заведующий кафедрой, академик РАМН, д.м.н., профессор; Николаева Людмила Анатольевна – доцент кафедры, к.б.н.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

© ЗЫКОВА И.Д., ЕФРЕМОВ А.А. – 2012
УДК 615.322 :547.913

КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ ЭФИРНОГО МАСЛА *SOLIDAGO DAHURICA* (ASTCRACEAE)

Ирина Дементьевна Зыкова, Александр Алексеевич Ефремов
(Сибирский федеральный университет, ректор – акад. РАН, д.б.н. Е.А. Ваганов,
кафедра химии, зав. – д.х.н., проф. А.Г. Аншиц)

Резюме. Методом хромато-масс-спектрометрии проанализирован компонентный состав эфирного масла надземной части золотарника даурского, произрастающего в окрестностях г. Красноярск. В его составе идентифицировано 57 компонентов. Отмечено, что биосинтез монотерпенов проходит по схеме окислительной циклизации геранилдифосфата с преобладающим образованием *para*-ментанового и пинанового типов. Мажорный компонент эфирного масла золотарника даурского – α -пинен (8,4%).

Ключевые слова: золотарник даурский, эфирное масло, компонентный состав, хромато-масс-спектрометрия.

COMPONENT COMPOSITION OF ESSENTIAL OIL FROM *SOLIDAGO DAHURICA* (ASTCRACEAE)

I.D. Zykova, A.A. Efremov
(Siberian Federal University, Krasnoyarsk)

Summary. By means of the GC-MS method the component composition of essential oil produced from above-ground parts of *S. dahurica*, growing in the vicinity of Krasnoyarsk, was investigated. Biosynthesis of monoterpenes is to be by the scheme of the oxidative cyclization geranyl di-phosphate with predominant formation of the *para*-menthane and pinane types. The major component of the essential oil of *S. dahurica* is α -pinene (8.4%).

Key words: *Solidago dahurica*, essential oil, component composition, method GC-MS.

Золотарники — корневищные многолетники, которые образуют мощные кусты или заросли высотой 2-2,5 м. Многочисленные, густо облиственные по всей высоте стебли деревенеют в нижней своей части. Все золотарники — растения осенних сроков цветения. Их мелкие желтые корзинки собраны в сложное соцветие — широкую метелку пирамидальной формы. Большая часть видов золотарника встречается в Северной Америке.

На территории Красноярского края широко распространены: золотарник обыкновенный, или золотая розга (*Solidago virgaurea*), золотарник канадский (*Solidago canadensis*) и золотарник даурский (*Solidago dahurica*), но чаще всего встречаются переходные формы между золотарником обыкновенным и золотарником даурским, более близкие к последнему [1,3,6]. В траве золотарника обыкновенного найдены алкалоиды, сапонины, дубильные вещества, органические кислоты, смолы, аскорбиновая кислота, красящие вещества, флавоноиды — рутин, изокверцитрин, кемпферол и кверцитрин, а также сесквитерпеновые лактоны, эфирное масло, обладающее антимикробными свойствами [1,3]. Растение является лекарственным и широко используется в народной медицине [3,4].

Цель работы: определение количественного содержания и компонентного состава эфирного масла золотарника даурского, собранного в естественных условиях произрастания, с использованием хромато-масс-спектрометрического метода.

Материалы и методы

Сбор исследуемого материала — надземную часть *S. dahurica* — осуществляли в естественных популяциях окрестностей г. Красноярск в фазе цветения растения в июле месяце 2011 г. Сырьё сушили воздушно-теневым способом.

Эфирное масло получали методом гидропародистилляции из воздушно-сухого сырья в течение не менее 10 часов до прекращения выделения эфирного масла. Продолжительность процесса гидропародистилляции установлена экспериментально на основании изучения динамики изменения выхода эфирного масла во времени. Выход масла составил $0,6 \pm 0,2\%$ в пересчете на массу воздушно-сухого сырья.

Хромато-масс-спектрометрический анализ проводили на хроматографе Agilent Technologies 7890 A с квадрупольным масс-спектрометром MSD 5975 C в качестве детектора с ис-

пользованием 30 метровой кварцевой колонки НР-5 (сополимер 5%-дифенил – 95%-диметилсилоксан) с внутренним диаметром 0,25 мм. Температура испарителя 280°C, температура источника ионов 173°C, газ-носитель – гелий – 1 мл/мин. Температура колонки: 50°C (2 мин), программируемый нагрев от 50 до 270°C (со скоростью 4°C в мин), изотермический режим при 270°C в течение 10 мин.

Содержание компонентов оценивали по площадям пиков, а идентификацию отдельных компонентов производили на основе сравнения времен удерживания и полных масс-спектров с соответствующими данными компонентов эталонных масел и чистых соединений, если они имелись. Для идентификации также использовались данные библиотеки масс-спектров Wiley275 (275 тысяч масс-спектров) [8] и атласа масс-спектров и линейных индексов удерживания [5]. При полном совпадении масс-спектров и линейных индексов удерживания идентификация считалась окончательной.

Таблица 1

Содержание основных компонентов эфирного масла надземной части *S. dahurica*

№	Линейные индексы удерживания	Компонент	Содержание, в % от цельного эфирного масла
1	932	α-пинен	8,4
2	945	α-фенхен	0,5
3	947	камфен	0,8
4	973	сабинен	2,5
5	975	β-пинен	1,7
6	991	β-мирцен	5,2
7	1004	α-фелландрен	2,4
8	1024	п-цимол	4,0
9	1028	лимонен	6,0
10	1038	β-оцимен	0,3
11	1058	γ-терпинен	0,3
12	1088	терпинолен	1,5
13	1100	линалоол	1,8
14	1105	хотриенол	0,5
15	1126	α-камфоленаль	0,3
16	1177	терпинен-4-ол	1,2
17	1191	α-терпинеол	1,1
18	1197	миртенол	0,5
19	1245	карвон	1,6
20	1287	борнилацетат	5,0
21	1302	карвакрол	2,2
22	1328	α-копаен	1,2
23	1338	β-элемен	1,7
24	1351	α-кубебен	1,7
25	1372	α-иланген	0,3
26	1387	β-бурбунен	0,6
27	1392	β-кубебен	1,0
28	1416	цис-α-бергамотин	1,0
29	1422	кариофиллен	0,6
30	1456	гумулен	0,8
31	1482	α-аморфен	1,4
32	1484	гермакрен Д	4,1
33	1500	эпи-зонарен	0,6
34	1502	α-мууролен	1,6
35	1520	7-эпи-α-селинен	0,7
36	1517	γ-кадинен	1,4
37	1527	δ-кадинен	4,7
38	1534	(Е)-γ-бизаболен	1,3
39	1536	транс-кадина-1,4-диен	0,5
40	1541	α-кадинен	2,1
41	1546	α-калакорен	0,6
42	1559	гермакрен В	0,8
43	1565	(Е)-неролидол	2,0
44	1580	спатуленол	2,0
45	1591	дигидро-кариофиллен эпоксид	1,8
46	1604	β-элеменон	3,0
47	1644	т-мууролол	1,5
48	1686	α-эпи-бизаболол	3,2
49	1700	н-гептан	1,4
50	1712	пентадеканаль	1,2
51	1730	хамазулен	2,2
52	1739	минтсульфид	0,8
53	1817	гексадеканаль	1,5
54	1846	гексагидрофарнезилацетон	0,5
55	1869	ди-изобутил-фталат	0,3
56	1965	ди-бутил-фталат	0,2
57	2113	фитол	1,5
ИТОГО:			98,6

Результаты и обсуждение

Согласно данным хромато-масс-спектрометрического анализа в эфирном масле золотарника даурского, произрастающего в окрестностях г. Красноярска, содержится более 60 индивидуальных компонентов, из них в количествах, превышающих 0,2% и составляющих 98,6% от цельного масла – 57 компонентов (табл. 1).

Количественное соотношение монотерпенов, сесквитерпенов и терпеноидов в эфирном масле золотарника даурского примерно 1:1:1 (33,3%, 28,8% и 36,5%, соответственно).

Наблюдаемый монотерпеновый пул *S. dahurica*, укладывается в известную схему окислительной циклизации геранилдифосфата с преобладающим образованием *para*-пипанового типов. Согласно этой схеме основные пути стабилизации аллильного катиона, образующегося после отщепления фосфата, ведут к образованию комплекса соединений: терпинен-4-ола, α-терпинеола, *para*-ментановых углеводородов (лимонена, α-фелландрена, γ-терпинена) и пиненов (α-пинена, β-пинена) [7]. Существенную роль играет циклизация с образованием сабинена. Альтернативный путь (стабилизация без циклизации) приводит к образованию мирцена, β-оцимена и линалоола.

О том, что преимущественным направлением биосинтеза является циклизация фарнезилдифосфата свидетельствует состав сесквитерпеновой части эфирного масла *S. dahurica*. В одном из четырех равновероятных процессов происходит образование гермакрильного катиона с последующей потерей протона и стабилизацией в виде набора гермакрановых макроциклических углеводородов (гермакрен В, гермакрен Д). Другая возможность циклизации фарнезилдифосфата реализуется с образованием широко распространенных соединений с кариофиллановым и гумулановым скелетом (кариофиллен, гумулен).

Таким образом, в результате выполненной работы изучен компонентный состав надземной части золотарника даурского, произрастающего в окрестностях г. Красноярска. Доминирующими компонентами масла являются α-пинен (8,4%), лимонен (6,0%), β-мирцен (5,2%) и борнилацетат (5%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений СССР / ВНИИ лекарств. растений и др. – М.: ГУГК, 1983. – 339 с.
2. Калинкина Г.И., Зарубина Л.А. Антимикробные свойства эфирного масла золотарника обыкновенного // Третья Украинская конференция по мед. ботанике: Тез. докл. – Киев, 1992. – Ч.1. – С.66.
3. Махов А.А. Зеленая аптека. – Красноярск: Книжное изд-во, 1993. – 528 с.
4. Махлаюк В.П. Лекарственные растения в народной медицине. – М.: Нива России, 1992. – 477 с.
5. Ткачев А.В. Исследование летучих веществ растений. – Новосибирск: Наука, 2008. – 969 с.
6. Флора Сибири / Сост. Л.И. Малышев, С.А. Тимохина, С.В. Бубнова и др. – Т. 3. – Новосибирск, 1990. – 280 с.
7. Шаварда А.Л., Буданцев А.Л. Содержание и компонентный состав эфирного масла *Dracoscephalum diversifolium* (Lamiaceae) // Растительные ресурсы. – 2009. – №2. – С.63-77.
8. McLafferty F.W. The Wiley. NBS Registry of Mass Spectral Data; Wiley. – London: Interscience, 1989. – 563 p.

Информация об авторах: Зыкова Ирина Дементьевна, к.т.н., доцент, 660074, г. Красноярск, ул. Киренского, 26, ИФП СФУ, кафедра химии, тел.(391)249-75-59, e-mail: izykova@sfu-kras.ru; Ефремов Александр Алексеевич – д.х.н., профессор, заведующий лабораторией.

ИССЛЕДОВАНИЕ СОРБЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ПЕКТИНА, ПОЛУЧЕННОГО КИСЛОТНЫМ ЭКСТРАГИРОВАНИЕМ ИЗ КОЖУРЫ СЕМЯН ЛЮПИНА

Татьяна Михайловна Васина, Лилия Петровна Мыкоц, Нина Александровна Туховская, Надежда Сергеевна Зяблицева, Анна Леонидовна Белоусова, Владислав Алексеевич Компанец (Пятигорская государственная фармацевтическая академия, ректор – д.ф.н., проф. М.В. Гаврилин, кафедра неорганической химии, зав. – д.ф.н., проф. В.А. Компанец, кафедра физической и коллоидной химии, зав. – к.ф.н., доц. Л.П. Мыкоц, кафедра аналитической химии, зав. – к.х.н., доц. В.П. Зайцев)

Резюме. Цель исследования – изучение сорбционной способности пектина, полученного из кожуры семян люпина экстрагированием раствором кислоты лимонной. Определение сорбционной емкости пектинов проводили комплексометрически с использованием метода изолирования Оствальда. Установлено, что комплексообразующая способность пектина, полученного экстрагированием раствором кислоты лимонной, и процент связывания свинец-ионов составляют 141,3 мг/г и 20,3% соответственно. Комплексообразование протекает по кинетике I-го порядка. Процесс адсорбции лучше описывается уравнением Ленгмюра. Показана возможность применения полученного пектина в качестве детоксиканта.

Ключевые слова: кожура семян люпина, пектин, сорбционная способность.

THE STUDY OF SORPTION ABILITY OF THE PECTIN, OBTAINED BY LEMON ACID EXTRACTION FROM THE SKIN OF LUPINE'S SEEDS

T.M. Vasina, L.P. Mykoc, N.N. Stepanova, N.S. Zyablitseva, A.L. Belousova, V.A. Kompancev (Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy)

Summary. The purpose of the work was to study the sorption ability of the pectin, obtained by lemon acid method from the skin of lupine's seeds. The determination of sorption capacity of pectins was conducted by complexometric method with the use of isolation method of Ostwald. It has been established that complex formative ability of the pectin, obtained by extraction with solution of lemon acid and per cent of binding lead-ions amount to 141,3 mg/g. The maximum degree of the extraction amounts to 20,3% from source of concentration of lead-ion. It has been established that the process of complex formation runs on the kinetics of the first order. The adsorption process is better described by equation of Lengmur. The practicability of the use of obtained pectin as detoxicant has been shown.

Key words: skin of lupine's seeds, pectin, sorption ability.

Кожура семян люпина (*Lupinus*) представляет значительные отходы при производстве семян и может быть использована для промышленного получения пектинов при комплексной переработке сырья [2]. Пектины относятся к числу наиболее эффективных природных детоксикантов. При добавлении к раствору пектина солей тяжелых металлов образуются нерастворимые устойчивые соединения – пектинаты металлов, которые не абсорбируются в кишечнике. Комплексообразующие свойства пектина обусловлены наличием в молекуле этого полимера карбоксильных и гидроксильных групп кислоты галактуроновой. Активность и прочность комплексообразования зависит от степени этерификации пектина (соотношения между этерифицированными и свободными карбоксильными группами). Чем меньше степень этерификации и чем больше свободных карбоксильных групп, тем активнее протекает процесс комплексообразования [4].

Цель данной работы – изучение сорбционной способности пектина, полученного из кожуры семян люпина экстрагированием раствором кислоты лимонной.

Материалы и методы

Для получения пектина из кожуры семян люпина применили известную методику экстрагирования раствором кислоты лимонной [3].

Изучалась кинетика и сорбционная способность полученного пектина *in vitro* по отношению к свинец-ионам, а также влияние температуры на сорбционную емкость энтеросорбента.

В реакциях образования пектинатов металлов участвуют два вещества. Чтобы учесть изменение концентрации одного из реагирующих веществ (ионов металла) при минимальном влиянии другого вещества (пектина) использовался метод изолирования Оствальда [1]. Согласно этому методу реакция проводится с избытком одного из реагентов (пектина), и тогда скорость сорбции пропорциональна концентрации другого реагента, взятого в недостатке (ионы металла).

Сорбционная емкость выражается количеством ионов тяжелого металла, связывающихся с 1 граммом пекти-

на. Количество связавшихся ионов определяли по разнице между вносимым и остаточным количеством свинец-ионов. Определение свинец-ионов в растворе проводили титрованием стандартным раствором ЭДТА (натрия этилендиаминтетраацетат двузамещенный 0,01М) в среде ацетатного буферного раствора (рН≈5) в присутствии ксиленолового оранжевого до перехода малиновой окраски в лимонно-желтую [1]. При обработке пектина стандартным раствором свинца ацетата образующийся рыхлый осадок свинца пектата отфильтровывали, содержание избытка свинец-ионов в надосадочной жидкости определяли комплексометрическим титрованием.

Расчет массы свинца в исследуемом растворе проводили по формуле:

$$g_{Pb^{2+}}, \text{ мг/г} = \frac{V \times N \times \Xi_{Pb^{2+}}}{1000} \cdot \frac{100}{10} \cdot 1000,$$

где N – нормальная концентрация раствора трилона Б; V – объем раствора трилона Б, израсходованный на титрование, мл; $\Xi_{Pb^{2+}}$ – молярная эквивалентная масса свинец-ионов, моль/л.

Константа скорости процесса комплексообразования рассчитывается по уравнению кинетики I-го порядка:

$$K = \frac{1}{t} \ln \frac{C_0}{C_t},$$

где C_0 , C_t – исходная и непрореагировавшая ко времени t концентрации свинец-ионов соответственно, ммоль/л [5].

Адсорбционная способность пектина может быть оценена на основе экспериментальных данных по величине адсорбции. Расчет величины адсорбции проводили согласно зависимости:

$$A_{\text{эксп}} = \frac{X}{m} = \frac{(C_0 - C_{\text{равн}}) \cdot V}{m},$$

где C_0 , $C_{\text{равн}}$ – исходная (начальная) и равновесная концентрации свинец-ионов соответственно, ммоль/л; V – объ-

ем раствора адсорбтива из которого происходит адсорбция, l ; m – масса навески сорбента, г.

Теоретически адсорбционная способность может быть описана уравнениями Фрейндлиха (АФ) и Ленгмюра (Ал) и, в зависимости от природы адсорбента, подчиняется тому или другому.

Уравнение Фрейндлиха удобно использовать в логарифмической форме:

$$\ln \frac{X}{m} = \ln K + 1/n \ln C,$$

где K и $1/n$ – константы; C – равновесная концентрация; $\frac{X}{m}$ – адсорбция.

Константа K зависит от природы адсорбента и адсорбата, колеблется в широких пределах. $1/n$ – адсорбционный показатель, зависящий от природы адсорбата. Величины констант находят по графической зависимости

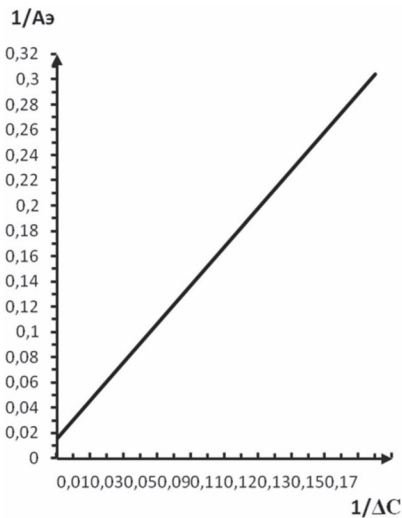
$$\ln \frac{X}{m} = f(\ln^{\Delta} C).$$

Теория Ленгмюра описывает, с известными ограничениями, явления как физической, так и химической адсорбции. Расчет величины адсорбции ведется по уравнению:

$$A = \frac{A_{\infty} \times C}{b + C},$$

где A_{∞} – предельная емкость адсорбционного слоя, b – адсорбционный коэффициент, показывающий сродство адсорбата к адсорбтиву; C – равновесная концентрация адсорбтива в объеме.

Константы уравнения Ленгмюра (A_{∞} и b) легко находятся путем его преобразования в уравнение прямой. При этом используется графическая зависимость $1/A = f(1/C)$.



(1)

Рис. 1. Преобразованные изотермы сорбции свинец-ионов пектином из кожуры семян люпина по Фрейндлиху (1) и Ленгмюру (2).

Зависимость логарифма концентрации (C , моль/л) от времени оказалась линейной. Это позволило предположить, что комплексообразование протекает по реакции I-го порядка.

Постоянство рассчитанных констант скорости подтверждает то, что комплексообразование действительно протекает по реакции I-го порядка.

Средняя величина константы скорости процесса комплексообразования пектина, полученного из кожуры семян люпина экстрагированием раствором кислоты лимонной, – $8,62 \cdot 10^{-3} \text{ мин}^{-1}$.

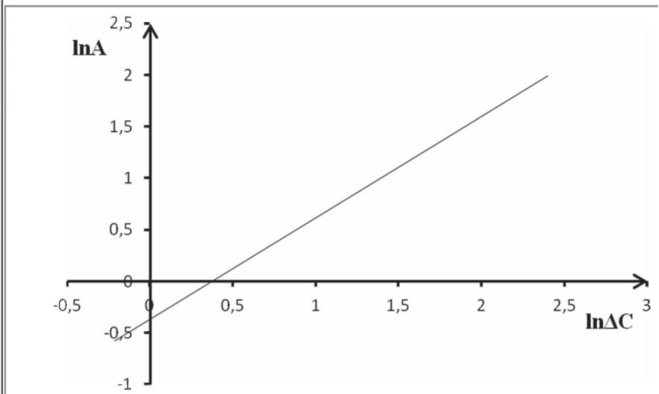
Экспериментальные величины адсорбции представлены в таблице 2.

Таблица 2
Результаты определения экспериментальной величины адсорбции

ΔC , ммоль/л	$A_{\text{эксп}}$, ммоль/г	$1/\Delta C$	$1/A_{\text{эксп}}$	$\ln^{\Delta} C$	$\ln A_{\text{эксп}}$
6,0	4,00	0,17	0,25	1,79	1,39
8,1	5,40	0,12	0,19	2,09	1,69
9,0	6,00	0,11	0,17	2,20	1,79
11,0	7,33	0,09	0,14	2,40	1,99

Изотермы сорбции свинец-ионов пектином из кожуры семян люпина по Фрейндлиху и Ленгмюру представлены на рисунке 1.

Коэффициенты уравнений Фрейндлиха и Ленгмюра для пектина из кожуры семян люпина: $K=0,8$; $1/n=0,86$; $A_{\infty}=31,25$; $b=41,66$.



(2)

Результаты и обсуждение

Изменение концентрации свинец-ионов от времени

Изменение концентрации свинец-ионов в водной фазе растворов при контакте с пектином

Время, мин.	Количество свинец-ионов, мг/г	Концентрация свинец-ионов в растворе, ммоль/л	Процент связывания свинец-ионов, %	Комплексообразующая способность, мг/г
0 (станд. раствор)	104,2	50,0	-----	-----
10	91,2	44,0	12,5	86,7
20	87,0	41,9	16,5	114,7
30	85,0	41,0	18,4	128,0
40	82,9	39,0	20,3	141,3
60	82,9	39,0	20,3	141,3

сорбции в водной фазе растворов при контакте с пектином отражено в таблице 1.

В течение 60 минут максимальное извлечение свинец-ионов пектином составило 20,3% от равновесной концентрации, а равновесие наступает через 40 минут.

Найденные экспериментальные и расчетные величины адсорбции исследуемого пектина приведены в таблице 3.

Итак, в ходе исследования выявлена выраженная комплексообразующая способность пектина из кожуры семян люпина (141,3 мг/г) по отношению к свинец-ионам. Образование свинца пектината протекает по кинетике I-го порядка с величиной константы скорости $8,62 \cdot 10^{-3} \text{ мин}^{-1}$. Процент связывания свинец-ионов составил 20,3%, а сорбционный процесс лучше описывается уравнением Ленгмюра.

Очевидно, что физическая сорбция предшествует химической. Адсорбтив, адсорбированный под действием физических сил, затем связывается с пектином уже химическими силами, но в то же время поверхностные атомы сорбента сохраняют связь с остальными его атомами. Десорбция ионов свинца протекает с большим трудом и в незначительных количествах. Однако, и соотношение величин адсорбции уравнения Фрейндлиха близко к единице, что может свидетельствовать о неоднородности, хорошей пористости поверхности сорбента, обеспечивающей активное протекание процесса.

Таким образом, проведенное исследование сорбционной

Таблица 3
Соотношение экспериментальных и расчетных величин адсорбции свинец-ионов

$A_{\text{эксп}}^{\text{ф}}$ ммоль/г	$A_{\text{ф}}$ ммоль/г	$A_{\text{л}}$ ммоль/г	$\frac{A_{\text{эксп}}}{A_{\text{ф}}}$	$\frac{A_{\text{эксп}}}{A_{\text{л}}}$
4,00	3,73	3,93	1,072	1,015
5,40	4,83	5,09	1,118	1,061
6,00	5,29	5,55	1,134	1,081
7,33	6,29	6,53	1,165	1,123
Средняя величина			1,122	1,070

способности пектина, полученного из кожуры семян люпина экстрагированием раствором кислоты лимонной, показало, что данный пектин обладает достаточно высокой сорбционной способностью. Это позволяет рассматривать его в качестве эффек-

Информация об авторах: Васина Татьяна Михайловна – преподаватель, к.ф.н., 357532, Россия, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11; Мыкоц Лилия Петровна – заведующий кафедрой, к.ф.н., доцент; Степанова Наталья Николаевна – преподаватель, к.ф.н.; Зяблицева Надежда Сергеевна – старший преподаватель, к.ф.н.; Белоусова Анна Леонидовна – преподаватель, к.ф.н.; Компанцев Владислав Алексеевич – заведующий кафедрой, д.ф.н., профессор.

