Саратовский научно-медицинский ЖУРНАЛ

2013
Том 9, № 2
Апрель — июнь

Saratov Journal of Medical Scientific Research

2013
Volume 9, № 2
April—June

**УЧРЕДИТЕЛЬ ЖУРНАЛА —
САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

ЖУРНАЛ ЗАРЕГИСТРИРОВАН
В ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЕ ПО НАДЗОРУ
ЗА СОБЛЮДЕНИЕМ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА
В СФЕРЕ МАССОВЫХ КОММУНИКАЦИЙ
И ОХРАНЕ КУЛЬТУРНОГО НАСЛЕДИЯ
ПИ № ФС77-19956 от 29 апреля 2005 г.

Журнал включен
в Перечень ведущих рецензируемых
научных журналов и изданий, в которых должны быть
опубликованы научные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук,
утвержденный Президиумом
Высшей аттестационной комиссии
Министерства образования и науки
Российской Федерации

Журнал представлен
в Российском индексе научного цитирования,
Ulrich's International Periodical Directory, Directory of Open
Access Journals, Chemical Abstracts Service, Index Copernicus,
EBSCO, Open J-Gate и др.
(подробности см. на сайте www.ssmj.ru).

**ISSN 1995-0039 (Print)
ISSN 2076-2518 (Online)**

Подписной индекс
в объединенном каталоге
«Пресса России» — 41908

Адрес редакции:
410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112.
Тел.: (8452) 66-98-72, 66-97-32, 66-97-27
Факс: (8452) 51-15-34
E-mail: ssmj@list.ru
Электронная версия журнала —
на сайте www.ssmj.ru

Сведения обо всех авторах находятся в редакции

Отпечатано в типографии ООО «Правильный вывод»
г. Саратов, ул. Шелковичная, 186,
тел. 60-07-07, www.vsepravilno.ru
Подписано в печать 17.06.2013 г. Формат 60×84 1/8.
Бумага офсетная. Гарнитура «Arial». Печать офсетная.
Усл. печ. л. 22,55. Уч.-изд. л. 25,98.
Тираж 500 экз. Заказ

© Саратовский научно-медицинский журнал, 2013

На обложке — фотография IV корпуса
Саратовского государственного медицинского университета
имени В.И. Разумовского

Саратовский научно-медицинский ЖУРНАЛ

2013. Том 9, № 2
Апрель — июнь

Saratov Journal of Medical Scientific Research	2013 Volume 9, № 2 April—June

Главный редактор
П.В. Глыбочко, чл.-кор. РАМН,
В.М. Попков, д-р мед. наук

Зам. главного редактора
Ю.В. Черненков, профессор

Ответственный секретарь
О.А. Фомкина, канд. мед. наук

Редакционный совет:
Н.Х. Амиров, академик РАМН (Россия, Казань),
Н.Н. Боголепов, академик РАМН (Россия, Москва),
Н.Н. Володин, академик РАМН (Россия, Москва),
Л.Л. Колесников, академик РАМН (Россия, Москва),
Г.П. Котельников, академик РАМН (Россия, Москва),
С.Л. Кузнецов, чл.-кор. РАМН (Россия, Москва),
Н.А. Лопаткин, академик РАМН (Россия, Москва),
В.К. Леонтьев, академик РАМН (Россия, Москва),
Е.Л. Насонов, академик РАМН (Россия, Москва),
В.Н. Николенко, профессор (Россия, Москва),
В.И. Петров, академик РАМН (Россия, Волгоград),
А.А. Свистунов, профессор (Россия, Москва),
А.А. Скоромец, академик РАМН (Россия, Санкт-Петербург),
В.М. Чучков, засл. деятель науки РФ, профессор (Россия, Ижевск),
В.Н. Ярыгин, академик РАМН (Россия, Москва)