тивного детоксиканта и возможного компонента в продуктах, используемых в лечебно-профилактических целях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев В.П., Морозова Р.П., Кочергина Л.А. Аналитическая химия. Лабораторный практикум: уч. пособие для вузов. – М.: Дрофа, 2006. – 416 с.
2. Зяблицева Н.С., Васина Т.М., Щербакова Л.И. и др. Изучение количественного состава пищевых волокон кожуры семян люпина // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. / Под ред. М.В. Гаврилина. – Пятигорск: Пятигорская ГФА, 2010. – Вып. 65. – С.324-325.
3. Карпович Н.С., Донченко Л.В., Нелина В.В. и др. Пектин. Производство и применение. – Киев: Урожай, 1989. – 88 с.
4. Комиссаренко С.Н., Спиридонов В.Н. Пектины – их свойства и применение // Растительные ресурсы. – 1998. – Т. 34. Вып. 1. – С.111-119.
5. Эмануэль, Н.М., Кнорре Д.Г. Курс химической кинетики: 3-е изд. перераб. и доп. – М.: Высшая школа, 1974. – 400 с.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© ЛЕОНОВА С.Н., РЕХОВ А.В., КАМЕКА А.Л. – 2012
УДК 616.718.5/6-002.1-089

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ПЕРЕЛОМАМИ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ, ОСЛОЖНЕННЫМИ ХРОНИЧЕСКИМ ТРАВМАТИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ

Светлана Николаевна Леонова, Алексей Владимирович Рехов, Алексей Леонидович Камека
(Научный центр реконструктивно-восстановительной хирургии СО РАМН, директор – чл.-корр. РАМН Е.Г. Григорьев)

Резюме. Работа основана на анализе результатов обследования и лечения 71 больного из Иркутской области, поступивших в клинику НЦРВХ СО РАМН в плановом порядке с переломами костей голени, осложненными хроническим травматическим остеомиелитом. У больных с риском замедленного сращения перелома кроме стандартной операции дополнительно проводилась внеочаговая костная аутотрансплантация, при риске формирования ложного сустава выполнялась продольная кортикотомия зоны перелома. Установлено, что внеочаговая костная аутотрансплантация и продольная кортикотомия зоны перелома являются эффективными хирургическими методиками лечения пациентов с переломами костей голени, осложненными хроническим травматическим остеомиелитом, которые позволяют снизить риск замедленного сращения перелома и формирования ложного сустава, купировать некротическо-гнойный процесс к 4-й неделе после операции и сократить сроки лечения в среднем на 4-5 месяцев.

Ключевые слова: хронический травматический остеомиелит, внеочаговая костная аутотрансплантация, продольная кортикотомия зоны перелома.

SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH FRACTURES OF SHIN BONES COMPLICATED WITH CHRONIC TRAUMATIC OSTEOMYELITIS

S.N. Leonova, A.V. Rekhov, A.L. Kameka
(Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS)

Summary. The work is based on the analysis of the results of examination and treatment of 71 patients with fractures of shin bones complicated with chronic traumatic osteomyelitis treated in the clinic of SCRRS SB RAMS. Patients with risk of delayed union of the fractures had extrafocal bone autotransplantation in addition to the standard operation and also they had longitudinal corticotomy of fracture zone at the risk of forming the false joint. It was determined that extrafocal bone autotransplantation and longitudinal corticotomy of fracture zone were effective surgical methods of treatment of patients with fractures of shin bones complicated with chronic traumatic osteomyelitis that allowed to decrease the risk of delayed union of fractures and forming the false joint, to stop necrotic-purulent process to the 4th week after the operation and to shorten terms of treatment for 4-5 months at the average.

Key words: chronic traumatic osteomyelitis, extrafocal bone autotransplantation, longitudinal corticotomy of fracture zone.

Постоянное совершенствование методов оперативного и консервативного лечения больных с переломами, осложненными гнойной инфекцией, не приводит к значительному снижению количества неудовлетворительных результатов, сокращению числа больных хроническим остеомиелитом и уменьшению инвалидизации в данной группе больных [4,5,8,10,11]. Даже при применении чрескостного остеосинтеза, отличающегося малой травматичностью и высокой стабильностью фиксации отломков, нередко отмечается замедленная консолидация перелома, развитие ложного сустава [2,9].

Цель исследования: оценить эффективность предложенных хирургических методик лечения больных с переломами костей голени, осложненными хроническим травматическим остеомиелитом.

Материалы и методы

Работа основана на анализе результатов обследования и лечения 71 больного из Иркутской области, поступивших в клинику НИЦРВХ СО РАМН в плановом порядке с переломами костей голени, осложненными хроническим травматическим остеомиелитом (ХТО).

Исследование проведено в соответствии с Конституцией РФ глава 2 ст.21; Хельсинской декларацией; Конвенцией Совета Европы «О правах человека и биомедицине», пациенты подписывали добровольное информированное согласие. Статистическая обработка данных проведена в программе Statistica 8.0. Statsoft. Статистическую значимость различий оценивали по критерию t, непараметрическому критерию Стьюдента.

У всех больных имела место локальная (ограниченная) форма ХТО, когда некротически-гнойный процесс локализовался в области концов отломков большеберцовой кости. Благодаря разработанной нами системе раннего прогнозирования до начала лечения у больных был определен высокий риск нарушения репаративной регенерации в виде замедления сращения перелома (у 40 больных) и формирования ложного сустава (у 31 больного). Хирургическое лечение всех больных заключалось в выполнении стандартной операции: «некрсеквестрэктомия или моделирующая резекция кости и монолокальный чрескостный остеосинтез». Курс консервативного лечения включал противовоспалительную, антибактериальную, антикоагулянтную терапию. 42 больным кроме стандартной проводились дополнительные операции: «внеочаговая костная аутоотрансплантация» или «продольная кортикотомия зоны перелома» (первая группа).

Внеочаговая костная аутоотрансплантация (патент РФ №2311144; ФС №2008/118 от 18.06.2008) выполнялась следующим образом. Доступ к большеберцовой кости осуществляли разрезом мягких тканей до надкостницы длиной 1 см по передне-внутренней поверхности пораженной голени в проекции проксимального метафиза на удалении от чрескостных элементов аппарата внешней фиксации. Трепаном, или корончатой фрезой диаметром не более 10 мм в косопоперечном направлении к продольной оси голени (под углом 60-90° к продольной оси кости) формируют канал до противоположной кортикальной пластинки (рис. 1). Рану промывают растворами антисептиков.

Доступ к подвздошной кости осуществляют разрезом мягких тканей до надкостницы длиной 1 см в области передне-верхней ости. Трепаном, или корончатой фрезой диаметром не более 10 мм забирают губчатый аутоотрансплантат из гребня подвздошной кости длиной 3-4 см и помещают его в сформированный канал в проксимальном метафизе большеберцовой кости. Раны промывают растворами антисептиков, ушивают наглухо с оставлением дренажей в мягких тканях на 2-3 дня. Накладывают асептические повязки.

При выполнении продольной кортикотомии зоны перелома доступ к большеберцовой кости осуществляют разрезом мягких тканей до надкостницы длиной 2 см по передней поверхности голени в проекции перелома. При помощи долот производят продольное рассечение кости (кортикотомию) через зону перелома и оба отломка кости выше и ниже линии перелома на протяжении 2-4 см в двух плоскостях и до противоположной кортикальной пластинки большеберцовой кости (рис. 2). Рану промывают растворами антисептиков, ушивают наглухо с оставлением дренажа в мягких

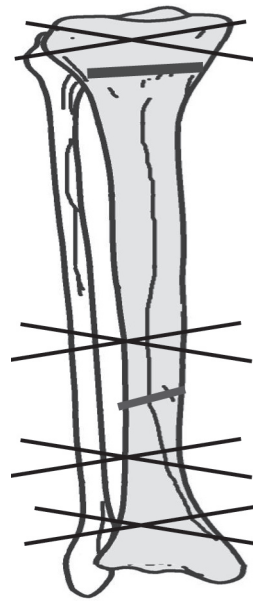


Рис. 1. Схема операции внеочаговой костной аутоотрансплантации.

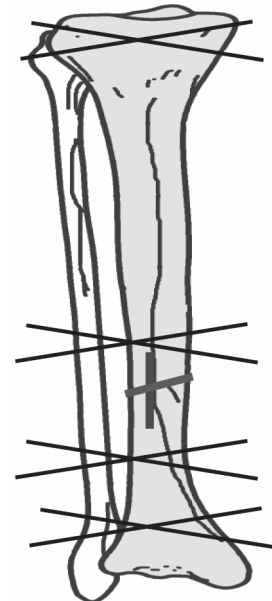


Рис. 2. Схема операции продольной кортикотомии зоны перелома.

тканях на 2-3 дня. Накладывают асептическую повязку.

29 больным выполнялась только стандартная операция (вторая группа). По возрасту, полу, давности травмы и остеомиелита, изменению костной и мягких тканей, локализации и распространенности повреждения и остеомиелитического процесса достоверных различий в группах не было (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика обследуемых больных с переломами костей голени, осложненными локальной формой ХТО, по отдельным показателям (M ± m)

	Первая группа (n=42)	Вторая группа (n=29)
Возраст (лет)	39,4±3,0	37,7±3,85
Пол (%)	м – 80,95±6,06 ж – 19,05±6,06	м – 75,86±7,95 ж – 24,14±7,95
Давность травмы (месяцев)	10,8±1,7	11,5±1,79
Давность остеомиелита (месяцев)	7,22±1,3	7,4±1,05
Характер перелома (%)		
Закрытый перелом	19,05±6,06	17,24±7,01
Открытый перелом	80,95±6,06	82,76±7,01
Локализация перелома (%)		
Средняя треть голени	42,85±7,64	37,93±9,01
Граница с/з и н/з голени	19,05±6,06	24,14±7,95
Нижняя треть голени	38,1±7,49	37,93±9,01
Изменение мягких тканей (%)		
Свищ	69,05±7,13	72,41±8,3
Рана	23,8±6,57	17,24±7,01
Трофическая язва	7,15±3,98	10,35±5,66

Для оценки состояния костной ткани пораженной голени: характера перелома, величины остеомиелитического поражения, и течения репаративной регенерации выполнялось рентгенологическое исследование в дооперационном и послеоперационном периоде в динамике (рентгенограммы пораженной голени в двух проекциях: прямой и боковой).

Для решения вопроса о демонтаже аппарата внешней фиксации (АВФ) проводилась клиническая проба, заключающаяся в определении подвижности в зоне перелома в двух плоскостях: фронтальной и сагитальной, и ходьбе в АВФ с расслабленными штангами в зоне перелома в течение трех дней.

Микрофлору раневого отделяемого определяли бактериологическим методом, проводили идентификацию микроорганизмов и определяли чувствительность к антибиотикам.

Результаты и обсуждение

Одной из задач проводимого нами исследования являлась оценка результатов хирургического лечения больных с пере-

ломами костей голени, осложненными локальной формой ХТО.

Стандартное хирургическое лечение больных проводится по следующей методике.

Доступ к перелому осуществляют путем рассечения мягких тканей в проекции перелома, на удалении от сосудисто-нервных пучков, или через рану, если таковая имеется, выделают концы отломков большеберцовой кости, с помощью долот и фрез удаляют рубцы, грануляции из зоны перелома, а также секвестры и плохо кровоснабжаемые участки костной ткани в области концов отломков по границе хорошо кровотока костной ткани. При закрытом костномозговом канале отломков последний вскрывают в проксимальном и дистальном направлении. Рану промывают растворами антисептиков, проводят вакуумную обработку. Концы отломков резецируют в одной плоскости с помощью фрез и долот и адаптируют под контролем зрения. Рану повторно промывают растворами антисептиков, устанавливают парасальную дренажную трубку для активного дренирования на всем протяжении раны. Через проксимальный и дистальный отломки большеберцовой кости проводят по две (три) перекрещивающиеся спицы на двух уровнях каждого из отломков, которые фиксируют и натягивают в кольцах аппарата внешней фиксации, кольца соединяют штангами.

Внеочаговая костная аутотрансплантация была проведена у 22 больных с риском замедленного сращения перелома.

При разработке данного метода были использованы механизмы влияния аутотрансплантации на процесс регенерации. Аутотрансплантат, введенный в проксимальный метафиз большеберцовой кости, является пролонгированным раздражающим фактором. Раздражение метафизарного отдела кости стимулирует эпиметафизарные и периостальные источники восстановления кровоснабжения кости (венозного в первую очередь), способствует максимальному развитию и включению анастомозирующих сосудов, обеспечивая необходимый уровень метаболических потребностей регенерирующих тканей. Образующиеся новые сосуды и коллагерали между ними, создают лучшие условия кровообращения, что сопровождается усилением обменных процессов и способствует регенерации тканей [7]. Исходя из того, что при регенерации минералы поступают в регенерат, в первую очередь из концов отломков, а затем из метафизов, а проксимальный метафиз является наиболее метаболически-активной зоной кости, то аутотрансплантация проксимальной метафизарной зоны способствует созданию оптимальных условий для регенерации и сращения перелома [1].

У 20 больных с риском формирования ложного сустава проводилась дополнительная операция: «продольная кортикотомия зоны перелома». Продольную кортикотомию зоны перелома можно выполнять на любом сроке лечения.

Процессы, происходящие в организме при использовании продольной кортикотомии, явились важными аргументами ее применения у больных с ХТО. После кортикотомии возникает «феномен регионарного ускорения» – процесс, обуславливающий синхронизацию «повреждение – выделение остеоиндуктивных и ингибирующих факторов, их регуляторное воздействие на клетки – смена стадий репаративной регенерации» [12]. В результате «феномена регионарного ускорения» происходит нормализация соотношения синтезируемых клетками про- и противовоспалительных цитокинов. Травматическое повреждение кости при кортикотомии

приводит к развитию воспалительного процесса (первая стадия репаративной регенерации), запускающего каскад локальных и системных механизмов, направленных на заживление перелома [1,6]. Гематома, образующаяся в зоне перелома, служит источником локальных факторов регенерации: многочисленных цитокинов и факторов роста, регулирующих пролиферацию, дифференцировку остеобластов и хондроцитов на ранних стадиях заживления перелома, а также стимулируют местные процессы ангиогенеза и кровообращения в области перелома [3,13]. Это способствует усилению обменных процессов, нормальному течению регенерации и сращению перелома.

Оценку эффективности лечения проводили по динамике выделения стафилококков и срокам сращения переломов.

При анализе результатов лечения 71 больного с переломами костей голени, осложненными ХТО, было выявлено, что в раневом отделяемом больных первой группы частота выделения патогенных стафилококков после внеочаговой аутотрансплантации и продольной кортикотомии была на 86-87% ниже, чем у больных второй группы ($p < 0,03$). К четвертой неделе после оперативного лечения у больных первой группы роста микрофлоры выявлено не было. Во второй группе, где использовалось только стандартное хирургическое лечение, через месяц после операции стафилококки встречались у половины больных.

Важным критерием эффективности явились сроки сращения переломов костей голени, осложненных ХТО. Среди больных с риском замедленного сращения перелома у 22 больных при использовании внеочаговой костной аутотрансплантации сращение перелома наступило в сроки от 5 до 6 мес., средний срок составил $5,22 \pm 0,18$ мес. Было достигнуто купирование некротически-гнильного процесса. У 18 больных при использовании стандартного лечения произошло замедление сращения перелома на срок до $11,24 \pm 0,79$ мес. Имелись случаи повторных госпитализаций у 5 больных через 1,5-2 мес. после выписки в связи с появлением свищей в зоне перелома.

Применение у 20 больных с риском формирования ложного сустава продольной кортикотомии позволило добиться сращения перелома у 19 (95%) в течение 5-6 месяцев, средний срок составил $5,65 \pm 0,18$ месяца. У одного больного, который в течение пяти месяцев не являлся на контрольный осмотр, сформировался ложный сустав. Выполнение стандартного хирургического лечения не позволило добиться сращения перелома у 11 больных, ложные суставы сформировались в сроки от 9 до 14 месяцев. Имелось нарушение опороспособности поврежденной конечности, подвижность костных отломков и наличие свищей в зоне перелома.

Таким образом, внеочаговая костная аутотрансплантация и продольная кортикотомия зоны перелома, являющиеся эффективными хирургическими методиками лечения больных с переломами костей голени, осложненными хроническим травматическим остеомиелитом.

Использование при лечении больных с переломами костей голени, осложненными локальной формой хронического травматического остеомиелита, внеочаговой костной аутотрансплантации и продольной кортикотомии зоны перелома позволяет снизить риск замедленного сращения перелома и формирования ложного сустава, купировать некротически-гнильный процесс и обеспечивает сокращение сроков лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барабаш А.А., Барабаш Ю.А. Клиническое применение костнопластической стимуляции компрометированного костеобразования // VII съезд травматологов-ортопедов России: тез. докл. / Под ред. Н.Г. Фомичева. – Новосибирск, 2002. – В 2 т. Т. 2. – С.323-324.
2. Боровков В.Н., Сорокин Г.В., Еремин А.В., Боровкова А.В. Методы лечения переломов костей конечностей у пострадавших с сочетанной и политравмой // Лечение сочетанных травм и повреждений конечностей: сб. докл. Всерос. науч.-практ. конф. – М., 2008. – С.15-16.
3. Воспаление. Руководство для врачей / Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. – М.: Медицина, 1995. – 640 с.
4. Грицай Н.П., Коструб А.А., Вернигора И.П. и др. Современные принципы лечения больных посттравматическим остеомиелитом длинных костей // Ортопедия, травма-

тология и протезирование. – 1994. – №3. – С.22-28.

5. Ключин Н.М., Аранович А.М., Шляхов В.И., Злобин А.В. Новые технологии лечения больных хроническим остеомиелитом – итог сорокалетнего опыта применения метода чрескостного остеосинтеза // Гений ортопедии. – 2011. – №2. – С.32-38.

6. Корж А.А., Дедух Н.В. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – №1. – С.77-84.

7. Свешников А.А., Макушин В.Д., Ларионов А.А. и др. Состояние кровообращения, костеобразования и плотность минеральных веществ в области коленного сустава у больных с деформирующими артрозами // Гений ортопедии. – 2002. – №2. – С.129-134.

8. Сидорова Г.В., Гаркуша Л.Г., Барабаш Ю.А., Кросс А.Л.

Влияние медико-социальных факторов на инвалидность вследствие травм длинных костей // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 1999. – Т. 2. №1 (9). – С.124-125.

9. Скляничук Е.Д., Зоря В.И., Гурьев В.В., Васильев А.П. Эндостальная декортикация как важнейший фактор эффективности хирургического лечения последствий тяжелой скелетной травмы с нарушением костной регенерации // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2009. – №1. – С.19-25.

10. Шевцов В.И., Аранович А.М. Лечение больных с неправильно сросшимися переломами костей голени, осложнен-

ными хроническим остеомиелитом // Современные методы лечения больных с травмами и их осложнениями: матер. Всеросс. науч.-практ. конф. – Курган, 2006. – С.456-457.

11. Cierny G. Infected Tibial Nonunion // Clin. Orthop. – 1999. – Vol. 360. – P.97-105.

12. Frost H.M. The Biology of Fracture Healing. An Overview for Clinicians. Part I // Clin. Orthop. and Rel. Res. – 1989. – Vol. 248. – P.283-293.

13. Vichnick D. Fracture healing // A basic science primer in Orthopedics / Ed. by F. Bronner, R. Worrel. – Williams & Wilkins, 1991. – 253 p.

Информация об авторах: Леонова Светлана Николаевна – к.м.н., ведущий научный сотрудник, 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. (3952) 290364, e-mail: scrrs.irk@gmail.com; Рехов Алексей Владимирович – к.м.н., с.н.с.; Каменка Алексей Леонидович – м.н.с.

© МАРЯНЯН А.Ю. – 2012

УДК: 616.97:618.2-08

ЛЕЧЕНИЕ УРЕАМИКОПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Анаит Юрьевна Марьян

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, зав. – д.м.н., проф. В.В. Флоренсов)

Резюме. Обследовано 577 женщин. У 485 женщин выявлена уреамикоплазменная инфекция. Выделены 4 группы: 1 группа (n=92) – беременные женщины, у которых не было обнаружено возбудителей урогенитальных инфекций (контрольная группа); 2 группа (n=173) – беременные женщины с уреамикоплазменной инфекцией, у которых был положительный эффект от антибактериальной терапии (полная микробиологическая эрадикация или уменьшение микробного числа); 3 группа (n=208) – беременные женщины с уреамикоплазменной инфекцией, у которых полностью отсутствовал эффект от лечения; 4 группа (n=104) – беременные женщины с уреамикоплазменной инфекцией, которым антибактериальная терапия не была проведена. Описана роль этиотропного лечения уреамикоплазменной инфекции у беременных и эффективность препаратов, применяемых при лечении данной инфекции. Выявлено, что специфическая терапия у беременных, имеющих уреамикоплазменную инфекцию, может быть применена только после установления этиологической роли этих микроорганизмов в развитии патологии матери и плода. В этом случае эффективным и безопасным антибиотиком для беременных может явиться джозамицин, при применении которого отмечено хорошая переносимость.

Ключевые слова: беременность, уреоплазмоз, микоплазмоз, лечение, джозамицин.

THE TREATMENT OF UREAMICOPLASMIC INFECTION IN PREGNANT WOMEN

A.Yu. Marianian

(Irkutsk State Medical University)

Summary. There have been examined 577 women. Ureamicoplasmas infection has been revealed in 485 women. They were divided into 4 groups: 1 group (n=92) – the pregnant women without urogenital infection (the checking group); 2 groups (n=173) – a pregnant women with ureamicoplasmic infection, who had a positive effect from antibacterial therapy (full microbiological eradication or reduction of the microbial number); 3 groups (n=208) – pregnant women with ureamicoplasmic infection, who had no any effect after treatment; 4 groups (n=104) – pregnant women with ureamicoplasmic infection, in whom antibacterial therapy was not organized. It was revealed that specific therapy in pregnant women with ureamicoplasmic infection may be applied only after the establishment of an etiological role of these microorganisms in the development of the pathology in mother and fetus. In this case, the effective and safe antibiotic for pregnant women can be dgozamicini, which has good tolerance.

Key words: pregnancy, ureaplasmas, mycoplasmas, treatment, dgozamicini.

В течение последних лет все больше ученых и клиницистов проявляют интерес к микоплазменной инфекции [23,29,38]. Мнения специалистов о значимости микоплазм в структуре акушерско-гинекологической патологии различны. Одни считают их сапрофитами, обосновывая это широким распространением инфекции; другие – условно патогенными организмами, выделяя критерии необходимости лечения; третьи полагают, что лечение необходимо в любом случае. Однако все авторы признают высокое распространение этих микроорганизмов и необходимость их дальнейшего изучения.

Ряд авторов [2;22] относят микоплазмы к абсолютным патогенам, ответственным за развитие определённых осложнений беременности, включая самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, рождение детей с низкой массой тела, мертворождение, хореоамнионит, послеродовые осложнения у женщин.

Другие исследователи [4,15,17,24,28,30,31,34,35,37] отно-

дят микоплазмам роль комменсалов урогенитального тракта, способных лишь при определённых условиях вызывать инфекционные осложнения у матери и плода, чаще в ассоциации с другими патогенными и условно-патогенными микроорганизмами.

В последние десятилетия отмечено широкое распространение среди населения инфекций, передающихся половым путем и проявляющихся различными непатогномичными поражениями мочеполовой системы. Изменилась структура инфекционной заболеваемости беременных, а также плода и новорожденного. Резко возросла роль возбудителей заболеваний, передаваемых половым путем (хламидии, микоплазмы и уреоплазмы), вирусной инфекции (вирус простого герпеса, цитомегаловирус), анаэробной инфекции и грибов [5,9].

Микробная колонизация гениталий на фоне нарушения вагинального микробиоценоза может явиться начальным этапом инфекционного процесса и оказать неблагоприятное

воздействие на течение беременности и состояние плода. Заболеваемость урогенитальным уреоплазмозом в России с 1993 по 1999 гг. возросла в 3,9 раза, что в свою очередь является причиной увеличения показателя воспалительных заболеваний органов мочеполовой сферы, бесплодия, невынашивания беременности [7].

По данным литературы, частота уреамикоплазменной инфекции составляет 5-30% [12,21].

Такие факторы, как беременность, аборт, нарушение иммунологической реактивности организма усиливают патогенность микоплазм [2].

Частота выделения *Ureaplasma urealyticum* у беременных составляет 50-75%, *Mycoplasma hominis* – 20-25%. Во время беременности высеваемость уреамикоплазм увеличивается в 1,5-2 раза, что объясняется изменением иммунного и гормонального статуса женщины [1,11].

Социальную значимость этой инфекции подтверждают данные о том, что инфицированность *M. hominis* приводит к прерыванию беременности в 70-80% случаев. Исход беременности характеризуется частым ее недонашиванием – в 1,5 раза чаще, чем в контрольной группе. Пороки развития плода встречаются в 25-50% случаев. Часто наблюдается обсеменение околоплодных вод при восходящем пути инфицирования. По некоторым данным, при амниоцентезе *M. hominis* была выделена у 35% беременных, страдающих хориоамнионитом. У клинически здоровых беременных она выделялась в 8% случаев. По данным А.В. Цинзерлинга [25], внутриутробный микоплазмоз занимает одно из важнейших мест среди внутриутробных инфекций человека. На вальовом секционном материале детских стационаров за 1980-2000 гг. было показано, что внутриутробный микоплазмоз составил 34,4% по отношению ко всем другим внутриутробным инфекциям.

Недоношенные дети оказываются инфицированы микоплазмами в 3 раза чаще, чем доношенные. При внутриутробном микоплазмозе развивается генерализованный патологический процесс: поражаются органы дыхания и зрения плода, печень, почки, ЦНС, кожные покровы. Внутриутробная микоплазменная пневмония протекает, как правило, в виде интерстициальной пневмонии, сопровождающейся выраженными циркуляторными расстройствами, кровоизлияниями в альвеолы, образованием тромбов и глиалиновых мембран. Персистенция инфекции в крови объясняет высокий процент обнаружения микоплазм в амниотической полости (39%) при кесаревом сечении в тех случаях, когда у новорожденного определялась внутриутробная инфекция. По данным некоторых авторов, при выявлении микоплазменной инфекции в цервикальном канале и при отсутствии клинических признаков хориоамнионита в водах определяется высокий уровень интерлейкина-8, который является промедиатором, вызывающим бронхопупульмональную дисплазию у плода. В клинической картине с первых минут жизни определяются явления пневмонии и ателектаза легких, метаболический ацидоз, лейкопения и нейтропения.

Прослеживается определенная связь между инфицированием беременных женщин и рожениц урогенитальными микоплазмами и развитием у них септических осложнений после абортов и родов. Клиническое течение послеродового микоплазменного сепсиса характеризуется внезапным началом без предшествующего субфебрилитета и относительно благополучным состоянием пациентов. Обычно септическое состояние исчезает без специального лечения (транзиторная лихорадка). В США, например, *U. urealyticum* считается одним из важнейших патогенов, приводящих к послеродовым и послеоперационным эндометритам (Patai, 1998), терапия которых проводится макролидами или фторхинолонами.

Существует пять основных путей проникновения инфекции в организм беременной: восходящий, нисходящий, гематогенный, трансдецидуальный и смешанный. Наибольший риск представляет восходящий путь инфицирования [11].

По данным многих авторов, внутриутробное инфицирование плода, на современном этапе, является одной из наиболее важных проблем акушерства и перинатологии. Частота его колеблется от 6 до 53%, достигая 70% среди недоношенных детей. В структуре перинатальной смертности удельный вес внутриутробной инфекции составляет от 2 до 65,6% [6,11,27]. Такие разноречивые показатели объясняются трудностями диагностики данной патологии, которая ча-

сто скрывается за такими диагнозами, как внутриутробная гипоксия, асфиксия, родовая травма.

Учитывая, что у микоплазм отсутствует клеточная стенка, они устойчивы ко многим антибактериальным препаратам, действие которых связано с биосинтезом белков клеточной стенки, и чувствительностью к ингибиторам синтеза мембранных и внутрицитоплазматических белков. Это препараты таких групп, как тетрациклины – тетрациклин, доксициклин; макролиды – эритромицин, азитромицин, спирамицин; фторхинолоны – ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин, норфлоксацин. В последние годы многими учеными отмечается резистентность микоплазм к некоторым антибиотикам групп тетрациклина и макролидов [20].

Выбор антибиотика осуществляется с учетом срока беременности и чувствительности микроорганизмов. Учитывая смешанный состав возбудителей и характер микробных ассоциаций, предпочтение отдается препаратам широкого спектра действия. Параллельно с этиотропным лечением осуществляется коррекция иммунного статуса беременной, проводится создание колонизационной резистентности кишечника и влагалища [10,13,18,19].

В качестве препарата выбора при бактериальных инфекциях (микоплазмоз, уреоплазмоз, хламидиоз) во всех триместрах беременности предпочтительно использование джозамицина. Джозамицин – антибиотик из ряда макролидов, имеющий 16-членное лактоновое кольцо, соединенное с длинной боковой цепочкой, содержащей аминогликозид, эстрифицированный с алифатической угольной кислотой. Он хорошо проникает через биологические мембраны, быстро накапливается во внесосудистом русле, при этом создавая высокую концентрацию в тканях и клетках, накапливается в фагоцитах [3,16,26,36]. Предлагается 2 схемы применения джозамицина: 500 мг два раза в сутки в течение 12 дней и 500 мг 3 раза в сутки в течение 8 дней. Эффективность использования первой схемы составляет 83%, второй – 100%. Во втором и третьем триместрах, по некоторым рекомендациям, назначают кларитромицин по 250 мг перорально 2 раза в день в течение 10 дней. Начиная с 18-20 недель беременности, альтернативным препаратом является спирамицин по 3 млн МЕ внутрь 3 раза в день в течение 10 дней [19].

Что касается генитальных микоплазм, то в 2007 годуработан консенсус специалистов, занимающихся вопросами диагностики и терапии инфекций, ассоциированных с микоплазмами. Так как *M. genitalium* в настоящее время относят к патогенным микроорганизмам, то при выявлении этого микроорганизма всегда назначается этиотропное лечение. При выявлении *U. Urealyticum* и *M. hominis* (относящихся к условнопатогенным микроорганизмам) лечение следует назначать, если других бактериальных и вирусных агентов, кроме микоплазм, не выявлено при: наличии клинических и лабораторных признаков воспалительного процесса органов мочеполовой системы; предстоящих оперативных или других инвазивных лечебно-диагностических манипуляциях в области мочеполовых органов; отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе (невынашивание беременности, бесплодие, перинатальные потери и др.); осложненном течении настоящей беременности, предполагающим возможное инфицирование плода [8,15].

Лечение следует назначать при наличии у пациенток клинических проявлений воспалительного процесса и в том случае, если *U. urealyticum* и *M. hominis* выявляются в количестве более 104 КОЕ/мл. Наиболее активными антибиотиками *in vitro* для элиминации всех видов генитальных микоплазм являются из макролидов – джозамицин, из тетрациклинов – доксициклин. При выявлении *M. genitalium* наиболее эффективны азитромицин, джозамицин, доксициклин [15].

С точки зрения зарубежных авторов, лечение микоплазменной инфекции во время беременности не обоснованно и не приводит к снижению осложнений беременности [33,39].

По данным И.Ю. Фофоновой (2007), при отсутствии клинико-лабораторных признаков воспалительных изменений при наличии у женщин микоплазм или других условнопатогенных микроорганизмов в цервикальном канале, антибактериальная терапия не считается показанной.

После лечения проводится контрольное обследование, включающее оценку клинических, ультразвуковых и доплерометрических данных, состояние микроценоза влагалища

ща через 1-7 сут. после лечения. Контрольное лабораторное обследование проводят культуральным методом и методом ПЦР через 4-6 недель.

Следует подчеркнуть, что в литературе мало сообщений о тактике ведения беременных с микоплазмозом и сроках его лечения.

Подводя итог анализу отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, можно констатировать, что в последние годы сохраняется тенденция к увеличению частоты смешанной инфекции, в том числе *U. urealyticum*, *M. hominis* у беременных женщин. Остается еще малоизученными вопросы влияния уреамикоплазменной инфекции на течение беременности, родов, послеродового периода у женщин, на степень контаминации и процесс развития воспалительных заболеваний у рожденных ими детей. Недостаточно исследован вопрос о необходимости лечения указанной урогенитальной инфекции во время беременности.

Не смотря на это перед врачами-акушерами-гинекологами и венерологами повседневно встают вопросы о необходимости лечения, об адекватном выборе этиотропных препаратов и сроков лечения данной инфекции.

Цель исследования: изучить роль этиотропного лечения уреамикоплазменной инфекции у беременных и эффективность препаратов, применяемых при лечении данной инфекции.

Материалы и методы

Обследовано 577 женщин. Их возраст составил от 18 до 26 лет – 160, от 27 до 35 – 198 женщин, от 36 до 42 – 22.

Всем женщинам проводили комплексное лабораторное обследование, включавшее идентификацию наиболее распространенных урогенитальных инфекций (*N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *C. trachomatis*, дрожжеподобных грибов рода *Candida*, анаэробных и аэробных микроорганизмов). Для выявления генитальных микоплазм (*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* и *Mycoplasma genitalium*) использовали метод ПЦР-анализа с тест системами «Литекс» (Москва), а для количественной оценки *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* использовали культуральный метод с помощью тест-системы DUO («Sanofi», Франция). Материалом для исследования явились отделяемое и соскоб влагалища, цервикального канала, уретры и центрифугат утренней свежесобранной мочи.

Для лечения беременных с уреамикоплазменной инфекцией мы руководствовались общими принципами и правилами, принятыми для этой категории больных. При уреамикоплазменной инфекции, препаратами выбора были препараты из группы макролидов. Использовали перорально эритромицин, спирамицин, джозамицин. Лечение проводили после 16 недель беременности. Контрольное обследование было через 1-1,5 месяца методом ПЦР и культуральным методом.

Суточные дозы антибиотиков составили: эритромицина – 1,0, разделенная на 4 приема; спирамицина – 9 млн. МЕ, разделенная на 3 приема; вильпрафена – 1,5, разделенная на 3 приема. Курс лечения эритромицином составил 14 дней, ровамицином – 10 дней, вильпрафеном – 10 дней.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного комплекса Statistica v. 8.0, использовались непараметрические методы анализа. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Всего была пролечена 381 женщина, при лечении которых мы наблюдали следующие результаты: положительный результат от лечения был у 168 (44,1%) женщин, из которых этиологическое излечение, т.е. элиминация возбудителя – у 45 (11,8%) и уменьшение микробного числа – у 123 (32,3%) женщин; отсутствие эффекта от применения этиотропного препарата было у 213 (55,9%) женщин.

Этиологическое излечение при лечении джозамицином

наблюдалось у 26 (19,5%) беременных, тогда как при терапии спирамицином только у 17 (9,8%), что при статистической обработке для данного числа наблюдений оказалось статистически значимым ($p=0,031$), а у 2 (5,3%) женщин этиологическое выздоровление наступило при применении эритромицина, что при сравнении с эффективностью вильпрафена и ровамицина статистически оказалось не значимым (табл. 1).

Таблица 1

Этиологическая эффективность препаратов при лечении уреамикоплазменной инфекции у беременных женщин

Препараты	Число пролеченных женщин	Полный эффект (этиологическое выздоровление)		Частичный эффект (снижение титра)		Отсутствие эффекта от лечения	
		n	%	n	%	n	%
Джозамицин	133	26	19,5*	43	32,3	64	48,1
Спирамицин	174	17	9,8	54	31,03	103	59,2
Эритромицин	38	2	5,3	11	28,9	25	65,8
Свечи	36	0	0	15	41,7	21	58,3
Всего	381	45	11,8	123	32,3	213	55,9

Примечание: * $p<0,05$ – статистически значимые различия при сравнении эффективности джозамицина и спирамицина.

Уменьшение микробного числа было у 43 (32,3%) женщин с уреамикоплазменной инфекцией при лечении джозамицином, у 54 (31,03%) – при терапии спирамицином и у 11 (28,9%) беременных, которые принимали эритромицин. Кроме того, такой же эффект был получен у 15 женщин при местном лечении (свечи Метронидазол+Миконазол, т.е. «Клион Д» в течение 10 дней), однако, при статистической обработке статистически значимые различия не выявлено ($p=0,06$).

Отсутствие вообще какого-либо эффекта от лечения было у 64 женщин (48,1%), пролеченных вильпрафеном, у 103 (59,2%) – пролеченных ровамицином, у 25 беременных (65,8%) при терапии эритромицином и после курса местного лечения эффекта не было у 21 женщины (58,3%) ($p=0,086$).

Определенный интерес представляют показатели этиологической излеченности в зависимости от сроков начала терапии (табл. 2 а, б).

Таблица 2 (а)

Этиологическая эффективность препаратов группы макролидов у беременных женщин в зависимости от срока начала лечения

Препараты	II триместр		III триместр	
	Полная и частичная элиминация микоплазм		Полная и частичная элиминация микоплазм	
	n	%	n	%
Джозамицин	51	50,5	18	56,3
Спирамицин	48	37,8	23	48,9
Эритромицин	10	35,7	3	30
Местное лечение	15	60	5	45,5

При сравнении эффективности антибактериальных пре-

Таблица 2 (б)

Препараты	II триместр				III триместр			
	Этиологическое выздоровление		Уменьшение титра		Этиологическое выздоровление		Уменьшение титра	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Джозамицин	22	21,8	29	28,7	4	12,5	14	43,8
Спирамицин	12	9,4	36	28,3	5	10,6	18	38,3
Эритромицин	2	7,1	8	28,6	0	0	3	30
Местное лечение	5	20	10	40	0	0	5	45,5

паратов в зависимости от срока гестации, когда было начато лечение уреамикоплазменной инфекции не получено статистически значимых различий ($p=0,73$).

Так, эффективность джозамицина во втором триместре составила 50,5% и почти столько же в третьем триместре – 56,3%, при лечении спирамицина элиминация микоплазм наблюдалась во втором триместре в 37,8% случаев и в третьем триместре – 48,9%. Такая же тенденция прослеживалась при лечении эритромицином и местного курса терапии (свечи Метронидазол+Миконазол, т.е. «Клион Д»).

Сложность выбора антимикробного препарата, эффективного в отношении генитальных микоплазм, определяется их микробиологическими особенностями, прежде всего –

Таблица 3
Переносимость этиотропных препаратов

Побочные эффекты	Джозамицин (n=133)		Спирамицин (n=174)		Эритромицин (n=38)	
	n	%	n	%	n	%
Потеря аппетита	0	0	0	0	4	10,5
Тошнота	0	0	11	6,3	4	10,5
Рвота однократная	0	0	0	0	2	5,3
Рвота неоднократная	0	0	0	0	0	0
Диарея однократная	10	7,5	20	11,5	7	18,4
Диарея неоднократная	0	0	0	0	2	5,3
Головокружение	0	0	0	0	0	0
Головная боль	19	14,3	0	0	0	0
Сонливость	0	0	0	0	0	0
Кожные высыпания	0	0	8	4,6	1	2,6
Кандидоз	19	14,3	80	45,9	23	60,5*

Примечание: * - $p < 0,05$ – статистически значимые различия частоты побочных эффектов при лечении различными антибиотиками.

отсутствием клеточной стенки. Вследствие этого микоплазмы чувствительны к ингибиторам синтеза протеинов.

Проводимая нами специфическая терапия микоплазменной инфекции была неэффективна, т.к. элиминация возбудителя произошла только у 11,8% беременных.

В структуре побочных эффектов джозамицина одно-

кратная диарея была у 10 женщин, что составило 7,5%, головная боль и кандидоз влагалища – по 14,3%. При терапии спирамицином тошнота регистрировалась у 6,3% больных, однократная диарея – у 11,5%, кожные высыпания – у 4,5%, кандидоз влагалища – у 45,9%. При лечении эритромицином потеря аппетита и тошнота отмечалась по 10,5%, однократная рвота у 2 человек, однократная диарея – у 7 (18,4%) и у 2 женщин диарея была более одного раза (табл. 3).

Аллергическая реакция на эритромицин в виде кожных высыпаний была замечена у 2 беременных. Кандидоз влагалища регистрировался у 60,5% женщин, что по сравнению с кандидозом влагалища при терапии джозамицином и спирамицином была статистически значительно выше ($p=0,023$). Данный факт требует своевременной коррекции микробиоценоза у этой категории больных и профилактического использования фунгицидных препаратов, особенно при лечении спирамицином и эритромицином.

Таким образом, учитывая, что микоплазмы играют роль комменсалов урогенитального тракта, специфическая их терапия не должна проводиться. В случае выявления этиологической роли этих микроорганизмов в развитии патологии матери и плода при беременности проведение специфической терапии следует считать целесообразным. В этом случае наиболее эффективным и безопасным антибиотиком для беременных женщин может явиться назначение джозамицина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адашкевич В.П. Заболевания, передаваемые половым путем. – Витебск, 1996. – 280 с.
2. Владимиров Н.Н., Третьякова А.Н., Владимирова Е.Л. // Вестник последипломного медицинского образования. – 2002. – №4. – С.21-22.
3. Гамова Н.А. Чувствительность к лекарственным препаратам *Ureaplasma urealyticum*, персистирующих в организме больных при хронических воспалительных заболеваниях урогенитального тракта // Журн. микробиологии. – 2003. – №4. – С.81-85.
4. Горисюк А.Ф., Иванов С.А. Микрофлора при негонекокковых // Акт. вопр. дерматовенерологии. – Харьков, 1990. – 25 с.
5. Гуртовой Б.Л., Анкирская Л.С., Ванько Л.В. Внутриутробная бактериальная инфекция плода и новорожденного // Акушерство и гинекология. – 1994. – №4. – С.20-26.
6. Дурова А.А., Симакова Н.Г., Смирнова В.С. Этиология и патогенез внутриутробной инфекции // Акушерство и гинекология. – 1995. – №6. – С.9-12.
7. Кисина В.И. и др. Современное состояние вопроса о значении *Ureaplasma urealyticum* в генезе урогенитальных заболеваний // ИППП. – 2002. – №1. – С.8-16.
8. Кисина В.И., Забиров К.И., Мешков В.В., Загребина О.С. // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – Т. 45. №6. – С.29-32.
9. Козлова Л.В., Иванян А.Н., Грибко Т.В. Диагностика, профилактика и лечение внутриутробных инфекционных заболеваний. – Смоленск, 1997. – 228 с.
10. Короткий Н.Г., Воробьев С.В., Царев В.Н. Сравнительная клинико-лабораторная оценка эффективности антибиотиков при лечении больных с микоплазменной инфекцией // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2003. – №4. – С.58-62.
11. Краснополянский В.И. Инфекция в акушерстве: Сб. науч. тр. – М., 1995. – 24 с.
12. Лысенко К.А., Тютюнюк В.Л. Перинатальные аспекты микоплазменной инфекции // Акушерство и гинекология. – 2007. – №4 – С.8-11.
13. Малова И.О. Вильпрафен в лечении смешанной хламидийно-микоплазменной инфекции урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2004. – №3. – С.69-72.
14. Прилепская В.Н., Кисина В.И., Соколовский Е.В. и др. К вопросу о роли микоплазм в урогенитальной патологии // Гинекология. – 2007. – Т. 9. №1. – С.31-38.
15. Прилепская В.И., Фофанова И.Ю. Микоплазменная инфекция и беременность // Акушерство и гинекология. – 2007. – №4 – С.5-8.
16. Прохоренков В.И., Шапран М.В. Уреамикоплазменная инфекция: современное состояние чувствительности и резистентности к антибиотикам // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2006. – №2. – С.59-61.

17. Савичева А.М., Прилепская В.Н., Соколовский Е.В., Кисина В.И. Роль микоплазм в урогенитальной патологии женщин и их половых партнеров // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – №1 – С.11-22.
18. Синальских А.И., Гучев И.А. Макролиды: современная концепция применения // Русский мед. журн. – 2003. – №2. – С.88-92.
19. Стрижаков А.Н., Баев О.Р., Буданов П.В. Система обследования и лечения беременных с нарушениями микроценоза родовых путей, инфекциями, передаваемыми половым путем, и восходящим инфицированием плода // Акушерство и гинекология. – 2003. – №1. – С.47-52.
20. Тараскина А.Е. и др. Антибиотикоустойчивость *Mycoplasma hominis* в клинической практике // ИППП. – 1999. – №2. – С.32-34.
21. Тареева Т.Г. и др. Патогенез, диагностика и лечение внутриутробных инфекций // Вестн. Рос. ассоц. акушерства и гинекологии. – 1994. – №1. – С.85-91.
22. Фомичева Е.Н., Зарубина Е.Н. Роль уреамикоплазменной и хламидийной инфекций в акушерской практике // Акушерство и гинекология. – 1997. – №2. – С.55-57.
23. Фофанова И.Ю. Особенности течения беременности при наличии урогенитальных микоплазм // Гинекология. – 2007. – Т. 9. – №1.
24. Хадсон М.М.Т. *Ureaplasma urealyticum* // ЗППП. – 1998. – №1. – С.3-10.
25. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции. – М., 1997. – С.67-78.
26. Яценко С.В., Ольховский И.А., Рузаева Л.А. Чувствительность *Ureaplasma urealyticum* к антибиотикам // Клинич. микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. – №2. – С.47.
27. Carrol C.G., et al. Colonization and transmission of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* // Brit. J. Obstet. Gynec. – 1996. – Vol. 103. №1. – P.54-59.
28. Gubelin H.W., et al. Molecular detection of *Mycoplasma genitalium* in men and pregnant women // Rev. Chilena. Infectol. – 2006. – Vol. 23. №1. – P.15-19.
29. Himmelreich R., Plagens H., Hilbert H., et al. Comparative analysis of the genome of the bacteria *Mycoplasma pneumoniae* and *Mycoplasma genitalium* // Nucl. Acids Res. – 1997. – Vol. 25. – P.701-712.
30. Judlin P. Genital mycoplasmas // Gynecol. Obstet. Fertil. – 2003. – Vol. 31. №11. – P.954-959.
31. Keane F.E.A., et al. The association of *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasmas genitalium* with nongonococcal urethritis: observations on heterosexual men and their partners // Int. J. STD. AIDS. – 2000. – №11. – P.435-439.
32. Patai K., Fuzi M., Kanjo A.N. Severe genital mycoplasma infection following cesarean section // Orv. Hertil. – 1998. – Vol. 139. №11. – P.641-643.
33. Raynes-Greenow C.H., et al. Antibiotics for ureaplasma in the vagina in pregnancy // Cochrane Database Syst. Rev. – 2004.

– №1. – P.37-67.

34. Razin S., Yoge V., Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas // Microbiol. Mol. Biol. – 1998. – №12. – P.1094-1156.

35. Robertson B.D., Meyer T.F. Genetic variation in pathogenic bacteria // Trends Genet. – 1992. – №8. – P.422-427.

36. Soltz-Szots J., et al. Bedeutung der Dosierung von Josamycin bei der Dthandlung von Chlamyditninfizierten Schwangeren. Ztschrift Hfutrkrankheiten // J. Infect. Dis. – 1989. – Vol. 64. №2. – P.129-131.

37. Uskula A., Kohl P.K. Genital mycoplasmas, including Mycoplasma genitalium, as sexually transmitted agents // Int. J. STD AIDS. – 2002. – Vol. 13. №2. – P.79-85.

38. Waites K.B., Katz B., Schelonka R.L. Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens // Clin. Microbiol. Rev. – 2005. – №18 (4). – P.757-789.

39. Zotter H., et al. Ureaplasma urealyticum pneumonia and isolation of U. urealyticum from endotracheal tube aspirates of preterm and full-term infants // Gynakol. Geburtshilfliche. Rundsch. – 1999. – Vol. 39. №4. – P.191-194.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания 1, ИГМУ, кафедра акушерства и гинекологии, тел. (3952) 685744; e-mail: anait_24@mail.ru, Марьяня Анаит Юрьевна – ассистент, к.м.н.

© МЫМРИНА А.Л., ГЕЛЛЕР Л.Н., ЖИЛИНА Н.М. – 2012
УДК 615.1 – 617.96

КЛАСТЕРИЗАЦИЯ КОММУНИКАЦИЙ ВО ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ВРАЧЕЙ И ПРОВИЗОРОВ НА ЭТАПЕ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Анна Лаврентьевна Мымрина^{1,2}, Лев Николаевич Геллер¹, Наталья Михайловна Жилина³
(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра управления и экономики фармации, зав. – д.ф.н., проф. Л.Н. Геллер; ²Городская клиническая больница №1 г. Новокузнецка, гл. врач – д.м.н., проф. Д.Г. Данцигер; ³Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. А.В. Колбаско, кафедра медицинской кибернетики и информатики, зав. – д.м.н., проф. Г.И. Чеченин)

Резюме. В статье представлены результаты разработки кластерной модели взаимодействия врача и провизора на этапе реанимации и интенсивной терапии и анализа ее влияния на результаты работы данного отделения. Кластерный подход в организации медицинской и фармацевтической помощи позволяет своевременно предоставлять фармацевтическую помощь необходимого уровня и содержания. Рассмотренная система кластерного подхода способствует снижению летальности (в 2,6 раз), сокращению длительности пребывания больного на койке (в 2,4 раза), а также позволяет снизить как прямые (в 1,86 раз) так и косвенные затраты медицинской организации.

Ключевые слова: фармацевтическая помощь, моделирование, кластерный подход, фармакотерапия, больные отделения реанимации и интенсивной терапии.

CLUSTERIZATION COMMUNICATIONS INTERACTION DOCTORS AND PHARMACISTS ON STAGE INTENSIVE CARE

A.L. Mymrina^{1,2}, L.N. Heller¹, N.M. Zilina³
(¹Irkutsk State Medical University; ²City Clinical Hospital №1 in Novokuznetsk; ³Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Education)

Summary. The paper presents the results of the cluster model for the interaction of physicians and pharmacists at the stage of intensive care and analyze its impact on the results of this separation. The cluster approach in the organization of medical and pharmaceutical care, allows to provide the necessary level of pharmaceutical care and maintenance. The system of cluster approach helps to reduce mortality rate (2.6 times), the duration of patient's stay in ICU (2.4 times), and also allows to reduce both direct (in 1.86 times) as well as the indirect costs of the medical institution.

Key words: pharmaceutical care, simulation, cluster approach, drug therapy, patients of intensive care unit.

Медицинская помощь (МП) на стационарной ступени – это важнейший элемент системы здравоохранения, основная задача которого заключена в сохранении и восстановлении здоровья больных [4,5]. Деятельность врача на данной ступени направлена на лечение больных, находящихся в критическом состоянии (тяжелое течение и обострение хронических заболеваний, поражения при чрезвычайных ситуациях и т.д.). Важную роль в оказании своевременной МП в стационаре выполняет отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), в котором сосредоточен наиболее сложный контингент больных (степень тяжести состояния которых, по объективной прогностической шкале АРАСНЕ II составляет ≥ 9 баллов). Поскольку МП в ОРИТ относится к специализированным и высокотехнологическим видам, требующим своевременного качественного, количественного и временного наполнения содержания фармацевтической помощи (ФП), достижение конечного результата в значительной степени оказывает влияние на стоимость “вектора здоровья” [1]. В сложившихся условиях, на этапе реанимации и интенсивной терапии (ЭРИТ) крайне важен комплексный подход в организации лечебного процесса и фармакотерапии – сочетание профессионализма врачей-реаниматологов и провизоров больничной аптеки. Это обеспечивает своев-

ременное и эффективное применение необходимых лекарственных препаратов (ЛП) и расходных материалов [2,3].

В этой связи целью нашего исследования явилась разработка методического подхода по совершенствованию взаимодействия врача-реаниматолога и провизора в процессе оказания ФП и МП на основе кластерного принципа (моделирования) и оценка степени его влияния на показатели деятельности ОРИТ. Для научного обоснования и построения модели рационального взаимодействия кластеров системы: “провизор – врач – пациент”, нами была произведена их детализация. В ходе проведения исследования нами также было изучено взаимодействие процессов каждого уровня кластеров системы “провизор – врач – пациент”. Для достижения поставленной цели необходимо было решить задачи:

1. Изучить, проанализировать и подразделить процесс организации и оказания МП и ФП на ЭРИТ по уровням однородных по содержанию и направленности действий (услуг) – кластерных групп.

2. Произвести оценку степени влияния кластерной модели организации МП и ФП на показатели работы ОРИТ.

3. Научно обосновать целесообразность приоритетности дэскалационного принципа антибактериальной терапии (АБТ) на основании показателя степени тяжести состояния

больного как инструмента оптимизации ФП на ЭРИТ.

Материалы и методы

Под кластерами нами понимаются группы однородных услуг по оказанию специализированных МП и ФП. Детальное изучение и анализ процессов реализации МП и ФП позволили структурировать и сформировать модель, включающую шесть уровней кластеров по каждому виду оказываемой помощи. В результате использования предложенной модели разнопрофильным специалистам представляется возможность своевременно и оперативно выработать и реализовать единую тактику действий. Преимущество подобного подхода подразумевает не только своевременное, а подчас и одновременное оказание услуг, связанных как с терапией, так и с использованием соответствующих ЛП, в строго определенной последовательности и целесообразном сочетании. Описываемый подход также подразумевает, что основной формой взаимодействия врача и провизора является разработка совместных программ по реализации стоящих целей с четкой координацией действий.

В ходе апробации разработанного нами кластерного подхода во взаимодействии врача-реаниматолога и провизора на результаты работы ОРИТ:

1. Проведен контент-анализ 123 медицинских карт тяжелых больных (значения по объективной прогностической шкале АРАСНЕ II ≥ 9 баллов) ОРИТ хирургического профиля ГКБ №1 г. Новокузнецка за период с 2004-2010 гг. При этом с позиций клинико-экономического подхода оценивались исход, длительность лечения, затраты на фармакотерапию больных в ОРИТ. Все больные были разделены на две группы: с деэскалационным (экспериментальная, $n=46$) и эскалационным (основная, $n=77$) принципом назначения антибактериальных препаратов (АБП). В свою очередь вторая группа была разделена на две подгруппы в зависимости от исхода лечения: 1 подгруппа – 29 больных, 2 подгруппа – 48 больных. Деэскалационный принцип фармакотерапии заключается в стартовом эмпирическом назначении АБП широкого спектра действия, эскалационный принцип – стартовое эмпирическое назначение АБП узкого спектра действия. Важно подчеркнуть, что деэскалационный принцип АБТ подразумевает единое понимание и соблюдение врачами и провизорами стандартов, подходов и принципов фармакотерапии. При этом качественное и количественное содержание деэскалационной антибактериальной терапии определяется тяжестью состояния больного и характером источника инфекции. По полу, возрасту, основной и сопутствующей патологии группы исходно статистически не различались.

2. Оценивалось наличие статистических связей между следующими показателями: степенью тяжести больного, длительностью его пребывания на ЭРИТ, затратами на фармакотерапию. С этой целью больные внутри групп с деэскалационным и эскалационным принципом АБТ были распределены по степени тяжести состояния на две подгруппы: значения по АРАСНЕ II составляют от 9 до 15 баллов и ≥ 15 баллов.

Статистический анализ данных проведен с помощью пакета SPSS Statistics 19. Парное межгрупповое сравнение показателей производилось по U-критерию Манна-Уитни и ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Кластерный подход позволяет выстраивать уровни кластеров в системе терапевтических взаимоотношений (ТВ), которые начинаются с момента поступления больного в ОРИТ – процессы кластера первого уровня, в течение лечебного процесса качественно и количественно преобразующиеся (рис. 1). Общеизвестно, что при оказании специализированной, клинической ФП должны предупреждаться, уменьшаться или устраняться проблемы больных, связанные с применением ЛП. Как следует из рисунка 1, задачами процессов кластера первого уровня являются оценка состояния больных и диагностика их здоровья в соответствующий период времени. Параллельно, благодаря функционированию единого справочно-информационного поля ЛПУ, аптечная служба оперативно получает сведения о пациентах и, в ре-

зультате, запускается сам процесс оказания специализированной ФП – т.е. происходит разработка плана квалифицированной ФП.

В результате взаимодействия и трансформации процессов кластера первого уровня является предоставление в соответствии с решением врача необходимых для больных количеств ЛП в объеме определенном действующими стандартами лечения.

При этом необходимо отметить, что завершение процессов кластера первого уровня является отправной точкой для запуска процессов кластера второго уровня. В задачи процессов кластера второго уровня входит: со стороны врача – оценка результативности проведенной терапии и состояния здоровья пациента, со стороны провизора – оценка фармакотерапевтической эффективности используемого ассортиментного контура ЛП. Результативность процессов кластера второго уровня проявляется в выявлении элементов, препятствующих эффективности процесса лечения и действия ЛП.

Выявленные недостатки и недочеты в процессе предоставляемых специализированных МП и ФП больным ОРИТ устраниваются на уровне процессов кластера третьего уровня. Согласно существующим стандартам и формулярам ОРИТ, ТВ при реализации процессов кластера третьего уровня заключаются в обязательной оперативной перезагрузке фармакотерапии в соответствии с врачебными изменениями тактики лечения. Следовательно, результативность процессов кластера третьего уровня проявляется улучшением динамики и стабилизацией состояния пациентов в ходе оказания специализированных МП и ФП.

Задачи процессов кластера четвертого уровня – осуществление постоянного мониторинга состояния здоровья больного в соответствии с качеством проведенной фармакотерапии. Действия процессов кластера данного уровня направлены на закрепление стабилизации состояния больных.

Процессы кластера пятого уровня направлены на определение экономических затрат при соответствующей тактике лечения. При этом осуществляется оценка как прямых, так и косвенных затрат лечебно-профилактического учреждения на ведение больных ОРИТ.

Эффективность и своевременность оказания специализированных МП и ФП влияют не только на исход пребывания больных в ОРИТ, но и на результаты их дальнейшего лечения в любом профильном отделении лечебно-профилактического учреждения, качество дальнейшей жизни. Услуги данного направления формируют процессы кластера шестого уровня.

В ходе изучения и апробации эффективности разработанного нами кластерного принципа взаимодействия врача-реаниматолога и провизора оценивались исход и длительность лечения, устанавливались затраты на фармакотерапию больного в ОРИТ (табл. 1).

Как следует из таблицы 1, у больных экспериментальной группы (деэскалационный принцип АБТ) оценка по АРАСНЕ II составила $16,54 \pm 0,65$ баллов, а прогнозируемая летальность – 15,7%; у больных основной группы, 1 подгруппы (эскалационный принцип АБТ) оценка по АРАСНЕ II составила $16,45 \pm 1,16$ баллов, а прогнозируемая летальность – 15,7%. К сожалению, у больных основной группы, 2 подгруппы, в которой также применялась эскалационная тактика, оценка по АРАСНЕ II составила $18,33 \pm 0,88$ балла, а прогнозируемая летальность достигла 25%.

Таким образом, проведенный нами клинико-экономический анализ АБТ больным ОРИТ показал, что летальность в экспериментальной и в основной 1 группах отсутствовала, а в основной 2 группе составила 100%. Длительность пребывания на ЭРИТ в экспериментальной группе составила $10,70 \pm 0,78$ сут., в основной 1 группе – $30,69 \pm 4,71$ сут., в основной 2 группе – $20,94 \pm 3,18$ сут.

Статистически значимых различий по степени тяжести между экспериментальной группой и подгруппами основной группы не выявлено. Наблюдаются различия по длительности лечения: экспериментальная группа с 1 подгруппой основной группы ($p < 0,0001$), 1 подгруппа основной группы с 2 подгруппой основной группы ($p < 0,005$), экспериментальная группа с 2 подгруппой основной группы ($p = 0,002$). Полученные результаты доказывают, что деэскалация АБТ сокращает длительность пребывания больного в ОРИТ. По затратам на фармакотерапию наблюдаются следующие раз-

личия: экспериментальная группа с 1 подгруппой основной группы ($p < 0,0001$), 1 подгруппа основной группы с 2 подгруппой основной группы ($p < 0,0001$). Между экспериментальной группой и 2 подгруппой основной группы статистически значимых различий не найдено. Следовательно, использование метода деэскалации АБТ приводит к снижению затрат на ЛП.

Дальнейший статистический анализ позволил выявить в группе с деэскалационным принципом АБТ следующие закономерности:

– в подгруппе со значением АРАСНЕ II в интервале от 9 до 15 баллов показатель степени тяжести состояния больного оказывает непосредственное влияние на длительность лечения ($r = 0,7037$, $p = 0,0023$ – сильная прямая значимая корреляция) и затраты на фармакотерапию ($r = 0,6161$, $p = 0,0110$ – средняя значимая прямая корреляция). Следует отметить

наличие средней прямой значимой взаимосвязи между длительностью лечения и затратами на фармакотерапию ($r = 0,6796$, $p = 0,0038$).

– в подгруппе со значением АРАСНЕ II ≥ 15 баллов также наблюдается прямое влияние показателя степени тяжести состояния больного на длительность пребывания в ОРИТ ($r = 0,8985$; $p < 0,0001$ – сильная прямая значимая корреляция) и затраты на фармакотерапию ($r = 0,7273$; $p < 0,0001$ – сильная прямая значимая корреляция). Также отмечается сильная прямая значимая корреляция между длительностью лечения и затратами на фармакотерапию ($r = 0,8209$; $p < 0,0001$).

Полученные результаты (значения r в интервале от 0,6161 до 0,8985; $p < 0,05$) позволяют говорить о наличии прямой значимой тесной и средней силы зависимости результата лечения от скоординированности действий врача и провизора. Применение кластерного принципа взаимодействия

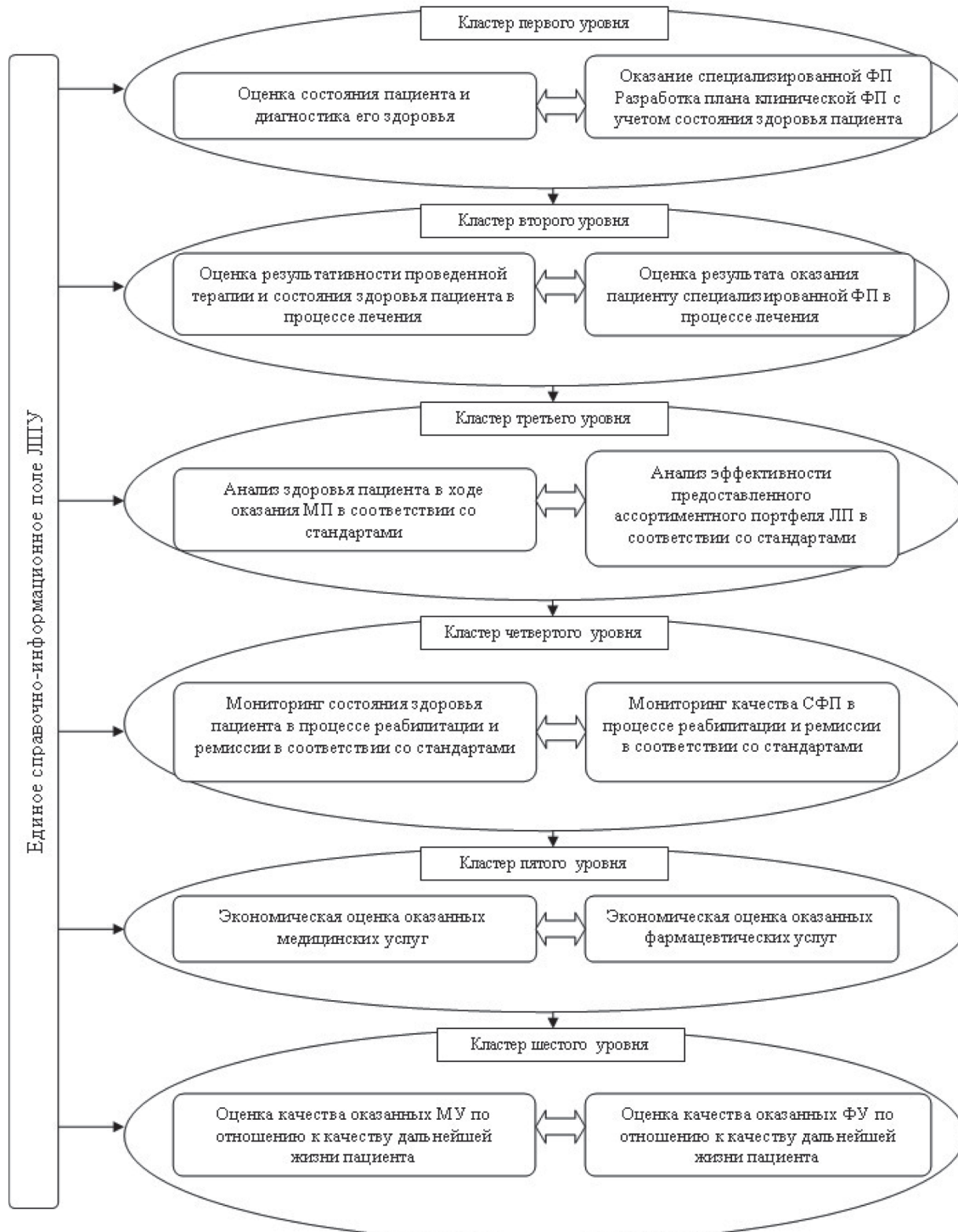


Рис. 1. Кластерная модель организации МП и ФП больным на этапе реанимации и интенсивной терапии.

Результаты контент-анализа 123 медицинских карт тяжелых больных ОРИТ за период 2004-2010 гг.

Показатели анализа	Группы больных		
	1 – деэскалационный принцип АБТ	2 (1 подгруппа) – эскалационный принцип АБТ	2 (2 - подгруппа) – эскалационный принцип АБТ, летальный исход
Количество анализируемых медицинских карт больных ОРИТ	46	29	48
Средняя длительность лечения в ОРИТ, дни	10,70±0,78*	30,69±4,71*°	20,94±3,18°
Затраты ЛПУ на лекарственную терапию в ОРИТ в среднем на одного тяжелого больного за время пребывания в отделении, тыс. руб. Согласно ценам 2009 г.	76,831±7,94*	176,401±30,44*°	109,275±26,88°
Среднее значение баллов по APACHE II	16,54±0,65	16,45±1,16	18,33±0,88
Среднее значение возможного процента летальности, %	15,7	15,7	25
Летальность по факту, %	0	62,34	

Примечания: * – наличие статически значимых различий при сравнении экспертной группы с 1 подгруппой основной группы; ° – наличие статически значимых различий при сравнении экспертной группы с 2 подгруппой основной группы; ° – наличие статически значимых различий при сравнении 1 подгруппы основной группы с 2 подгруппой основной группы.

врачебного и фармацевтического персонала на ЭРИТ позволяет реализовать на практике деэскалационный принцип АБТ. Данный подход характеризуется доказательной базой

с учетом тяжести больного ОРИТ и характера источника инфекции. Профессиональность и оперативность ТВ процессов, возможности воздействия и трансформации кластеров всех уровней, способствуют сокращению продолжительности фармакотерапии больных, повышая качество их дальнейшей жизни.

Рассмотренная система кластерного подхода направлена на оптимизацию МП и ФП больным на ЭРИТ и способствует снижению летальности (в 2,6 раз), сокращению длительности пребывания больного на койке (в 2,4 раза), а также позволяет снизить как прямые (в 1,86 раз), так и косвенные затраты лечебно-профилактического учреждения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Михайлов В.Г. Методическое обоснование стационарной медицинской помощи в системе обязательного медицинского страхования (на примере Свердловской области): Автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук. – Пермь, 2004. – 26 с.
2. Мырина А.Л., Геллер Л.Н., Воеводин С.В. и др. Моделирование процесса оказания фармацевтической помощи больным отделения реанимации и интенсивной терапии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 107. №8. – С.57-61.
3. Мырина А.Л., Геллер Л.Н., Воеводин С.В. Влияние кластерного подхода на оказание фармацевтической помощи пациентам отделения реанимации и интенсивной терапии //

Материалы ежегод. конф. «Фармация и общественное здоровье» / Под ред. А.С. Гаврилова – Екатеринбург: УГМА, 2011. – С.190-194.

4. Толкачева И.В. Разработка методических подходов рационального медицинского и фармацевтического менеджмента для специализированных отделений многопрофильных стационаров (на примере колопроктологического отделения): Автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук. – Курск, 2009. – 22 с.

5. Фомина А.В. Научное обоснование приоритетных направлений совершенствования системы обеспечения доступности лекарственной помощи населению: Автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. – М., 2007. – 48 с.

Информация об авторах: Мырина Анна Лаврентьевна – аспирант, провизор, e-mail: Anna812481@mail.ru; Геллер Лев Николаевич – заведующий кафедрой, д.ф.н., профессор; Жилина Наталья Михайловна – д.т.н., профессор кафедры, главный специалист Кустового медицинского информационно-аналитического центра г. Новокузнецка.

© ГОРИНА А.С., КОЛЕСНИЧЕНКО Л.С. – 2012
УДК 577.112.3:616.89

ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА СЕРТОНИНА И 5-ГИДРОКСИИНДОЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ КАННЕРА

Анна Сергеевна Горина¹, Лариса Станиславовна Колесниченко²

(¹Sick Children Hospital, Research Institute 555 University Ave., Toronto, ON M5G – M.J. Haddad, President;

²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра химии, зав. – д.м.н., проф. Л.С. Колесниченко)

Резюме. Серотонин – важный регулятор развития и дифференциации ЦНС в эмбриогенезе и раннем постнатальном развитии. При аутизме динамика серотонина в крови отличается от таковой у здоровых детей. Цель исследования – выявление возрастной динамики серотонина и его конечного метаболита 5-ОИУК при аутизме (синдром Каннера). Прослежена возрастная динамика серотонина и 5-ОИУК у 18 детей с синдромом Каннера. Серотонин и 5-ОИУК сыворотки крови определялись методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Проводился двухфакторный дисперсионный статистический анализ. В результате выяснено, что в сыворотке крови концентрация серотонина выше, чем концентрация 5-ОИУК. При аутизме нарушена их нормальная возрастная динамика: в первые годы жизни уровень серотонина и 5-ОИУК понижен, а во взрослом возрасте повышен по сравнению с контрольным уровнем.

Ключевые слова: аутизм, серотонин, 5-ОИУК, возрастная динамика, сыворотка крови.

AGE DYNAMICS OF SEROTONIN AND 5-HIAA IN SERUM OF CHILDREN WITH KANNER SYNDROME

A.S. Gorina¹, L.S. Kolesnichenko²

(¹Sick Children Hospital, Research Institute 555 University Ave, Toronto, ON M5G; ²Irkutsk State Medical University)

Summary. Serotonin is an important regulator of development and differentiation of central nervous system in embryogenesis and early postnatal development. In autism, age dynamics of blood serotonin differs from that in healthy children. The purpose of the study was to reveal the age dynamics of serotonin and its terminal metabolite, 5-HIAA in autism (Kanner syndrome). Age dynamics of serotonin and 5-HIAA was traced in 18 children with Kanner syndrome. Serum serotonin and 5-HIAA were determined by HPLC. Two-way ANOVA was conducted for statistical analysis. It was found that the level of serum serotonin was higher than the level of 5-HIAA. In autism, normal age dynamics of serotonin and 5-HIAA was disrupted: during the first years of life, serotonin and 5-HIAA were elevated and in adult age decreased as compared to the control values.

Key words: autism, serotonin, 5-HIAA, age dynamics, serum.

Серотонин играет важную роль в развитии мозга как регулятор развития и дифференциации ЦНС в эмбриогенезе и раннем постнатальном развитии мозга в эмбриогенезе и раннем постнатальном развитии мозга, причем эта роль предшествует роли серотонина как нейротрансмиттера [7]. Нарушения серотонинергической регуляции в процессе развития приводят к необратимым изменениям в функционировании мозга и в поведении и могут играть роль в развитии аутизма [2].

В здоровом организме в раннем возрасте способность мозга к синтезу серотонина в 2 раза превышает взрослый уровень и начинает падать с 5 лет [5]. Уровень серотонина в спинномозговой жидкости (СМЖ) при этом наиболее высок в возрасте до 1 года, затем происходит резкое его снижение, и в возрасте 2-4 лет его содержание стабилизируется вплоть до взрослого возраста. Динамика 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в целом отражает динамику серотонина [8]. При аутизме указанная динамика резко нарушена. Способность мозга к синтезу серотонина, в противоположность нормальной динамике, постепенно повышается, начиная с 2 лет, и к возрасту 11-15 лет превышает нормальный уровень во взрослом возрасте в 1,5 раза [5].

Данные литературы по возрастной динамике серотонина и 5-ОИУК в крови разрозненны и противоречивы [3,6]. Цель настоящего исследования – выявление более полной картины возрастной динамики серотонина и его конечного метаболита 5-ОИУК при аутизме (синдром Каннера).

Материалы и методы

Проведено долгосрочное обследование пациентов с синдромом Каннера, в рамках международного проекта по исследованию аутизма, с участием Италии, Германии, Франции, Японии и России. Прослежена возрастная динамика серотонина и 5-ОИУК у 18 детей с синдромом Каннера в стабильном психоэмоциональном состоянии. Контрольная группа составляла 25 человек с гидроцефалией (здоровых по остальным показателям), для лечения которой было показано ликворное шунтирование как обязательная часть предоперационных исследований.

Диагноз синдрома Каннера в исследуемой группе определялся с использованием критериев международной классификации психических заболеваний МКБ-10. Стабильное психоэмоциональное состояние при синдроме Каннера характеризуется уменьшением психоза и аффективных расстройств, улучшением социализации, речевого и моторного развития, появлением интереса, навыков общения и познавательной активности.

Кровь собиралась в возрасте 1, 2, 5, 7, 10, 13, 15, 20 и 25 лет. Исследования были проведены с соблюдением международных стандартов и биоэтических норм, в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Образцы крови собирались после двухдневной диеты, исключающей продукты, богатые триптофаном и серотонином (шоколад, бананы, орехи, ананасы, баклажаны и помидоры). Полученные образцы подвергались стандартной обработке и хранению (при -70°C). Серотонин и 5-ОИУК разделялись на системе высокопроизводительной жидкостной хроматографии с переключением колонок (HPLC725 CAII, Tosoh Corp., Япония), и их концентрации измерялись методом селективной флуориметрической детекции [4].

Полученные данные обрабатывались статистически с помощью двухфакторного дисперсионного анализа. В случае

выявления статистически значимого взаимодействия факторов возраста и аутизма, проводился дополнительно однофакторный анализ по возрасту отдельно для групп контроля и аутизма. В случае выявления статистически значимого эффекта фактора, проводился Tukey post-hoc тест на попарные различия между средними. Использовался пороговый уровень значимости $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

В контрольной группе серотонин сыворотки снижался с возрастом ($F(8,192)=350,3$, $p<0,01$), причем наиболее значительное понижение происходило после 1 года. В дальнейшем снижение уровня серотонина резко замедлялось, но продолжалось, и в возрасте 20-25 лет он был несколько ниже, чем в возрасте 15 лет ($p<0,01$) (табл. 1). Уровень 5-ОИУК сыворотки также снижался после 1 года жизни ($F(8,192)=201,5$, $p<0,01$), после чего оставался стабильным. Динамика уровня серотонина сыворотки при аутизме резко отличалась от контрольной. Серотонин сыворотки при аутизме был ниже контрольных значений для соответствующего возраста ($p<0,01$) в течение 1-10 лет. С возрастом уровень серотонина сыворотки, в отличие от контрольной группы, повышался ($F(8,136)=133,2$, $p<0,01$), превышая контрольный уровень в возрасте 20-25 лет ($p<0,01$). В то же время, уровень 5-ОИУК сыворотки при аутизме был ниже контрольного в возрасте 1 года, но постепенно повышался ($F(8,136)=36,4$, $p<0,01$) и превышал контрольные значения, начиная с 5 лет и до взрослого возраста ($p<0,01$). Возрастные изменения уровня 5-ОИУК всегда слабее, чем изменения серотонина – как в сыворотке ($F(8,399)=337,4$, $p<0,01$ в контроле и $F(8,287)=129,3$, $p<0,01$ при аутизме). При аутизме различия в возрастных из-

Таблица 1

Возрастная динамика серотонина и 5-ОИУК в сыворотке крови (мкмоль/л) у больных синдромом Каннера

Возраст (лет)	Серотонин		5-ОИУК	
	Контроль	Синдром Каннера	Контроль	Синдром Каннера
1	1,631 (0,079)	0,342 * (0,021)	0,077 (0,003)	0,045 * (0,005)
2	0,921 (0,054)	0,410 * (0,024)	0,047 (0,002)	0,044 (0,005)
5	0,748 (0,053)	0,495 * (0,031)	0,043 (0,002)	0,053 * (0,006)
7	0,751 (0,051)	0,536 * (0,033)	0,043 (0,002)	0,053 * (0,006)
10	0,731 (0,046)	0,605 * (0,039)	0,042 (0,001)	0,055 * (0,006)
13	0,659 (0,049)	0,643 (0,04)	0,042 (0,001)	0,055 * (0,006)
15	0,635 (0,047)	0,664 (0,039)	0,043 (0,001)	0,056 * (0,006)
20	0,637 (0,049)	0,723 (0,041)	0,042 (0,001)	0,058 * (0,006)
25	0,620 (0,047)	0,741 * (0,047)	0,041 (0,001)	0,062 * (0,007)

Примечание: Данные представлены как среднее, стандартная ошибка представлена в скобках. * – статистически значимые отличия между группами контроля и синдрома Каннера, $p<0,01$.

менениях как серотонина, так и 5-ОИУК в сыворотке менее выражены, так же как и различия в изменениях 5-ОИУК и серотонина.

Понижение концентрации серотонина в сыворотке крови при аутизме в первые годы жизни согласуется с данными, полученными нами в предшествующих исследованиях для группы детей с 3 до 10 лет [1]. Средняя концентрация 5-ОИУК сыворотки крови для упомянутой группы детей не отличалась от контрольного уровня [1], в отличие от настоящего исследования, где обнаружено понижение 5-ОИУК сыворотки в возрасте от 1 до 7 лет. Это расхождение можно объяснить тем, что в предшествующем исследовании не рассматривалась группа раннего возраста (1 год), когда отмечаются наиболее выраженные отличия между группой аутизма

и контрольной группой. Кроме того, дисперсионный анализ с многократными измерениями, использованный в настоящем исследовании, позволяет более эффективно выявлять различия между группами. Отмечавшееся в литературе отсутствие изменений уровня серотонина крови в возрасте 12-18 лет при аутизме [6] сходно с полученными нами данными. Резкое нарушение возрастной динамики уровня серотонина крови при аутизме подтверждается данными литературы [3], однако результаты нашего исследования выявляют более полную картину динамики, сопоставляя изменения как серотонина, так и 5-ОИУК и позволяя оценить их роль в формировании патогенеза аутизма.

Таким образом, в сыворотке крови концентрация серотонина всегда выше, чем концентрация 5-ОИУК, вероятно из-за экскреции 5-ОИУК в мочу. При аутизме нарушена нор-

мальная возрастная динамика серотонина и 5-ОИУК в сыворотке крови. В отличие от резкого понижения концентрации после 1 года жизни и последующей стабилизации, при аутизме первоначальный уровень как серотонина, так и 5-ОИУК понижен относительно контрольных значений в данном возрасте (а для серотонина также относительно контрольных значений во взрослом возрасте). В дальнейшем происходит постепенное увеличение концентрации, так что к 25 годам она, как правило, превышает контрольный уровень. Понижение уровня серотонина в сыворотке крови при аутизме в первые годы жизни выражено сильнее, чем понижение 5-ОИУК. В то же время, повышение концентрации 5-ОИУК во взрослом возрасте по сравнению с контрольным уровнем выражено сильнее, чем повышение серотонина. Возрастные изменения уровня 5-ОИУК, тем не менее, всегда слабее, чем изменения серотонина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горина А.С., Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., Михнович В.И. Изменения содержания триптофана и его метаболитов у детей с ранним детским аутизмом // Бюллетень СО РАМН. – Новосибирск, 2010. – Т. 30. №5. – С.19-24.
2. Скворцов И.А., Ермоленко Н.А. Развитие нервной системы у детей в норме и патологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 368 с.
3. Badcock N.R., Spence J.G., Stern L.M. Blood serotonin levels in adults, autistic and non-autistic children – with a comparison of different methodologies // Annals of Clinical Biochemistry. – 1987. – Vol. 24. Pt 6. – P.625-634.
4. Bearcroft C.P., Farthing M.J.G., Perret D. Determination of 5-hydroxytryptamine, 5-hydroxyindoleacetic acid and tryptophan in plasma and urine by HPLC with fluorimetric detection // Biomedical Chromatography. – 1995. – №9. – P.23-27.

5. Chugani D.C., Muzik O., Behen M., et al. Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children // Annals of Neurology. – 1999. – Vol. 45. №3. – P.287-295.
6. Croonenberghs J., Delmeire L., Verkerk R., et al. Peripheral markers of serotonergic and noradrenergic function in post-pubertal, caucasian males with autistic disorder // Neuropsychopharmacology. – 2000. – Vol. 22. №3. – P.275-283.
7. Sodhi M.S., Sanders-Bush E. Serotonin and brain development // International Review of Neurobiology. – 2004. – Vol. 59. – P.111-174.
8. Takeuchi Y., Matsushita H., Sakai H., et al. Developmental Changes in Cerebrospinal Fluid Concentrations of Monoamine-Related Substances Revealed With a Coulochem Electrode Array System // Journal of Child Neurology. – 2000. – Vol. 15. – P.267.

Информация об авторах: Горина Анна Сергеевна – к.б.н., н.с., Sick Children Hospital, Research Institute 555 University Ave, Toronto, ON M5G, тел.: 1(647) 606-7869, e-mail: annagorina@yahoo.com; Колесниченко Лариса Станиславовна – проф., заведующая кафедрой, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра химии 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1, тел.: 8 (3952) 24-36-61, e-mail: kolesnichenkols@mail.ru

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ЛЕВЕНТА А.И., УСОВ Л.А., КУКЛИНА Л.Б. – 2012
УДК: 616 (091)

ИЗ ИСТОРИИ ФАРМАКОЛОГИИ В ИРКУТСКЕ

Алексей Иванович Левента, Лев Акимович Усов, Людмила Борисовна Куклина
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра фармакологии, зав. – к.фарм.н. А.И. Левента)

Резюме. В статье рассматривается роль таких выдающихся деятелей в области фармакологии, как С.Р. Семенов и В.К. Лужинский, внесших большой вклад в развитие кафедры фармакологии Иркутского государственного медицинского университета. Профессор С.Р. Семенов и, позже, доцент В.К. Лужинский активно изучали фармакологические свойства некоторых представителей флоры и фауны прибайкальской Сибири.

Ключевые слова: С.Р.Семенов, В.К. Лужинский, фармакология, Иркутский государственный медицинский университет.

FROM THE HISTORY OF PHARMACOLOGY IN IRKUTSK

A.I. Leventa, L.A. Usov, L.B. Kuklina
(Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

Summary. The paper considers the role of such prominent figures in the field of pharmacology as S.R. Semenov and V.K. Luzhinsky, who made a great contribution to the development of the Department of Pharmacology of the Irkutsk State Medical University. Professor S.R. Semenov and later associate professor V.K. Luzhinsky actively studied the pharmacological

properties of some representatives of flora and fauna of the Baikalian region of Siberia.

Key words: S.R. Semenov, V.K. Luzhinsky, pharmacology, Irkutsk State Medical University.

Сергей Романович Семенов (фото 1) родился в 1886 г. в Санкт-Петербурге. С детства проявлял тягу к учебе. После окончания начального училища в 1906 г. и 4х-классного городского училища в 1911 г., он поступил в реальное училище, окончив его в 1915 г. И в том же году он был призван в армию в составе саперного батальона 43 армейского корпуса, в период первой мировой войны. В 1918 г. С.Р. Семенов демобилизовался и работал на гражданских должностях до августа того же года, после чего был призван в 30-ю дивизию Красной Армии. В марте 1920 г. тридцатая дивизия торжественно вступила в Иркутск.



Фото 1. Профессор Семенов Сергей Романович.

С.Р. Семенов находился в частях Красной Армии до 1921 г., после чего был направлен для обучения на медицинский факультет ИрГосУна. Вдумчивый и серьезный, С.Р. Семенов уже в первые годы обучения проявил интерес к вопросам лекарствоведения. Сочетая научную работу на кафедре фармакологии, он работал разнорабочим, ликвидатором неграмотности, студентом – практикантом в гинекологической клинике. После окончания университета год работал ординатором в гинекологической клинике, а в 1927 г. был принят в аспирантуру на кафедру фармакологии к профессору Н.П. Шаврову [1].

Основателя кафедры, Н.П. Шаврова и работавшего под его руководством С.Р. Семенова привлекало изучение лекарственной флоры Сибири, как перспективного источника получения лекарственных препаратов. Как практический врач-гинеколог, С.Р. Семенов особое внимание уделял обезболиванию родов. Этой проблеме молодой ученый посвятил свои исследования, которые легли в основу его кандидатской диссертации «Комбинированное действие дикоида и хлоралгидрата» [4], успешно защищенной в Ленинградском НИИ охраны материнства и детства (1935 г.).

Научную работу успешно сочетал с практической работой врача-гинеколога и преподаванием на кафедре фармакологии Иркутского государственного медицинского института, а также в фармацевтическом техникуме.

В сентябре 1938 г. С.Р. Семенова утвердили в должности

доцента, а в 1940 г. – в качестве заведующего кафедрой фармакологии ИГМИ. С открытием фармацевтического факультета Иркутского государственного медицинского института в 1941 г. стал его первым деканом. Первыми студентами факультета, в основном, стали фармацевты, имевшие среднее специальное образование и практический опыт работы, а также выпускники средних школ. Набор составил 50 человек. Ввиду того, что снабжение лекарственными средствами, субстанциями и химическими препаратами из Европейской части СССР практически прекратилось, упор делали на использовании собственных ресурсов области. В 1949 г. С.Р. Семенова как организатора здравоохранения отметили переходящим Красным Знаменем за организацию учебного процесса на фармацевтическом факультете.

Эрудированный врач и педагог, С.Р. Семенов продолжил работу профессоров Н.П. Шаврова и И.А. Обергарда по активному изучению фармакологических свойств некоторых представителей флоры и фауны прибайкальской Сибири, начатые в 1920 г. Под его руководством изучалось общее действие и токсичность яда щитомордника, гадюки степной, интенсивно исследовались представители флоры: герань луговая (выявлено седативное действие при малой токсичности), полынь обыкновенная, вьюнок Аммана, который в дальнейшем изучался ассистентом кафедры фармакологии ИГМИ, к.м.н. Л. Б. Куклиной и др.

Изучение лекарственных растений долгое время было основным направлением кафедры фармакологии под руководством С.Р. Семенова. Особое внимание уделялось фармакологическому изучению растений семейства Вересковых: рододендрона даурского, рододендрона золотистого, андромеды многолистной и кассандры болотной (хамедафне), особенно тщательно исследовался багульник болотный, а также частей болотный (ассистент Р.В. Телятьева).

В 1959 г. С.Р. Семенов защитил докторскую диссертацию «Действие хлоралгидрата и гексенала при нарушении функции некоторых эндокринных желез» [3], а 7 июня 1963 г. ему было присвоено звание профессора. На основании обобщения собственных исследований, имеющихся литературных данных, собранных ранее кафедрой фармакологии ИГМИ сведений народной, тибетской и китайской медицины, в 1966 г. С.Р. Семеновым была выпущена одна из первых монографий по лекарственным растениям Восточной Сибири [5]. В написании данной монографии принимал участие известный фармаколог В.В. Телятьев, который позже творчески переработал данный труд, дополнив его новыми сведениями [6].

В книге «Лекарственные растения Восточной Сибири» он дал определение народной медицине и знахарству. С.Р. Семенов, обладая большой эрудицией в смежных вопросах, имея обширный опыт исследователя, дал оценку историческому аспекту развития народной медицины в Сибири.

Профессором С.Р. Семеновым в книге «Лекарственные растения Восточной Сибири» выделена одна оригинальная глава под названием «Общие сведения об ядовитых растениях», где не только проведено их описание, но и изложены общие принципы лечения острых отравлений, меры оказания первой помощи и симптомы отравления некоторыми ядовитыми растениями.

Семенов возглавлял Иркутское отделение Всесоюзного фармакологического общества.

О широкой популярности книги профессора Семенова и фармаколога Телятьева «Лекарственные растения Восточной Сибири» свидетельствуют письма читателей. На кафедре фармакологии ИГМУ хранится письмо ветерана войны (председателя шефской комиссии эвакогоспиталя 1688-3644 г. Казани) М.С. Бяжиной из Кировской области, которая выражает огромную благодарность профессору Семенову за издание книги с ценными сведениями по применению лекарственных растений.

К сожалению письма и подарок – книга «Быль о женьшене» не успели дойти до адресата, т.к. 22 апреля 1967 г. декан фармацевтического факультета, заведующий кафедрой фармакологии Иркутского медицинского института, профессор Сергей Романович Семенов скоропостижно скончался.

С.Р. Семенов оставил плеяду учеников: заведующий кафедрой фармакологии ИГМИ (1968-1972 гг.), к.м.н., доцент В.К. Лужинский, заведующий кафедрой фармакологии Красноярского государственного медицинского института С.В. Опарин, заведующая кафедрой фармакологии Курского государственного медицинского института, д.м.н. А.А. Тюрина, к.м.н. Н.Е. Догаева, к.м.н. С.Д. Троценко, к.м.н. Л.Б.Куклина, к.м.н. Р.В. Телятьева.

С.Р. Семенов был награжден медалью «За трудовую доблесть», отмечен благодарностями в приказах ИГМИ, Санитарного управления Забайкальского фронта, занесен в книгу почета Исполкома Облсовета трудящихся Иркутской области, грамотами НКЗ РСФСР, Горсовета, Облсовета.

Одним из талантливых учеников С.Р. Семенова, продолживших его работу, был к.м.н., доцент Владимир Константинович Лужинский (фото 2).

В.К. Лужинский родился 15 июня 1916 г. в г. Тульчин, (Украина) в небогатой семье госслужащего и медицинской сестры. С детства окружающие замечали его бесконечную тягу к познанию нового, в основном, медицинского направления. Детские интересы Владимира Константиновича не могли не найти отражения в его судьбе, поэтому в 1930 г. он поступил в Тульчинское медицинское училище.

В 1933 г. Владимир Константинович с успехом окончил училище, а в 1934 г., когда ему было всего лишь 18 лет, стал заведующим фельдшерским пунктом в должности фельдшера хирургического отделения.

В 1937 г. В.К. Лужинский поступил на лечебный факультет Иркутского государственного медицинского института. В 1939 г., будучи студентом ИГМИ, В.К. Лужинский работал лекарским помощником Восточно-Сибирского управления гражданской авиации. С отличием окончив Иркутский государственный медицинский институт, в 1942 г. молодой врач был принят в должность начальника медико-санитарной службы вышеупомянутого учреждения [1].

По роду своих научных интересов, он пришел на кафедру фармакологии ИГМИ в качестве ассистента, где его наставником и руководителем научной работы стал в то время заведующий кафедрой, профессор Сергей Романович Семенов.

Увлечение талантливого ученого лекарственными эффектами растений Сибири легли в основу его кандидатской диссертации «К вопросу о фармакологическом действии гвоздики разноцветной» [2], защищенной им в 1958 г.

В течение следующего десятка лет Владимир Константинович работал преподавателем на кафедре фармакологии Иркутского государственного медицинского института в должности доцента, вел активную научную и лечебную деятельность.

Как ученый В.К. Лужинский с энтузиазмом принимал участие в научных конференциях физиологов, биохимиков, фармакологов Сибири и Всесоюзной конференции по фармакологии в городе Волгограде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архивные данные Иркутского государственного медицинского университета.
2. Лужинский В.К. К вопросу о фармакологическом действии гвоздики разноцветной: Дисс. ... канд. мед. наук. – 1958.
3. Семенов С.Р. Действие хлоралгидрата и гексенала при нарушении функции некоторых эндокринных желез: Дисс.

Информация об авторах: Куклина Людмила Борисовна – к.м.н., старший преподаватель кафедры фармакологии, 664003, Иркутск, ул. Александра Невского дом 67, кв. 6; тел. +79148918501; e-mail: ludkuk@yandex.ru.;
Левента Алексей Иванович – к.фарм.н., зав.кафедрой фармакологии ИГМУ;
Усов Лев Акимович – д.м.н., профессор.



Фото 2. Доцент Владимир Константинович Лужинский.

С 1967 по 1972 г. Владимир Константинович заведовал кафедрой фармакологии Иркутского государственного медицинского института. Под его руководством защищались и публиковались научные труды многих его учеников. В августе 1972 г., на 56-м году жизни, Владимир Константинович внезапно скончался. После смерти В.К. Лужинского, заведующим кафедрой стал профессор Лев Акимович Усов.

Последователи Владимира Константиновича – такие талантливые ученые и преподаватели, как Нина Евгеньевна Догаева, Роза Васильевна Телятьева, Людмила Борисовна Куклина, Лариса Викторовна Бобовская и другие, активно продолжали работу по изучению фармакологических свойств растений Сибири, которая ведется по сей день.

За свои достижения в трудовой и научной деятельности В.К. Лужинский был награжден медалью «За доблестный труд» и значком «Отличник здравоохранения», а также получил благодарность министра здравоохранения СССР.

д-ра наук. – Ленинград, 1959.

4. Семенов С.Р. Комбинированное действие дикодида и хлоралгидрата: Дисс. ... канд. наук. – Ленинград, 1935.
5. Семенов С.Р., Телятьев В.В. Лекарственные растения Восточной Сибири. – Иркутск: Восточно-Сибирское книжное изд-во, 1966.
6. Телятьев В.В. Целебные клады Восточной Сибири. – Иркутск: Восточно-Сибирское книжное изд-во, 1976.

ЛЕКЦИИ

© БАРСКОВА В.Г., МУКАГОВА М. В., СЕВЕРИНОВА М. А., ЕЛИСЕЕВ М.С., ЧИКАЛЕНКОВА Н.А. – 2012
УДК: 616.72-002.78:613.81

ДИАГНОСТИКА ПОДАГРЫ

Виктория Георгиевна Барскова¹, Майя Владимировна Мукагова¹, Мария Александровна Северинова¹,
Максим Сергеевич Елисеев¹, Наиля Алекперовна Чикаленкова²

(¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва, директор – акад. РАМН, д.м.н., проф. Е.Л. Насонов; ²Главный клинический госпиталь внутренних войск МВД России, Москва, начальник – И.Е. Юсупов)

Резюме. В лекции представлены современные методы диагностики подагры. Отражены данные о диагностической значимости визуализации кристаллов моноурата натрия методом поляризационной микроскопии. Отдельное внимание уделено клиническим и инструментальным признакам болезни.

Ключевые слова: подагра, диагностика, кристаллы моноурата натрия, поляризационная микроскопия, гиперурикемия, симптом «пробойника», ультразвук, «двойной контур».

GOUT DIAGNOSTICS

V.G. Barskova¹, M.V. Mukagova¹, M. Severinova¹, M.S. Eliseyev¹, N.A. Chikalenkova²

(¹Scientific Research Institute of Rheumatology of RAMS, Moscow; ²Central Hospital of Internal Army of the Ministry of Internal Affairs of Russia, Moscow)

Summary. The modern methods of diagnostics of gout have been presented. The data of the diagnostic importance of visualization of monourat sodium crystals by the method of polarizing microscopy has been shown. The special attention has been attended to clinical and tool signs of the disease.

Key words: gout, diagnostics, crystals of monourat sodium, polarizing microscopy, hyperuricemy, “punch” symptom, ultrasound, «double contour».

В настоящее время к микрокристаллическим артритам относят пирофосфатную артропатию и подагру. Отнесены эти две болезни в эту группу из-за этиологических агентов: кристаллов пирофосфатов кальция и моноурата натрия (рис. 1). Кроме этих кристаллов, формирующихся под воздействием различных условий в суставах и обуславливающих болезненные проявления, были идентифицированы еще два типа:

О необходимости своевременной и точной диагностики подагры вряд ли стоит говорить длительно. Практически везде, где проводились эпидемиологические исследования, показано нарастание заболеваемости подагрой [4]. Для диагностики подагры в настоящий момент используются только одни критерии, которые являются классификационными [5]. Данные критерии приведены в таблице 1.

Классификационные критерии подагры

Таблица 1

<p>А. Наличие характерных кристаллов мочевой кислоты</p>	<p>Б. Наличие тофусов, содержание кристаллов мочевой кислоты в которых подтверждено химически или поляризационной микроскопией</p>	<p>В. Наличие 6 из 12 перечисленных ниже признаков: – более одной атаки острого артрита в анамнезе – воспаление сустава достигает максимума в первый день болезни – моноартрит – гиперемия кожи над пораженным суставом – припухание и боль в первом плюснефаланговом суставе – одностороннее поражение первого плюснефалангового сустава – одностороннее поражение суставов стопы – подозрение на тофусы – гиперурикемия – ассиметричный отек суставов – субкортикальные кисты без эрозий – отрицательные результаты при посеве синовиальной жидкости</p>
--	--	--

кристаллы холестерина и основные кристаллы кальция. Кристаллам холестерина до настоящего времени не отводилась роль патологического фактора. И это действительно так: они не специфичны и обнаруживаются при хронических артритах, в том числе при ревматоидном артрите и той же подагре [1]. Что касается основных кристаллов кальция, то их невозможно визуализировать относительно доступными микроскопическими техниками: световой и поляризационной [2]. Они носят определенно патологическое значение, но патология суставов, связанная с отложением гидроксиапатитов, диагностируются только по признакам кальцификации.

Подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением, у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [3].

Диагноз считается достоверным при наличии критериев А и Б, являющихся самостоятельными. При отсутствии микроскопии, предложено считать наличие 6 из 12 приведенных признаков достаточным для диагностики подагры.

Действительно, диагностика подагры представляется достаточно простой и по одним клиническим данным. Хорошо известен характер острого подагрического артрита: острая боль, достижение кульминации артрита за 12 часов, вовлечение 1-го плюснефалангового сустава (ПФС) ассиметричного характера. Более того, в 19-20 веке помогли описания боли при подагрическом артрите «романтического» характера: «симптом простыни» и т.д. Действительно, поражение 1-го ПФС является достаточно чувствительным, но, к сожалению, низко специфичным признаком ((0,98 (95% CI, 0,95 к 1,02) и (0,23 (0,10 к 0,35)) соответственно [6]. Подходит ли для 21 века, по счету уже четвертого столетия в истории микроско-

пии, начиная с А. Левенгука, такая статистика? В связи с этим экспертный совет EULAR рекомендует клиницистам пунктировать суставы у больных как с подозрением на подагру, так и с любым другим недифференцированным артритом. Более

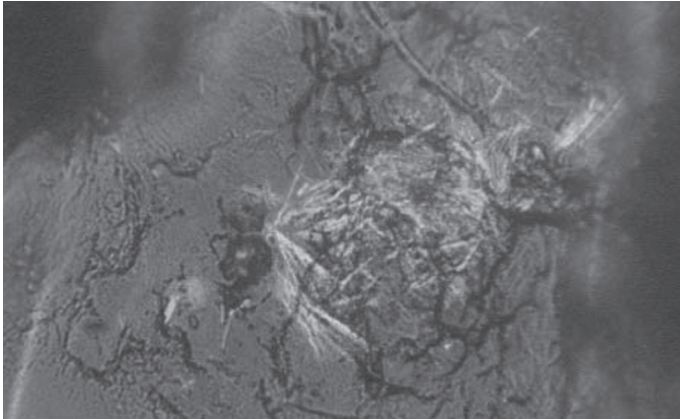


Рис. 1. Кристалл МУН при поляризационной микроскопии.

того, EULAR впервые поднял вопрос о «легитимности» диагноза, построенного исключительно на клинических данных. Одна из рекомендаций настаивает на том, что *при типичных проявлениях подагры (интермиттирующее воспаление 1-го ПФС и ГУ) клинический диагноз достаточно аккуратен, но не является определенным без подтверждения наличия кристаллов моноурата натрия (МУН)*. Выявление кристаллов МУН в синовиальной жидкости или тофусе характеризуется максимальной специфичностью (100%) при умеренной чувствительности (63-78%) [7,8]. Иными словами: если кристаллы МУН определены, то диагноз подагры достоверный, а вот если они не выявляются, то это не означает, что у больного подагра отсутствует.

Недавно проведенное исследование, с участием специально обученных четырех независимых экспертов, показало высокую чувствительность (95,3%) и специфичность (97,2%) выявления кристаллов МУН в синовиальной жидкости (СЖ) [9]. Для кристаллов пирофосфата кальция (ПФК) чувствительность составила 82%, специфичность – 78% [10].

В то же время идентификация кристаллов до сих пор не является рутинным методом и требует от исследователя большого опыта. Так, по данным H.R. Schumacher, исследование СЖ может давать и ошибочные результаты, о чем свидетельствует независимый анализ СЖ у 30 больных в 4 разных лабораториях. Кристаллы МУН обнаружили у 11 из 30 больных, причем противоречивые результаты были получены в 8 случаях. А на основании данных исследования СЖ у 34 больных с предполагаемым диагнозом подагра, у 9 он был изменен [11,12]. К возможным причинам ложноположительных и ложноотрицательных результатов можно отнести следующие:

- мелкий размер кристаллов, которые неопытный специалист может не идентифицировать;
- низкая концентрация кристаллов в СЖ (порог для надежной идентификации кристаллов МУН и ПФК в СЖ — от 10 до 100 мкг/мл);
- трудоемкость методики: необходимость просмотра > 30 полей зрения;
- артефакты, которые можно принять за кристаллы.

Предварительное центрифугирование увеличивает вероятность обнаружения в СЖ кристаллов [12].

Проще всего получить СЖ из крупного сустава, например коленного, который легко пунктировать. Для исследования достаточно одной капли СЖ на предметном стекле. Как правило, проводят исследование СЖ из коленного сустава, потому что этот сустав поражается почти при всех артропатиях; это самый крупный синовиальный сустав и это самый простой сустав для аспирации. Пункция бессимптомных коленных и первых плюснефаланговых суставов технически проста и с небольшим исключением может быть выполнена без особого дискомфорта для пациента. Бессимптомные, но минимально воспаленные суставы обычно содержат увеличенное количество СЖ, что позволя-

ет получить ее при пункции. Подробную технику пункции мы приводили ранее [13]

В обсуждаемых критериях приводятся еще 2 лабораторно-инструментальных признака: гиперурикемия и субхондральные кисты (или синдром пробойника). Рассмотрим их несколько подробнее.

Гиперурикемия

Гиперурикемия (ГУ) является частым признаком в популяции. Известны ассоциации с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), гипертонией, ожирением, атеросклерозом. ГУ показана единственным независимым фактором риска подагры, при этом риск растет по мере напряженности ГУ [14]. Однако существует ряд причин, которые не позволяют равнять диагностическую значимость ГУ с кристаллами МУН.

Во-первых, это собственно чувствительность и специфичность данного признака для диагностики подагры: чувствительность уровня мочевой кислоты (МК) выше 360 мкмоль/л составляет 0,67 (0,47-0,87), а специфичность 0,78 (0,51-1,05) [6]. Таким образом, высокая вероятность неправильных диагнозов, преимущественно за счет недооценки низкой специфичности и гипердиагностики, случающейся в связи с этим. А в итоге это означает неправильное ведение больных и потеря времени, что имеет большое значение для прогноза у ревматических больных.

Во-вторых, необходимо помнить, что во время атаки подагры уровень МК в сыворотке крови снижается [14]. Таким образом, снижается и диагностическая чувствительность. Поэтому исследование крови на МК должно происходить дистанционно от артрита. Хотя нам хотелось бы пояснить, что ожидать у больного подагрой нормальный уровень МК без антигиперурикемической терапии даже во время артрита не приходится. Сомнительно наличие подагры в данном случае. Однако рекомендуемая дистанционность имеет значение при назначении антигиперурикемической терапии для оценки эффекта терапии.

Симптом «пробойника»

Достаточно хорошо известен рентгенологический феномен, типичный для поздней подагры, – симптом «пробойника» (рис. 2), когда с течением болезни формируются костные деструкции. Рентгенографически диагностируемые изменения, развиваются в 10-40% случаев после повторных атак артрита, и являются одним из поздних проявлений болезни [15,16]. У большинства больных с рецидивирующим артритом и длительностью болезни 3-5 лет не удается идентифицировать какие-либо костные дефекты. Таким образом, рентгенологические изменения нельзя считать ранними для подагры [17].



Рис. 2. Симптом «пробойника» в области дистальных МФС.

При разработке классификационных критериев подагры было показано, что субкортикальные кисты без эрозий обнаруживались у 11,9% больных подагрой и у 1-3,4% больных псевдоподагрой, РА и септическим артритом. Тем не менее, несмотря на низкую чувствительность и специфичность, этот рентгенологический признак был включен в клинико-лабораторный перечень критериев подагры.

На основании собственных исследований нами также был сделан вывод, что симптом «пробойника» у больных первичной подагрой является поздним признаком, ассо-

цируется с длительным течением болезни и хроническим артритом [18]. Так же W.C. Peñ и T.J. Buckley показано, что типичные четко дифференцированные «перфорированные», околоуставные эрозии с нависающими краями определяются рентгенологически не ранее чем через 6-12 лет после первого острого приступа подагры [19,20].

УЗИ в диагностике подагры

Ультразвуковое исследование (УЗИ) суставов при подагре считается перспективным направлением и не исключено, что при создании новых критериев подагры, такой признак как «двойной контур», будет предложен как инструментальный критерий.

Патологические находки, которые можно идентифицировать при помощи ультразвука при подагре можно разделить на специфические для данного заболевания и неспецифические, характерные для артритов в целом. К специфическим изменениям относят тофусоподобные изменения, которые в отличие от видимых подкожных тофусов, можно визуализировать значительно раньше при помощи УЗИ. Выявление тофусных структур способствует проведению ранних терапевтических мероприятий. Кристаллы МУН могут депонироваться на поверхности хряща, что при УЗИ выявляется как дополнительная светлая линия, параллельно линии перехода субхондральной кости в хрящ (рис. 3). С этим и связано название – «двойной контур».

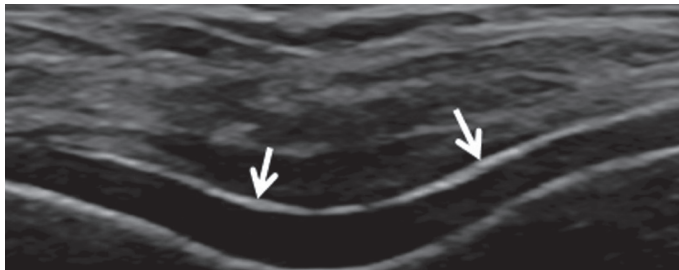


Рис. 3. Изменение наружного контура хряща. Гиперэхогенный наружный контур гиалинового хряща (поперечная проекция через мыщелки бедренной кости при максимальном сгибании в коленном суставе) [стрелки].

При изучении литературы, можно обнаружить, что первые публикации по использованию УЗИ у больных подагрой появились в 1982 и 1983 годах. Например, Tiliakos и Benson, описывали ультрасонографические отличия тофусов и ревматоидных узелков [21,22]. Длительно УЗИ в основном упоминалось при описании тофусов и синовита при атаках (Grassi, Gerster, Filiruci). Интересный аспект – ультразвуковая характеристика синовиальной жидкости у больных с артритами – был описан Farina [23]. Однако, работа была выполнена на небольшом количестве больных и не получила дальнейшего развития и отражения в критериях каких-либо артритов. Это и понятно, так как исследование опубликовано лишь одно, не проводились клинические аналогии, не исследовалась чувствительность и специфичность. Однако мы приводим это описание, так как четкое описание ультразвуковой картины может помочь докторам с наибольшей эффективностью проводить дальнейший диагностический поиск у ряда больных.

6 основных ультразвуковых признаков синовиальной жидкости описали авторы:

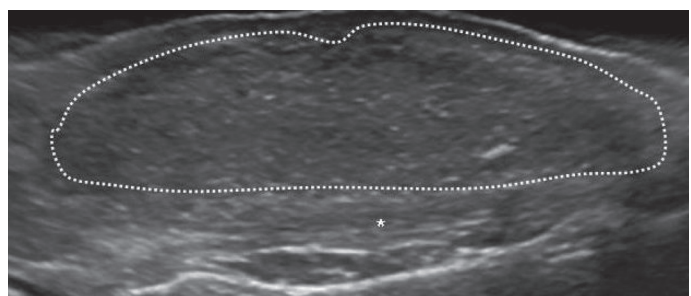
1. Анехогенная: повышенное количество гомогенно анехогенной синовиальной жидкости
2. Облачковая: экзогенные структуры (белковый материал)
3. Смешанная: анехогенная структура и белковый материал
4. «Снежная буря»: множественные гетерогенные экзогенный крапинки (9 из 10 с подагрическим синовитом)
5. Пунктирные: множественные сверкающие гиперэхогенные включения без акустических теней (10 из 12 больных с хондрокальцинозом)
6. Гранулированные: неравномерное замутнение (у 3 больных с септическим артритом).

Из приведенной градации 4 и 5 признак непосредственно

относится к микрокристаллическим артритам. Однако необходимо помнить, что любой клинический, лабораторный или инструментальный феномен болезни, который может не всегда наблюдаться у больных с определенной нозологией, должен критически оцениваться. Например, для диагностики септического артрита вряд ли достаточно ультразвукового описания СЖ в суставе. Даже визуально у больных с хронической тофусной подагрой синовиальная жидкость часто напоминает гнойную. Для исключения ошибок, способных привести к нанесению серьезного вреда больному, EULAR советует при подозрении на септический артрит у больных с микрокристаллическими артритами производить окраску по Граму и посев синовиальной жидкости [24].

Более значимая работа, посвященная УЗИ при микрокристаллических артритах, была опубликована в 2006 году этими же авторами, которые описывали поражение суставных компонентов, а именно хряща [25]. В данную работу было включено уже 60 больных (34 с ПФА и 26 с подагрой). Особенность данной работы заключается в том, что у всех больных диагноз был верифицирован обнаружением соответствующих кристаллов в синовиальной жидкости, т.е. диагноз был высоко достоверным. Были описаны следующие специфические признаки для подагры: депонирование кристаллов МУН на поверхности хряща (с различными характеристиками синовиальной жидкости (в отличие от предыдущей работы!) – от полностью анехогенной жидкости до разнообразных агрегатов различных размеров и экзогенности, микродепозиция в связках, формирование тофусов. Интересно, что еще в 2006 году признак, который сейчас активно используется в клинической практике, еще не носил названия «двойного контура».

Визуализация тофусов при УЗИ-сканировании выглядит по-разному в зависимости от их возраста и размера. На самых начальных стадиях они имеют вид узелков маленького размера, гипоэхогенной и гомогенной структуры – мягкие тофусы, на этой стадии четкая их дифференциация от ревматоидных узелков затруднена. По мере увеличения их размера они становятся более экзогенными с гиперэхогенными включениями, хорошо дифференцируются от окружающих тканей, но остаются гомогенными, они могут смещать окружающие ткани или сдавливать их (сухожилия, сосуды, нервы и т.д.). Например, описаны случаи карпального туннельного синдрома, который был вызван образованием подагрического тофуса. С течением времени тофусы могут принимать формы псевдоопухолевых образований и становиться негомогенными – твердые или смешанные тофусы, с возможными фокусами кальцификации. Может появиться



Обозначения: * – сухожилие разгибателя большого пальца.

Рис. 4. Продольное дорзальное сканирование 1 ПФС. Тофус, лежащий над сухожилием разгибателем 1 пальца.

гипоэхогенное halo в случае наличия воспалительной реакции вокруг тофуса. Внутрисухожильные тофусы чаще всего лоцируются в структуре сухожилий и связок надколенника и Ахиллова сухожилия, вызывая нарушение их фибриллярной структуры, давая заднюю акустическую дорожку, что может приводить к спонтанным разрывам.

Тофусы в 1-го ПФС могут лоцироваться с тыльной, медиальной и плантарной поверхности, но чаще выявляются между головкой плюсневой кости и медиальной коллатеральной связкой. С тыльной поверхности датчик ставится по срединной линии над головкой плюсневой кости и основанием проксимальной фаланги. Оценивается: костный контур, гиалиновый хрящ, полость сустава, капсула сустава

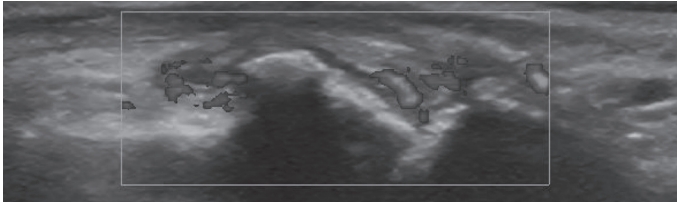


Рис. 5. Синовиит 1 ПФС в режиме ЭД. На рисунке головка плюсневой кости (деформация, нечеткость контура). Синовиит с неоднородным содержанием. Усиление васкуляризации.

и сухожилие разгибателя. Синовиальная жидкость лучше визуализируется с тыльной поверхности. Костные эрозии чаще выявляются по медиальной поверхности. Латерально и медиально можно лопировать сесамовидные кости, которые тоже могут быть подвержены эрозивным изменениям.

Ультразвуковая доплерография – это методика ультра-

звукового исследования, основанная на использовании эффекта Доплера. Существует два основных типа доплерографии: цветная (ЦДГ) и энергетическая (ЭДГ). ЦДГ лучше подходит для оценки высоко-скоростных потоков в крупных сосудах, в то время как ЭДГ используется для оценки низко-скоростных потоков в мелких сосудах, являясь более чувствительным методом измерения и определения изменений в суставах и мягких тканях, помогая оценить воспалительную активность для дифференцирования неструктивной, невоспалительной синовиальной пролиферации от структурной, воспалительной синовиальной пролиферации.

Таким образом, выявление кристаллов МУН является ключевым для диагностики подагры. Клинические и инструментальные признаки (ГМ, поражение 1-го ПФС, рентгенологический симптом пробойника и ультразвуковой феномен двойного контура хряща) определенно помогают в диагностическом поиске, но уступают микроскопии в диагностической значимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wild J.H., Zvaifler N.J. An office technique for identifying crystals in synovial fluid // *Am Fam Phys.* – 1975. – Vol. 12. – P.72-81.
2. Honig S., Gorevic P., Hoffstein S., Weissmann G. Crystal deposition disease. Diagnosis by electron microscopy // *Am J Med.* – 1977. – Vol. 63. №1. – P.161-164.
3. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранняя диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных // *Научно-практич. ревматология.* – 2004. – №1. – С.5-7.
4. Roddy E., Doherty M. Epidemiology of gout // *Arthritis Research & Therapy.* – 2010. – Vol. 12. – P.223.
5. Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T., et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout // *Arthr. Rheum.* – 1977. – Vol. 20. – P.895.
6. Zhang W., Doherty M., Barskova V., et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics // *Ann Rheum Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P.1301-1311.
7. Segal J.B., Albert D. Diagnosis of crystal induced arthritis by synovial fluid examination for crystals: lessons from an imperfect test // *Arthr Care Res.* – 1999. – Vol. 12. – P.376-380.
8. Swan A., Amer H., Dieppe P. The value of synovial fluid assays in the diagnosis of joint disease: a literature survey // *Ann Rheum Dis.* – 2002. – Vol. 61. – P.493-498.
9. Lumbieras B., Pascual E., Frassetto J., et al. Analysis for crystals in synovial fluid: training of the analysts results in high consistency // *Ann Rheum Dis.* – 2005. – Vol. 64. №4. – P.612-615.
10. Gordon C., Swan A., Dieppe P. Detection of crystals in synovial fluids by light microscopy: sensitivity and reliability // *Ann Rheum Dis.* – 1989. – Vol. 48. – P.737-742.
11. Schumacher H.R. Synovial fluid analysis and synovial biopsy // Kelley W.N., Harris E.D., Ruddy S., Sledge C.B., eds. *Textbook of Rheumatology.* – Philadelphia: WB Saunders Company, 1993. – P.562-578.
12. Lane L. Request centrifuging of synovial fluid for accurate gout diagnosis // *Rev Prat.* – 1994. – Vol. 44. №2. – P.197-200.
13. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Владимиров С.А.

Диагностика микрокристаллической патологии суставов методом поляризационной микроскопии (трактовка и методические рекомендации к исследованию) // *Современная ревматология.* – 2010. – №1. – С.86-87.

14. Urano W., Yamanaka H., Tsutani H., et al. The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis // *J Rheumatol.* – 2002. – Vol. 29. – P.1950-1953.
15. Raikin S., Colin B.T. Intraosseous gouty invasion of the talus // *Foot Ankle internat.* – 1997. – Vol. 17. – P.439-441.
16. Якунина И.А., Ильиных Е.В., Удельнова И.А. и др. Частота выявления симптома «пробойника» при рентгенологическом исследовании дистальных отделов стоп больных с подагрой: связь с длительностью болезни и течением артрита // *Научно-практич. ревматология.* – 2003. – №2. – С.222-231.
17. Борисенко Н.А., Шкиль Л.М. Подагра – болезнь старая и вечно новая. Внутренние болезни: Ревматология. – Красноярск, 2002. – 84 с.
18. Якунина И.А. Индекс тяжести подагры: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – С.60-63.
19. Peh W.C. Tophaceous gout // *Am J Orthop.* – 2001. – Vol. 30. – P.665.
20. Buckley T.J. Radiologic features of gout // *Am Fam Physician.* – 1996. – Vol. 54. – P.1232-1238.
21. Benson C.H., Gibson J.Y., Harisdangkul V. Ultrasound diagnosis of tophaceous and rheumatoid nodules // *Arthritis Rheum.* – 1983. – Vol. 26. №5. – P.696.
22. Tiliakos N., Morales A.R., Wilson C.H. Jr. Use of ultrasound in identifying tophaceous versus rheumatoid nodules // *Arthritis Rheum.* – 1982. – Vol. 25. №4. – P.478-479.
23. Farina A., Filippucci E., Grassi W. Sonographic findings for synovial fluid // *Reumatismo.* – 2002. – Vol. 54. №3. – P.261-265.
24. Zhang W., Doherty M., Barskova V., et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics. // *Ann Rheum Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P.1304.
25. Grassi W., Meenagh G., Pascual E., Filippucci E. Crystal clear-sonographic assessment of gout and calcium pyrophosphate deposition disease // *Semin Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 36. №3. – P.197-202.

Информация об авторах: Барскова Виктория Георгиевна – заведующая лабораторией, профессор, д.м.н., e-mail: barskova@iramn.ru; Елисеев Максим Сергеевич – с.н.с., к.м.н., e-mail: elicmax@rambler.ru; Мукагова Майя Владимировна – аспирант лаборатории, e-mail: maya_mukagova@mail.ru; Северинова Мария Викторовна – м.н.с. лаборатории инструментальной и ультразвуковой диагностики, e-mail: masha-sever@mail.ru; Чикаленкова Наиля Алекперовна – ГВКГ ВВ МВД РФ, e-mail: cvd-55@list.ru.

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОКАЛЬЦИТОНИНОВОГО ТЕСТА

Алексей Николаевич Калягин

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов)

Резюме. Для дифференциальной диагностики генерализованных бактериальных и грибковых инфекций в настоящее время широко используется прокальцитониновый тест. В лекции обсуждаются вопросы применения данного теста в практике врачей различных специальностей. Отмечается отсутствие взаимосвязи положительного прокальцитонинового теста с изолированными системными заболеваниями соединительной ткани и вирусными инфекциями.

Ключевые слова: прокальцитониновый тест, бактериальная инфекция, диагностика, дифференциальная диагностика.

USE THE PROCALCITONIN ASSAY

A.N. Kalyagin

(Irkutsk State Medical University)

Summary. For the differential diagnosis of generalized bacterial infections are now widely used procalcitonin assay. The lecture discusses the application of this test in the practice of doctors of various specialties. There is a lack of positive relationship procalcitonin assay with isolated systemic connective tissue diseases and viral infections.

Key words: procalcitonin assay, a bacterial infection, diagnosis, differential diagnosis.

Широкая распространённость бактериальных и грибковых инфекций в практике врачей различных специальностей, необходимость их дифференциальной диагностики с вирусными инфекциями, опухолями, системными заболеваниями соединительной ткани и др. требует поиска все новых и новых методов их выявления. В этом отношении относительно небольшая история использования прокальцитонина как лабораторного маркера бактериальных и грибковых инфекций в клинической практике является примером, заслуживающим внимания специалистов [1,2,4-13].

Первые исследования. Применение прокальцитонина в качестве индикатора воспаления и бактериальных инфекций началась с 1980-х годов, когда был обнаружен феномен гипокальциемии в группе женщин со стрептококковым септическим шоком. При дальнейшем изучении патогенеза шока было обнаружено, что гипокальциемию вызывает повышенный уровень прокальцитонина (тогда он именовался иммунореактивный кальцитонин) [15].

Структура прокальцитонина. Прокальцитонин представляет собой гликопротеин, в состав которого входит 116 аминокислот молекулярной массой 12,8 кДа. По своему функциональному назначению – это пептидный прогормон, который синтезируется парафолликулярными С-клетками щитовидной железы и нейроэндокринными клетками других органов (в частности – лёгкие, печень), где они находятся в секреторных гранулах. В результате ферментативного посттрансляционного процессинга прокальцитонин расщепляется на 3 компонента: 1) N-концевой пептид, включающий 57 аминокислотных остатков; 2) незрелый кальцитонин, который включает концевой глицин и состоит из 32 аминокислотных остатков; 3) кальтикацин – аминокислотный C-концевой пептид кальцитонина, состоящий из 21 аминокислотного остатка [3,9].

Синтез прокальцитонина и факторы, его определяющие. Синтез прокальцитонина определяется геном CALC-I, транскрипция которого в условиях бактериального воспаления (за счёт сигналов, исходящих от липополисахаридов и других продуктов бактерий, эндотоксина, а также гиперпродукции провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-2, кроме ИЛ-10) резко повышается. Повышение транскрипции гена вызывает активную экспрессию мРНК и активную выработку прокальцитонина, который начинает содержаться в концентрациях в 100-1000 раз больше обычных. В условиях бактериального воспаления нарушается ферментативный процессинг и концентрация кальцитонина не повышается.

Характерным является то, что в экспериментальных условиях уже через 3 часа после введения эндотоксина или провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6) уровень прокальцитонина начинает повышаться, достигая пиковых зна-

чений через 12-18 часов. Концентрация прокальцитонина остаётся повышенной в период всего существования бактериального или грибкового инфекционного воспаления и тесно коррелирует с его интенсивностью. Чем выше интенсивность воспаления, тем выше уровень прокальцитонина и, наоборот, чем ниже интенсивность воспаления, тем ниже уровень прокальцитонина.

Фактически прокальцитонин можно назвать белком острой фазы воспаления, но он имеет принципиальное отличие, заключающееся в том, что не обладает саногенными свойствами, т.е. не способствует восстановлению нарушенных функций организма, а утяжеляет воспалительный процесс (является самостоятельным провоспалительным агентом). Чем больше повышается уровень прокальцитонина у больного с бактериальной или грибковой инфекцией, тем неблагоприятнее прогноз. Провоспалительный эффект прокальцитонина обусловлен его свойством соединяться с рецепторами ген-кальцитонинового пептида (CGRP), обладающего противовоспалительными свойствами. Кроме того, прокальцитонин усиливает хемоаттракцию лейкоцитов (нейтрофилов и моноцитов) и синтез NO эндотелиоцитами [3,9,16].

Методы определения прокальцитонина. Все методы определения прокальцитонина можно разделить на полуколичественные и количественные [3,13]. В зависимости от вида анализатора значения прокальцитонина могут выражаться в нг/мл или в мкг/л, при этом стоит иметь в виду, что эти величины равны между собой (1 нг/мл=1 мкг/л).

Среди полуколичественных тестов широко известен «Прокальцитонин экспресс-тест (BRAHMS PCT-Q)». В этом тексте используется стрип, содержащий лунку, в основании которой располагаются поликлональные антипрокальцитониновые бараны антитела и моноклональные мышинные противокальцитониновые антитела, конъюгированные коллоидным золотом, на твёрдой фазе. В лунку помещается цельная кровь больного, время инкубации составляет 30 мин. при комнатной температуре. По интенсивности окраши полосы красного цвета в тесте выделяются 4 градации (определяются по референсной шкале, нанесённой на стрип): 1) <0,5 мкг/л; 2) 0,5-1,9 мкг/л; 3) 2-9,9 мкг/л; 4) \geq 10 мкг/л. Полуколичественный тест может быть использован при необходимости экспресс-оценки, а также в ситуациях, когда выполнение количественного теста невозможно. Сопоставимость его с количественными методами большинством авторов оценивается как высокая (от 67,7 до 88,0%).

Среди количественных методов можно выделить следующие:

- 1) Иммуноферментное хемилюминисцентное определение – SL-PCT (Sphere Light PCT),
- 2) Иммунолюцинометрическое определение – BRAHMS

PCT LIA, LIASON BRAHMS PCT, BRAHMS PCT KRYPTON, BRAHMS ProCaS (наиболее чувствителен среди всех хемолу- минометрических).

Количественные методы имеют преимущество над полуколичественными, т.к. позволяют проводить мониторинг эффективности терапии. При снижении показателей антимикробная химиотерапия эффективна, при сохранении на прежнем уровне или повышении – неэффективна.

Интерпретация показателей прокальцитонина. Наиболее подробно алгоритм интерпретации уровней прокальцитонина в норме и при патологии представлен в публикациях В.В. Велькова (2008). В соответствии с ними выделяют:

- в норме – менее 0,1 нг/мл;
- при тяжёлых вирусных инфекциях или воспалительных реакциях неинфекционного происхождения – соответствует нормальным значениям или незначительно повышен (до 0,3-0,5 нг/мл);
- при системном воспалительном ответе, не обусловленном бактериальными или грибковыми инфекциями, – менее 1 нг/мл;
- локальные бактериальные инфекции без системных проявлений – незначительное повышение (до 1,5 нг/мл);
- зона неопределённости при отсутствии явного очага инфекции (требуется повторить тест через 6-24 часа) – от 0,5 до 2,0 нг/мл;
- инфекционный процесс с системным воспалением, септицемия и бактериемия – выше 2 нг/мл;
- тяжёлый сепсис, септический шок – более 10 нг/мл.

На сегодняшний день определены ключевые показания для назначения определения уровня прокальцитонина, к ним

званию прокальцитонина при различных клинических ситуациях. В качестве примера можно привести лабораторный счёт риска тяжёлой бактериальной инфекции, получивший

Таблица 2

Лабораторный счёт риска тяжёлой бактериальной инфекции у детей

Показатель	Значение	Баллы
Прокальцитонин, нг/мл	<0,5	0
	≥0,5	2
	≥2,0	4
С-реактивный белок, мг/л	<40	0
	40-99	2
	≥100	4
Анализ мочи на лейкоцитурию и/или нитриты с помощью тест-полоски	Отрицательный	0
	Положительный	1
Интерпретация результатов: при счёте ≥ 3 баллам – бактериальная инфекция (94% чувствительность и 81% специфичность), <3 баллов – нет бактериальной инфекции (98% вероятности исключения бактериальной инфекции).		

распространение в педиатрической практике. В качестве ключевых параметров в нём анализируются: 1) прокальцитонин, 2) С-реактивный белок, 3) лейкоцитурия и/или нитриты мочи (табл. 2) [17]. S. Bressan и соавт. (2012) при изучении возможностей применения данного счёта у 2010 детей продемонстрировали, что инвазивные бактериальные инфекции в 30% случаев имеют ошибки в диагностике при использовании прокальцитонина [14].

В настоящее время актуальным является оценка уровня прокальцитонина в качестве изолированного или одного из комбинированных показателей летальности у больных с тяжёлым сепсисом и септическим шоком. В недавно выполненном исследовании J.R. Rodelo и соавт. (2012) продемонстрировано, что у 684 больных отделения неотложной

помощи с клиникой инфекции и сепсиса показатели уровня прокальцитонина, D-димера и С-реактивного белка связаны с летальностью, хотя наибольшую связь имеет уровень D-димера [18].

Высокую ценность данный метод имеет в ревматологии, где позволяет провести дифференциальную диагностику системных заболеваний соединительной ткани с инфекционными заболеваниями. Особенно хорош он у детей с системными вариантами ювенильного идиопатического артрита, когда высокая лихорадка, увеличение лимфатических узлов, печени и селезёнки формируют клиническую картину септического состояния [12,13]. По нашим собственным наблюдениям данный тест

ценен и для больных системной красной волчанкой, которые имеют сходную клиническую картину в виде лихорадки, лимфаденопатии, гепато- и спленомегалии.

Таким образом, необходимо отметить, что прокальцитонин является ценным диагностическим тестом у больных с воспалением бактериального или грибкового генеза, позволяющим отличить его от любых других вариантов воспалительного процесса, а также провести мониторинг эффективности антибактериальной терапии, определить прогноз больного.

дифференциальной диагностики острой системной воспалительной реакции // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т. 6. №6. – С.130-135.

3. Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике // Клинико-лабораторный консилуим. – 2008. – №6. – С.46-52.

4. Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в

Показания для назначения прокальцитонинового теста

Группы	Конкретные показания
1. Ранняя диагностика инфекционных осложнений	– хирургические больные, – больные отделений реанимации и неотложной терапии, – реципиенты после трансплантации, – больные, находящиеся на ИВЛ, – больные с иммуносупрессией, – больные с нейтропенией, – больные с заболеваниями неясного генеза.
2. Диагностика	– тяжёлых бактериальных инфекций, – сепсиса, – септического шока.
3. Дифференциальная диагностика	– инфекционной и неинфекционной этиологии лихорадки неясного генеза, – заболеваний инфекционной и неинфекционной этиологии (например, острый респираторный дистресс-синдром взрослых, острый панкреатит), – бактериальных и вирусных инфекций (например, острогнойного менингита, сепсиса новорожденных), – острых бактериальных инфекций и хронических воспалительных процессов (например, аутоиммунные заболевания), – реакций против трансплантата и инфекционных осложнений бактериальной и грибковой природы.
4. Мониторинг	– состояния больных с сепсисом и септическим шоком, – эффективность проводимого лечения, – прогнозирование динамики состояния больного.
5. Прогноз	– определение вероятного исхода у больного с бактериальной инфекцией.

относятся: 1) ранняя диагностика инфекционных осложнений, 2) диагностика, 3) дифференциальная диагностика, 4) мониторинг, 5) прогноз (табл. 1). Очень удобно сочетать оценку уровня прокальцитонина и С-реактивного белка. Прокальцитонин будет увеличиваться у больных с бактериальными и грибковыми инфекциями, а С-реактивный белок – при любом воспалении, причём повышение прокальцитонина при бактериальных инфекциях более выражено по сравнению с С-реактивным белком.

В настоящее время разработаны алгоритмы по исполь-

ЛИТЕРАТУРА

1. Белякин С.А., Царев М.И., Луганская Ю.А. и др. Клинический случай применения гемофилтрации в комплексном лечении ожоговой болезни // Вестник Военно-медицинской академии. – 2011. – №1. – С.87-92.
2. Валиева С.И., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. и др. Опыт применения прокальцитонинового теста для проведения

современной лабораторной диагностике. Часть 2 // Клинико-лабораторный консилум. – 2009. – №1. – С.34-48.

5. Гисак С.Н., Кирьянова Л.В., Тищенко А.В. и др. Информативность биохимического теста прокальцитонина сыворотки крови в ранней диагностике септических проявлений хирургической инфекции у детей // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2008. – №33. – С.12-14.

6. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. и др. Диагностическое значение прокальцитонинового теста в детской нефрологии // Педиатрия. – 2007. – Т. 86. №6. – С.112-117.

7. Кочегарова Е.Ю., Колосов В.П. Прогнозирование течения внебольничной пневмонии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2010. – Вып. 37. – С.42-46.

8. Лобань Н.В., Федотова Н.Ю., Лысенко А.С. Опыт применения количественного теста на прокальцитонин для оценки эффективности антибактериальной терапии у детей первого года жизни // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2009. – Т. 1. № 1. – С.37-40.

9. Маянский Н.А. Прокальцитонин тест в практике педиатра // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2009. – Т. 1. №4. – С.5-11.

10. Хубутия М.Ш., Никулина В.П., Пинчук А.В., Годков М.А. Динамика прокальцитонина у пациента после сочетанной трансплантации органов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – Т. 12. №1. – С.68-71.

11. Черемисин В.П. Диагностика послеродовых гнойно-септических осложнений с определением уровня прокальцитонина в крови // Медицинский альманах. – 2009. – №4. – С.143-145.

12. Чомахидзе А.М., Алексеева Е.И. Прокальцитонин тест в дифференциальной диагностике синдрома алергосепсиса // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т. 6. №2. – С.42-47.

13. Чомахидзе А.М., Алексеева Е.И., Валиева С.И. и др. Определение количественного уровня прокальцитонина и оценка его динамики у пациента с системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7. №6. – С.167-172.

14. Bressan S., Gomez B., Mintegi S., et al. Diagnostic Performance of the "Lab-Score" in Predicting Severe and Invasive Bacterial Infections in Well-Appearing Young Febrile Infants // *Pediatr Infect Dis J.* – 2012 Jul 3. – Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22760529>

15. Chesney R.W., Mc Carron D.M., Haddad J.G., et al. Pathogenic mechanisms of the hypocalcemia of the staphylococcal toxic-sock syndrome // *J Lab Clin Med.* – 1983. – Vol. 101. – P.576-585.

16. Harbarth S., Holeckova K., Froidevaux C., et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin 6, and interleukin 8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – P.396-402.

17. Lacour A.G., Zamora S.A., Gervaix A. A score identifying serious bacterial infections in children with fever without source // *Pediatr Infect Dis J.* – 2008. – Vol. 27. – P.654-656.

18. Rodelo J.R., De la Rosa G., Valencia M.L., et al. d-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis in a Colombian population // *Am J Emerg Med.* – 2012 Jul 13. – Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22795996>

Информация об авторе: Калягин Алексей Николаевич – заведующий кафедрой, д.м.н., 664046, Иркутск, а/я 62.

© ФЕДОТЧЕНКО А.А. – 2012

УДК: 614.2:615.8

О ПРОБЛЕМАХ ФИЗИОТЕРАПИИ И КУРОРТОЛОГИИ

Александр Александрович Федотченко

(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра физиотерапии и курортологии, зав. – д.м.н., проф. С.Г. Абрамович)

Резюме. Успехи и наличие новых фактических данных требуют обновления теоретических и прикладных аспектов физиотерапии и курортологии.

Ключевые слова: спорные и нерешенные вопросы физиотерапии и курортологии.

ON THE PROBLEMS OF PHYSIOTHERAPY AND BALNEOTHERAPY

A.A. Fedotchenko

(Irkutsk State Academy for Postgraduate Medical Education)

Summary. The achievements and availability of new actual data require innovation of theoretical and applied aspects of physiotherapy and balneology.

Key words: controversial and unsolved issues of physiotherapy and balneology.

Физиотерапия представляет собой специализированную область здравоохранения, существующую в течение многих десятилетий в качестве самостоятельной медицинской специальности. С физиотерапии начался опыт медицины как области человеческого знания, и она прошла все ступени формирования как научной и лечебной дисциплины. Физиотерапия, курорты и санатории тесно связаны со всей системой здравоохранения. Достаточно сказать, что более одной трети населения России ежегодно получают лечение преформированными физическими факторами, а курортология в своей общей методологии выражает эволюционно-исторический принцип единства человека с экологическим пространством – атмосферой, гидросферой, климатом и питанием. Решающее значение в понимании генетически ориентированных принципов курортной терапии заключается в наличии двух компонентов – отдыха и адаптации на фоне благоприятной окружающей среды.

С нарушением гармоничного протекания обменных процессов тесно связан не только десинхроноз болезни, но и десинхроноз перемещения в новые климатические и времен-

ные условия. Этот вопрос имеет особое значение для сегодняшнего времени, т.к. многие люди начинают сами определять, какое лечение им нужно и где, а курортные маркетологи готовы предложить им любые санаторно-курортные услуги. Для большинства людей, особенно больных, такое решение не только ошибочно, но и опасно. Санаторно-курортное лечение в привычной для людей в климатической зоне, весь комплекс климато-географических и лечебных элементов, не только минеральных вод и лечебных грязей, предполагает неспецифическое воздействие на весь эндоэкологический «пейзаж» человека, независимо от конкретного заболевания. Поэтому лечение на «местных» курортах всегда даёт лучшие лечебные результаты.

В настоящее время стало модно употреблять словосочетание «инновационные технологии». Оно характеризует нововведение на основании передового опыта. Важнейшими критериями инновации должны являться экономическая эффективность и повышение качества продукции. К сожалению, обращает на себя внимание обилие многих температурных, эмпирических и модных увлечений, где научный

подход заменятся коммерческим, при котором сомнительный положительный эффект подкрепляется набором «красивых» фраз – корригирующее, моделирующее, биорезонансное воздействие и т.д. [3]. В связи с этим назрела необходимость тестирования методик с помощью клинико-экономического показателя, где финансовые затраты должны сопоставляться с медицинской результативностью. Кроме того, нигде не приводятся данные об оценке пациентом результатов проведенного лечения. Согласованное мнение врача и пациента, подтвержденное его подписью в медицинской карте, следует считать наиболее объективным критерием качества медицинской помощи.

В настоящее время установлено, что гомеостатические сдвиги, возникающие под действием физических факторов, обуславливаются процессом усвоения организмом их энергии и информации [5,7]. Это положение еще больше доказывает, что физические факторы должны лежать в основе многих высокоэффективных технологий оздоровления, профилактики и восстановления нарушенных функций организма.

Хотя процесс обновления теоретических положений в медицине идет медленно, но она уже располагает информацией о физико-химических процессах, определяющих жизнедеятельность организма и развитие патологических процессов [4]. Прогресс в молекулярной биологии показал, что действие патогенного фактора выражается, прежде всего, в молекулярных изменениях на уровне мембран, цитоплазмы и ядерного аппарата клетки. Цитоплазма клетки непрерывно посылает на мембрану и ядро информацию о своём «здоровье», а они в ответ на это включают то то, то другой синтез. Следовательно, состояние клетки в основном определяется состоянием цитоплазмы. Молекулы воды составляют 90% всех молекул клетки и именно в воде происходят все метаболические процессы [6,7]. Не без основания вода считается рабочим веществом живой системы. Способность воды к диссоциации усиливает диссоциацию других веществ, что во многом определяет электрическое состояние клеток. Все клетки организма потребляют энергию, которая передается общим кровотоком. Следовательно, каждая клетка, благодаря жидкой среде и циркуляции крови, находится как бы в энергетической ванне. Нарушение этих процессов снижает или прекращает поступление энергии, ухудшая метаболические процессы в клетках. Восстановление микроцирку-

ляции является важнейшим элементом лечебного процесса и значительно быстрее достигается применением аппаратной физиотерапии. В экспериментальных исследованиях показано, что под влиянием электромагнитных излучений наблюдается гиперплазия различных клеточных структур – рибосом, гранулярной эндоплазматической сети, особенно митохондрий. Обнаружены сдвиги и в ядерном аппарате, в частности, увеличение объёма ядер, повышение уровня хроматина, явления гиперплазии ядрышек, являющихся центрами синтеза рибонуклеиновой кислоты [2]. Однако при относительно высоких интенсивностях электромагнитного излучения обнаруживаются явления деструкции клеточных структур, являющихся активаторами обострения заболевания [1]. Концепция «гормезиса», как нельзя лучше, показывает, что в зависимости от дозы воздействия наблюдаются диаметрально противоположные эффекты. В тоже время продолжает существовать мнение о том, что формирование новой адаптации, рост и развитие могут идти только на фоне распада ряда клеток и внутриклеточных структур, т.е. распад тканей, является начальным звеном восстановительного процесса. Однако усиление клинических проявлений заболевания, первые признаки «так называемой» бальнеопатологической реакции, уже требуют корректировки дозиметрических параметров физиопроцедур во избежание обострения заболевания.

Есть разные мнения о реакциях организма на физиотерапевтические процедуры. Воспринимаются ли они как угроза его благополучию? Возникает ли мобилизирующая реакция направленная на его защиту? Как длительно существует фактор «новизны» и не происходит ли снижение ответных реакций при продолжительном лечении? Наблюдаются ли биорезонансные явления в клеточных структурах при воздействии электромагнитных излучений? Является ли приставка «био» чем-то новым или это обычные физические и химические превращения в живых системах? Определяется ли количество энергии её информативностью? А какая дополнительная энергия физических факторов лучше воспринимается организмом – тепловая, механическая или электрическая? Достаточно ли обоснованы «эталонные» временные и курсовые параметры физиопроцедур и сроки санаторно-курортного лечения.

Даже этих вопросов достаточно чтобы определить дальнейшее направление физиотерапии и курортологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Королев Ю.Н. Общие закономерности развития ультраструктурных реакций при воздействии электромагнитных излучений // Вопросы курортологии. – 1997. – №2. – С.3-6.
2. Левицкий Е.Ф., Латтев Б.И., Сидоренко Г.Н. Электромагнитные поля в курортологии и физиотерапии. – Томск, 2000. – 126 с.
3. Пономаренко Г.Н. Принципы доказательной медицины в физиотерапии // Вопросы курортологии. – 2004. – №2. – С.46-52.
4. Титов Ю.М. Концептуальный подход к физиотерапии с точки зрения физики // Современные аспекты вос-

становительной медицины, курортологии и физиотерапии. – Иркутск, 2003. – С.19-28.

5. Улащик В.С. Физиотерапия в современной медицине её достижения и перспективы развития // Вопросы курортологии. – 2003. – №1. – С.9-18.

6. Федотченко А.А. Теоретические и практические вопросы физиотерапии // Актуальные вопросы курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации. – Иркутск, 1997. – С.54-58.

7. Федотченко А.А. Современный взгляд на механизм лечебного действия физиотерапии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – №8. – С.178-179.

Информация об авторах: 664005, Иркутск, ул. 2-ая Железнодорожная, 4, кафедра физиотерапии и курортологии ИГМАПО, Федотченко Александр Александрович – профессор, д.м.н.

ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

© ЗОБНИН Ю.В., КАЛИНИНА О.Л., СЕДОВ С.К. – 2012
УДК 613.62:616(035)

В ЦЕНТРЕ ВНИМАНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИНТОКСИКАЦИИ

Юрий Васильевич Зобнин, Оксана Леонидовна Калинина, Сергей Константинович Седов
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра внутренних болезней с курсами ПП и ВПТ, зав. – к.м.н., доц. С.К. Седов)

Резюме. Информационное сообщение об итогах обсуждавшего проблемы эпидемиологии, профилактики, диагностики и лечения заболеваний, возникающих в профессиональной среде, в том числе профессиональных интоксикаций, 31^{-ю} Французского национального конгресса медицины и здоровья на работе, проходившего 1-4 июня 2010 г. в Тулузе.

Ключевые слова: профессиональные заболевания, профессиональные интоксикации, распространенность, факторы риска, 31^{-й} Национальный конгресс Медицины здоровья на работе, Тулуза, Франция.

IN THE ATTENTION CENTER PROFESSIONAL INTOXICATIONS

Y.V. Zobnin, O.L. Kalinina, S.K. Sedov
(Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

Summary. The report of information about results discussing problems эпидемиологии, prophylaxes, diagnostics and treatments of the diseases arising in professional medium, including professional intoxications, 31st French national congress of medicine and health on the work, passing on June, 1-4st, 2010 in Toulouse.

Key words: occupational diseases, professional intoxications, prevalence, risk factors, 31st National Congress of Medicine of Health on Work, Toulouse, France.

31^{-й} Французский национальный конгресс медицины и здоровья на работе (31^e Congrès National de Médecine Santé et Travail) с большим успехом, по мнению доктора *Jean-Marc Soulat* – президента научного комитета Конгресса, прошел с 1 по 4 июня 2010 г. в Тулузе (Франция). Конгресс собрал 3400 участников, их вниманию было представлено 382 устных доклада, а также 282 стендовых доклада. Программа Конгресса предусматривала обсуждение следующих проблем: методы контроля и оценки риска отсроченных эффектов различных профессиональных вредностей; предупреждение психологических опасностей и действий при организации труда; проблема труда в пожилом возрасте, старение на работе; субъекты охраны здоровья на работе: настоящее и будущее; профессиональная дермато-аллергология; профилактика заболеваний опорно-двигательного аппарата; от профессионального ринита к профессиональной бронхиальной астме; профессиональные риски у медицинского персонала; токсикология полициклических ароматических углеводородов и нефтепродуктов; риски на дорогах и их контроль.

Отслеживание и оценка риска воздействия канцерогенов, мутагенов, токсических агентов, влияющих на репродуктивную функцию в профессиональной среде. Эта секция обсудила состояние рабочих мест для выработки специальных рекомендаций медицины труда. *M.Druet-Cabanac* (Limoges) представил в докладе существующие регламентированные положения по контролю за воздействием вредных производственных факторов: обязанность работодателя оценивать, априори, профессиональные вредности, необходимость регистрации результатов этой оценки в «едином документе» и в индивидуальных карточках регистрации воздействия вредных факторов на работающих, выдача, совместно работодателем и врачом медицины труда, свидетельства о воздействии вредных производственных факторов при увольнении работника; оформление медицинской карты, содержащей, в частности, копию карточки регистрации воздействия вредных факторов и результаты биометрических наблюдений. Медицинская карта должна сохраняться, по крайней мере, в течение 50 лет после прекращения контакта с вредным производственным фактором; организация наблюдения после прекращения профессиональной деятельности, а иногда в период после непосредственного воздействия вредного фактора. *M.Guillemain* (Lausanne) обрисовал показания и ограничения метрологической оценки производственной среды. *I.Sari-Minodier* (Marseille) представил методы биологического

контроля воздействия вредных факторов; *C.Paris* (Nancy) рассмотрел доступные средства ретроспективной оценки воздействия профессиональных вредностей: специальные анкеты и матрицы «профессия-воздействие». *N.Broessel* (Strasbourg) проанализировал способы регистрации вредных воздействий и сохранения информации о них на электронных носителях, при условии совместимости используемых систем.

S.Chamming и соавт. (Paris) представили результаты исследования, выполненного в сотрудничестве с Institut interuniversitaire de médecine du travail de Paris-Ile-de-France et la CRAMIF, по изучению (путем анкетирования) случаев рака, как профессионального заболевания. В исследование были включены 1162 случая рака мочевого пузыря, только 58% респондентов согласились принять участие, из них у 7% было подтверждено профессиональное заболевание. Изучен 151 случай рака придаточных пазух носа, приняли участие 48%, из них в 35% случаев подтвержден профессиональный характер заболевания.

В сообщении *S.Ndaw* (INRS, Nancy) об одновременном определении метотрексата, циклофосамида, ифосамида и основного метаболита 5-фторурацила в моче у медперсонала, контактирующего с этими цитостатиками. В результате, при последовательном в течение нескольких дней взятии проб загрязнение было поддающимся обнаружению, в среднем у 50%, обследованных, что представляется значительным.

В области профессиональной дермато-аллергологии *C.Géraud* (Nantes) и *P.Frimat* (Lille) отметили, что хорошей новостью можно считать снижение общего числа случаев профессиональных дерматозов, в частности, таких как дерматитов вследствие воздействия раздражающих факторов. Это результат проведения профилактических мероприятий на предприятиях. В то же время, отмечается увеличение (от 3,7 до 9,1%) случаев контактной экземы вследствие воздействия кокамидопропил бетаина (компонент аэрозоля лака) у парикмахеров. Отмечено увеличение числа случаев химических ожогов быстросхватывающимися растворами у строительных рабочих.

L.Bensefa-Colas (Paris) проанализировал 2238 случаев контактного дерматита, зарегистрированных Национальной сетью контроля и контроля и предупреждения профессиональных заболеваний (RNVPP). Наиболее часто контактные дерматиты выявлялись у парикмахеров, медицинских работников, строителей, автомобильных механиков. Главные эти-

ологические факторы: никель (8,8%), хром (4,1%), эпоксидные смолы (4,1%), пара-фенилендиамин (3,9%), капиллярные продукты – косметические (3,8%), эмульсии для обработки металлов (3,7%).

На секции, координируемой *J.Ameille* (Garches), было подчеркнуто, что риниты являются наиболее частой аллергической профессиональной патологией и что относительная благоприятность их течения приводит к игнорированию серьезности заболевания. Продолжающееся воздействие вредных факторов приводит к увеличению риска возникновения астмы, серьезным социальным последствиям. Анализ 988 случаев ринита, зарегистрированных во французских консультациях профессиональной патологии, в 1997-2003 гг. подтвердил частую ассоциацию ринита и астмы (55,1% случаев), обычно появление астмы после ринита или одновременно (97,4% случаев). Главными заинтересованными аллергенами были: мука (16,6%), персульфаты (15,4%), протеины латекса (11,7%) и клещей (11,2%). За рассматриваемый период отмечено постепенное уменьшение случаев ринитов, вызванных протеинами латекса (улучшение качества изготовления и использования перчаток), альдегидами (все меньшее использование биоцидов). При этом отмечено увеличение случаев ринитов, связанных с четвертичными аммониевыми соединениями (все больше используемых в дезинфицирующих средствах). Эти данные подтверждаются Национальным регистром профессиональных астм (ONAP). В 2008 г. дезинфицирующие средства и, в особенности, четвертичные аммониевые соединения стали главной причиной профессиональной астмы (16,3%), а также мука (14%), щелочные персульфаты (12,6%) и протеины латекса (4,5%). *N.Rosenberg* (Paris) представил описание 6 случаев ринита и/или астмы, обусловленных ЭДТА, подтвержденных провокационным назальным тестом. ЭДТА присутствует во многих продуктах для чистки или дезинфекции, используемых в аэрозолях. Сообщения о возникновении аллергических заболеваний органов дыхания редки, но ЭДТА является дериватом этилендиамина, для которого известно значительное число случаев кожной и/или дыхательной аллергии. Этот же автор представил описание 3 случаев ринита вследствие воздействия солей или оксидов алифатических аминов, являющихся компонентами аэрозольных дезинфицирующих или моющих средств. Алифатические амины стали недавно использоваться в производстве этих средств, что обуславливает их появление как причины ринита и астмы.

Полиароматические углеводороды (ПАУ) – органические соединения, для которых характерно наличие в химической структуре трех и более конденсированных бензольных колец. Они образуются, главным образом, в процессе пиролиза или при неполном сжигании органических веществ. Образование ПАУ происходит в результате антропогенной деятельности (промышленность, производственная среда, автомобили, самолеты, сигаретный дым, домашние очаги), а также природных явлений (лесные пожары и т.п.). Они обнаруживаются в воздухе городов, промышленных предприятий, в копченых или жареных продуктах, в воде некоторых озер, в почвах и морских отложениях. Агентством по защите окружающей среды (Environmental Protection Agency) ПАУ классифицированы первоначально опасными веществами, в соответствии с их канцерогенным потенциалом (рак легких, кожи, мочевого пузыря, почки, поджелудочной железы, гортани, пищевода), экскреция ПАУ с мочой создает риск снижения мужской фертильности, воздействие ПАУ на женщину во время беременности приводит к нарушению развития нервной системы у плода. Перечисленное делает особенно важным эффективный контроль за содержанием этих веществ в окружающей среде. Группа исследователей под руководством *A.Maitre* изучила содержание в атмосфере ПАУ и их биологические эффекты в различных отраслях промышленности.

Для ретроспективной оценки воздействий ПАУ (очень отличавшихся в различных отраслях промышленности и уменьшившихся в последние десятилетия) была создана матрица «профессия-воздействие». На первом этапе многоцентровая группа исследователей (*C.Bernardet, J.Fevotte, S.Liaudy, B.Charbotel, A.Maitre*) провела изучение литературных источников (по базам данных Medline et Toxline), позволившее выделить исследования, проведенные в Западной Европе и опубликованные на английском и французском языках, из

которых были исключены работы, касавшиеся воздуха внутри помещений и перииндустриальной зоны. Кроме этого были проанализированы данные региональных служб сети контроля качества воздуха (исследование EXPORISQ-NAP). Всего было найдено 1913 источников, из которых 47 были проанализированы. Было выделено три периода: до 1990 г., 1991-2000 гг. и после 2001 г., в которые средневзвешенные атмосферные уровни бензо[а]пирена составляли 6,5 нг/м³, 1,3 нг/м³ и 0,8 нг/м³. Средневзвешенные концентрации 1-гидроксипирена в моче у некурящего населения в эти же периоды составили 0,19, 0,09 и 0,04 ммоль/моль креатинина. Максимальные уровни были, в основном, ниже 0,3 ммоль/моль креатинина. У курильщиков уровни 1-гидроксипирена в моче были более высокими, средневзвешенные концентрации достигали 0,26 ммоль/моль креатинина до 1990 г. и 0,14 ммоль/моль креатинина после 1990 г.

Группа исследователей (*C.Marquand, M.Canal, M.Rinaldo, C.Verdun-Esquer, P.Brochard*, Bordeaux) провела оценку воздействия ПАУ у некурящих и курящих представителей населения, а также у работников промышленных предприятий, по концентрации в моче биомаркеров – основных метаболитов ПАУ: 1-гидроксипирена, 3-гидроксибензо(а)пирена, 1-нафтола, 2-нафтола, 9-фенантрола и 2-гидроксифлуорена). Определение биомаркеров в моче считается наиболее точным, т.к. данный путь выведения интегрирует все пути поступления ПАУ.

Определение в моче различных метаболитов ПАУ осуществили *A.Lepage, A.Leroyer, F.Jeandel, C.Champmartin, M.Howsam, A.Maitre, M.Lhermitte, J.P.Bonte, C.Misse* (Lille). Произведено исследование условий труда у 100 рабочих, работающих в различных секторах промышленности, образующих ПАУ. Было оценено содержание в воздухе рабочего места 7 газообразных ПАУ и 10 диспергированных ПАУ, а также исследовано содержание 1-гидроксипирена, 3-гидроксибензо(а)пирена, 1- и 2-нафтола, 2- и 9-гидроксифлуорена, 2-, 3- и 9-гидроксифенантрена в пробах мочи, взятых непосредственно по окончании рабочей смены и через 16 часов после ее окончания. В период между ноябрем 2008 г. и июнем 2009 г., в 61 пробе воздуха получены результаты, поддающиеся интерпретации: медиана общих ПАУ составила 50431 нг/м³, газообразных ПАУ – 34311 нг/м³ и диспергированных ПАУ – 17751 нг/м³. Медианы для нафталена, пирена и бензо(а)пирена были соответственно равны 25330, 1688 и 2022 нг/м³. Медианы концентраций мочевых метаболитов у 65 рабочих для 1-гидроксипирена и суммы 1- и 2-нафтола были выше по окончании рабочей смены, составляя соответственно 1,10 (N=59) и 25,63 (N=48) ммоль/моль креатинина, в противоположность медиане 3-гидроксибензо(а)пирена, которая была больше через 16 часов (0, 29 ммоль/моль креатинина [N=59]).

G.Boudet, F.Dutheil, M.Lafaure, F.Chamoux, G.Vernet, A.Chamoux представили ретроспективный анализ 15 646 исследований мочевой цитопатологии у 5500 рабочих 164 предприятий региона Auvergne, осуществившихся систематически с 1981 г. в Institut de médecine du travail (Clermont-Ferrand). В различных производственных секторах загрязнение ПАУ, выявлено в 1339 исследованиях на 18 предприятиях. Исследование мочевой цитопатологии включало оптическую микроскопию клеток уротелия в мазке, окрашенном по методу D.Papanicolaou. Оценивалась частота мазка класса 2 (воспалительные изменения). Случаи рака мочевого пузыря (классы 4 и 5) были очень редки. За период 1995-2009 гг. отмечено уменьшение числа мазков 2 класса во всех профессиональных группах, подвергавшихся воздействию ПАУ. Эти достижения обусловлены принятием мер по запрету использования или замене канцерогенных веществ (декрет CMR) и улучшению условий труда.

У населения, не подвергавшегося воздействию ПАУ в профессиональной среде, показатель числа мазков класса 2 устойчиво держится около 2%. Отмечено, что в 2008 г. наиболее высокий показатель класса 2 (8,3%) выявлен у дорожных рабочих. Указывается, что исследование мочевых цитомаркеров может быть использовано как средство ранней диагностики последствий воздействия ПАУ в профессиональной среде.

Следующий 32-й Французский Национальный Конгресс Медицины Труда и Здоровья на Работе состоится в г. Клермонт-Ферран с 5 по 8 июня 2012 г.

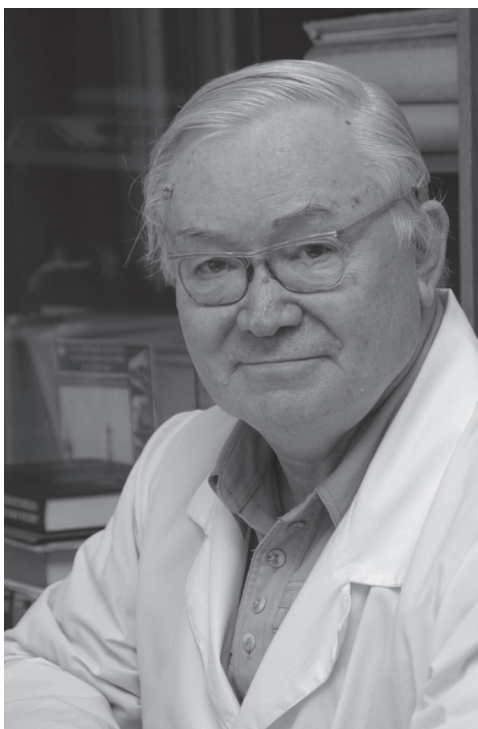
Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, тел. (3952) 778839, e-mail: sedovsk@yandex.ru, Зобнин Юрий Васильевич – доцент, к.м.н.; Калинина Оксана Леонидовна – ассистент; Седов Сергей Константинович – заведующий кафедрой, доцент, к.м.н.

ЮБИЛЕИ

УДК: 61 (092)

**ГОРЯЕВ ЮРИЙ АРКАДЬЕВИЧ
(К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)**

**GORYAEV YURIY ARKADIEVICH
(TO THE 80 ANNIVERSARY SINCE BIRTHDAY)**



В июле отмечает свой 80-летний юбилей Юрий Аркадьевич Горяев – основатель Иркутской научной школы ревматологов, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации и Монголии, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней (1971-2011) и почётный профессор (2004) Иркутского государственного медицинского университета.

Юрий Аркадьевич родился 19 июля 1932 года в г. Иркутске в семье преподавателя автодела и медицинской сестры. В 1957 году с отличием окончил лечебный факультет Иркутского государственного медицинского института и в дальнейшем весь свой жизненный путь посвятил *alma mater*. В 1965 году под руководством академика АМН СССР К.Р. Седова защитил кандидатскую диссертацию на тему «Эпидемиология ревматизма в Иркутской области», уже в 1972 году – докторскую диссертацию на тему «Эпидемиологические аспекты возникновения и развития ревматизма». В своей докторской диссертации им, одним из первых в СССР, использована методика эпидемиологического исследования неинфекционного заболевания. Благодаря новой методике удалось установить не только распространённость ревматизма в зависимости от эпидемиологических факторов, но и проследить влияние их на динамику заболеваемости ревматизмом, провести многолетнее наблюдение за «кандидатами» в больные ревматизмом

и оценить эффективность профилактических мероприятий. Эпидемиологические исследования ревматизма должны отвечать основным требованиям, предъявляемым к ним, и основываться на унифицированных эпидемиологических критериях диагностики ревматизма. Согласно проведенным исследованиям было установлено, что в сельской местности ревматизм распространен меньше, чем в городской, и чаще протекает латентно; поражённость ревматизмом аборигенов Сибири такова же, как и русского населения; поражённость ревматизмом зависит от пола и возраста; первичная заболеваемость ревматизмом за годы наблюдения составила в различных районах от 0,73 до 1,01 на 1000 населения в год, причем латентные случаи заболевания составляют половину всех первичных случаев; ведущими эпидемиологическими факторами возникновения и развития ревматизма является стрептококковое окружение и иммунологическая реактивность населения. Эти факторы тесно связаны между собой; климатические факторы и питание населения не играют ведущей роли в возникновении и распространении первичного ревмокардита, большое значение имеет санитарно-гигиеническое состояние квартир, а также неблагоприятные условия труда; лица с тонзиллокардиальным синдромом не являются основными поставщиками свежих случаев ревматизма; определена группа кандидатов в больные.

В 1957-1971 годах – ассистент кафедры госпитальной терапии ИГМИ; в 1971 году стал заведующим кафедрой пропедевтики внутренних болезней, а в 1986-1987 годы одновременно заведующий кафедрой терапии №1 и кафедрой пропедевтики внутренних болезней.

С 1972 по 1983 год Юрий Аркадьевич был проректором по учебно-воспитательной работе ИГМИ. За период работы в этой должности были введены внештатные должности общественного декана курса и куратора группы, созданы советы деканатов, изменена структура методических органов вуза (организованы центральный и факультетские методические советы, методические комиссии по работе с первыми курсами, производственной практике, студенческий методический совет). Были созданы Школа повышения педагогического мастерства и семинар по научной организации учебного процесса, основными принципами их работы стала широкая пропаганда через передовой опыт знаний, полученных на ФПК, разумное сочетание традиционных и новых прогрессивных форм обучения. Ежегодно в 1972-1980 годах проводились 1-2 учебно-методических конференции по актуальным вопросам. На всех кафедрах и курсах поднимался уровень наглядности преподавания, активно внедрялось создание тематических практикумов, учебных кинофильмов, электрифицированных учебных стендов, слайдов, учебных альбомов. Внедрена учебно-исследовательская работа студентов (УИРС) и новые формы научной организации учебного процесса: графы логической структуры темы, программированный тестовый контроль знаний студентов, коэффициент оперативности управления занятием, ситуационные задачи, «диагностические игры», методика построения ориентировочной основы действий студента, проблемные

лекции, единые унифицированные критерии оценки знаний студентов на экзаменах и т.д. Признанием успехов ИГМИ в учебно-методической работе явилось то, что на протяжении трёх лет на городских педагогических чтениях по педагогике высшей школы доклады сотрудников удостоивались дипломов I-III степени. Преподаватели института выступали на всех учебно-методических конференциях заведующих кафедрами, проводимых в этот период Минздравом РСФСР. Следствием активной учебно-методической и воспитательной работы всего педагогического коллектива явился тот факт, что ИГМИ в тот период находился в пятёрке лучших вузов Минздрава РСФСР по успеваемости студентов.

Научные работы Ю.А. Горяева посвящены в основном эпидемиологии, разработке диагностических критериев, профилактики и реабилитации больных ревматическими заболеваниями. Им впервые разработана методика эпидемиологического исследования ревматизма, в том числе проспективного и когортного методов. Является автором более 420 научных работ, в том числе 4 монографий. Под его редакцией издано более 25 сборников научных, учебных и методических работ, 10 методических рекомендаций для врачей по итогам научных исследований. Под его редакцией и при его участии издано большое количество учебно-методических пособий для студентов по пропедевтике внутренних болезней и по общему уходу за больными, в том числе методическое пособие по общему уходу за больными для преподавателей (Москва: ГУУЗ, 1990), рекомендованное ГУУЗом Министерства здравоохранения РСФСР для всех медицинских вузов, и учебник «Общий уход за терапевтическими больными», утверждённый УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России (Москва: ФГОУ «ВУНМЦ Росздрава», 2006). Под руководством Юрия Аркадьевича защищено 3 докторских и 23 кандидатских диссертаций. Он участвовал в 5 международных конгрессах по ревматологии (Болгария, Швейцария, СССР, Греция, Венгрия) и 7 международных симпозиумах. Организатор ревматической службы г. Иркутска, под его руководством открыты городские ревматологическое и инфарктное отделения в Клинической больнице №1 г. Иркутска. Ведет курсы повышения квалификации по ревматологии для врачей, цикл «Ревматология» для студентов старших курсов ИГМУ, интернов и клинических ординаторов.

Ю.А. Горяев почти 5 лет возглавлял одну из республиканских проблем по научной организации учебного процесса (тема НОУП №3) «Психофизиологические и санитарно-гигиенические условия обучения студентов», под его руководством работало 10 медицинских институтов России. В результате работы по этой теме было проведено 3 координационных научных совещания, 2 конференции (1978, 1982), выпущено 2 сборника работ, во всех вузах-исполнителях защищено 3 кандидатских и 1 докторская диссертация, выпущено 6 монографий.

Юрий Аркадьевич являлся членом проблемной комиссии АМН СССР и Министерства здравоохранения РСФСР «Ревматология», членом редакционного совета журнала «Ревматология» и редколлегии «Сибирского медицинского журнала», членом координационного учебно-методического совета по внутренним болезням Министерства здравоохранения РСФСР, президентом Иркутского отделения Ассоциации ревматологов России, председателем методического совета лечебного факультета, председателем проблемной комиссии ИГМУ «Внутренние болезни и общая врачебная практика», председателем совета трудового коллектива ИГМУ. В настоящее время – почётный член (1998, 2009) и почётный член правления Ассоциации ревматологов России (2004), почётный президент её Иркутского отделения, заместитель председателя центрального координационно-методического совета ИГМУ, а также член диссертационных советов по гигиене при Иркутском государственном медицинском университете и по внутренним болезням и неврологии при Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования, член редакционного совета «Альманаха сестринского дела».

Награжден знаком «Отличник высшей школы», орденом «Знак Почета» (1986), медалью С.П. Боткина (1984), почётными грамотами Минздрава РСФСР (1982), Мэра г. Иркутска (2007), ИГМУ, МУЗ «Клиническая больница №1 г. Иркутска» (2007), Управления здравоохранения и социальной помощи населению Комитета по социальной политике и культуре администрации г. Иркутска (2007), Ассоциации ревматологов России (2007), Благодарностью Департамента здравоохранения г. Иркутска (2007), высокими почётными званиями. Биография Ю.А. Горяева опубликована в энциклопедии «Who is Who в России» (2011).

Награжден знаком «Отличник высшей школы», орденом «Знак Почета» (1986), медалью С.П. Боткина (1984), почётными грамотами Минздрава РСФСР (1982), Мэра г. Иркутска (2007), ИГМУ, МУЗ «Клиническая больница №1 г. Иркутска» (2007), Управления здравоохранения и социальной помощи населению Комитета по социальной политике и культуре администрации г. Иркутска (2007), Ассоциации ревматологов России (2007), Благодарностью Департамента здравоохранения г. Иркутска (2007), высокими почётными званиями. Биография Ю.А. Горяева опубликована в энциклопедии «Who is Who в России» (2011).

Редакционная коллегия «Сибирского медицинского журнала», «Альманаха сестринского дела», областной медицинской газеты «Медик», администрация Иркутского государственного медицинского университета, Иркутской медицинской академии последипломного образования, Клинической больницы №1 г. Иркутска, коллеги и ученики искренне и сердечно поздравляют Юрия Аркадьевича с этой славной датой и желают ему крепкого здоровья, бодрости духа, личного счастья и творческого долголетия!

Д.м.н. А.Н. Калягин, проф. Л.В. Меньшикова,
О.В. Антипова

УДК: 616 (091)

**ЯВЕРБАУМ ПАВЕЛ МОИСЕВИЧ
(К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)**

**YAVERBAUM PAVEL MOISEVICH
(TO THE 80-ANNIVERSARY FROM BIRTHDAY)**

Профессору кафедры химии и биохимии Иркутского государственного медицинского университета, доктору медицинских наук Павлу Моисеевичу Явербауму 1 июня 2012 года исполнилось 80 лет.

Павел Моисеевич родился в г. Черемхово в 1932 г. В 1935 г. семья переехала в Иркутск. Его отец – М.Я. Явербаум – выпускник медицинского факультета Иркутского университета, организатор и бессменный руководитель Иркутского областного кожно-венерологического диспансера, оставивший эту работу только на время руководства (в звании майора медицинской службы) эвакогоспиталем хирургического профиля № 1476, с августа 1941 г. разместившегося в здании Иркутского финансово-экономического института, кандидат медицинских наук, отличник здравоохранения, заслуженный врач РСФСР. Мать – З.Т. Сенчилло-Явербаум – выпускница медицинского факультета Иркутского университета, врач-отоларинголог, затем общий хирург, после окончания аспирантуры у профессора К.П. Сапожкова, ра-

ботала ассистентом, затем доцентом кафедры факультетской хирургии, в 1953-1972 гг. заведовала кафедрой госпитальной хирургии ИГМИ, доктор медицинских наук, профессор.

Моисей Яковлевич и Зинаида Тихоновна, приходя с работы, с увлечением обсуждали каждый трудовой день, что не могло не сказаться на выборе профессии сыном. Павел Явербаум закончил с серебряной медалью иркутскую мужскую среднюю школу № 11. Еще во время учебы в школе поступил в Музыкальное училище на отделение фортепиано в класс Татьяны Гувовны Бендлин. Закончил три курса, навсегда сохранив любовь к классической музыке. Семейные традиции оказались сильнее, и в 1950 г. Павел Явербаум стал студентом Иркутского мединститута. Уже на втором курсе выбрал биохимию как свою будущую специальность, этому способствовало серьезное увлечение химией, зародившееся в школе, благодаря учителю Владимиру Захаровичу Когану. После окончания с отличием института П.М. Явербаум работал в лаборатории МСЧ Усольского химического завода



(тогда Объекта № 97), а с 1957 г. – заведующим лабораторным отделением Иркутской областной клинической больницы.

Под руководством заведующего кафедрой биохимии Иркутского государственного медицинского института профессора Павла Алексеевича Шершнева подготовил и в 1966 г. защитил кандидатскую диссертацию «Изменения некоторых биохимических показателей при производственном контакте со свинцом». В 1965 г. перешел в биохимический отдел ЦНИЛ ИГМИ, а в 1967-1986 гг. был старшим научным сотрудником, заведующим ЦНИЛ. На протяжении одиннадцати лет был председателем Иркутского общества врачей-лаборантов и одновременно главным специалистом Иркутского областного отдела здравоохранения по лабораторной службе.

В 1986 г. П.М. Явербаум был избран старшим преподавателем кафедры биохимии ИГМИ. В 1989 г. успешно защитил докторскую диссертацию «Роль нарушения метаболизма эритроцитов в патогенезе токсической анемии». В 1990 г. был избран профессором кафедры биохимии.

Павел Моисеевич опытный и эрудированный преподаватель, он читает курс лекций по биохимии на стоматологическом и медико-профилактическом факультетах, его работа высоко оценивается руководством, преподавателями и студентами этих факультетов.

П.М. Явербаум автор более ста научных работ, двух изобретений. Совместно с профессором В.Г. Васильевым создал учебное пособие по биохимии для стоматологического факультета «Биохимия соединительной ткани, кости, зуба и

слюны». В 2006 г. вышла из печати его монография «Общие вопросы токсического действия свинца». В этом фундаментальном труде автор, на основании более тысячи двухсот литературных источников, обобщил большой и давний опыт отечественных и зарубежных ученых, а также отдельные результаты собственных исследований и работы коллектива ЦНИЛ ИГМУ в области изучения биологической роли свинца. Он подготовил 6 кандидатов медицинских наук. Участник международного биохимического конгресса 1961 г. и четырех Всесоюзных биохимических съездов. В 1990-2001 гг. был членом диссертационного совета при Восточно-Сибирском научном центре СО РАМН.

Павел Моисеевич человек разносторонних интересов и увлечений. Он – квалифицированный шахматист, выполнил норму кандидата в мастера спорта СССР. Так, фотодокумент запечатлел школьника Павла Явербаума в 1947 г. среди участников областного юношеского первенства во время сеанса одновременной игры с известным московским шахматистом Михаилом Александровичем Бонч-Осмоловским. В течение 20 лет П.М. Явербаум постоянно участвовал в передаче Иркутского телевидения «Шахматный клуб». В 50-е годы, учась в институте, вел шахматный отдел в газете «Советская молодежь». Его можно часто видеть среди слушателей Иркутской филармонии. Одно из сильных увлечений – автомобильный туризм и фотография.

Коллеги и студенты искренне уважают и любят Павла Моисеевича за интеллигентность, аналитический склад ума, мудрую житейскую философию, доброжелательность, открытость, за яркие и остроумные стихи.

Павел Моисеевич и его жена Нелли Петровна (1933-2002) достойно продолжили славные семейные традиции, их сыновья – Александр и Петр стали врачами и, кто знает, воз-



П. Явербаум во время сеанса игры (1947 г.).

можно, продолжателями династии станут и четверо внуков, и подрастающая правнучка.

Редколлегия «Сибирского медицинского журнала», ректорат, коллектив кафедры химии и биохимии Иркутского государственного медицинского университета сердечно поздравляют дорогого Павла Моисеевича Явербаума с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, продуктивной творческой работы и счастья!

Ю.В. Зобнин