Редакционная коллегия:
В. Абламуниц, PhD, MD (США, Нью-Хэвен),
Б.П. Безручко, профессор (Россия, Саратов),
Г.А. Блувштейн, профессор (Россия, Саратов),
В.Б. Бородулин, профессор (Россия, Саратов),
П.Я. Довгалевский, профессор (Россия, Саратов),
Ю.Ю. Елисеев, профессор (Россия, Саратов),
А.А. Зайченко, профессор (Россия, Саратов),
В.Ф. Киричук, засл. деятель науки РФ, профессор (Россия, Саратов),
А.И. Кодочигова, профессор (Россия, Саратов),
Т.В. Кочеткова, профессор (Россия, Саратов),
В.В. Кутырев, академик РАМН (Россия, Саратов),
А.В. Лепилин, профессор (Россия, Саратов),
Г.Н. Маслякова, профессор (Россия, Саратов),
В.В. Моррисон, профессор (Россия, Саратов),
И.А. Норкин, профессор (Россия, Саратов),
М.Д. Прохоров, д-р физ-мат. наук (Россия, Саратов),
А.П. Ребров, профессор (Россия, Саратов),
И.А. Салов, профессор (Россия, Саратов),
В.Ф. Спирин, профессор (Россия, Саратов),
А. Тененбаум, профессор (Израиль, Тель-Авив),
Е.В. Чернышкова, доцент (Россия, Саратов),
Ю.Г. Шапкин, профессор (Россия, Саратов),
И.И. Шоломов, профессор (Россия, Саратов),
А.С. Эйберман, профессор (Россия, Саратов)

Заведующий отделом по выпуску журнала
А.Р. Киселев, д-р. мед. наук
Ответственный выпускающий редактор
Е.А. Кровякова
Компьютерная верстка, дизайн
А.В. Коваль
Ответственный за выпуск
Л.А. Алехнович

ВСЕ ПРАВА ЗАЩИЩЕНЫ
Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым другим способом без предварительного письменного разрешения редакции

СОДЕРЖАНИЕ

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Попков В.М., Михайлова Е.В., Зайцева И.А.
ВКЛАД ПРОФЕССОРА Н.Р. ИВАНОВА В РАЗВИТИЕ ИНФЕКЦИОННОЙ СЛУЖБЫ 163

Глыбочко П.В., Евдокимов А.В., Ляпина Е.П., Шульдяков А.А., Понукалин А.Н., Блюмберг Б.И., Седова Л.Н.
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНОВ МОШОНКИ, СФОРМИРОВАВШЕЙСЯ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БРУЦЕЛЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ 165

Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Команцев В.Н.
ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛИТ И РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ: ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ 170

Малеев В.В., Малюгина Т.Н., Зайцева И.А., Цека Ю.С.
АДАПТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ ДИФТЕРИЮ 178

Малеев В.В., Михайлова Е.В., Чудакова Т.К., Романовская А.В., Данилов А.Н., Хрипунова Г.И., Дубовицкая Н.А.
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРИППА В ПОСТПАНДЕМИЧЕСКИЙ ПЕРИОД 186

Учайкин В.Ф., Шамшева О.В., Михайлова Е.В., Шведова Н.М.
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КАЛЕНДАРЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК РОССИИ: ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ, РЕЗУЛЬТАТЫ РЕАЛИЗАЦИИ В САРАТОВСКОЙ ОБЛАСТИ (ОБЗОР) 192

Шульдяков А.А., Бархатова Т.С., Лиско О.Б., Сатарова С.А., Перминова Т.А., Царева Т.Д.
РОЛЬ ЛИНИМЕНТА ЦИКЛОФЕРОНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ВТОРИЧНОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ НА ФОНЕ ПСОРИАЗА 197

ГИГИЕНА

Лозовая Е.В., Гайнуллина М.К., Масягутова Л.М., Каримова Л.К.
ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ У РАБОТНИЦ ОБОГАТИТЕЛЬНОЙ ФАБРИКИ. 201

МАКРО- И МИКРОМОРФОЛОГИЯ

Добрейкин Е.А.
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СПОСОБА МОДЕЛИРОВАНИЯ ИНФИЦИРОВАННОЙ ОЖОГОВОЙ РАНЫ КОЖИ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ 204

Маслякова Г.Н., Пахомий С.С., Бучарская А.Б., Злобина О.В., Наволокин Н.А., Понукалин А.Н., Хлебцов Н.Г., Хлебцов Б.Н., Богатырев В.А.
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНАХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ ЗОЛОТЫХ НАНОЧАСТИЦ. 208

Наволокин Н.А., Полуконова Н.В., Маслякова Г.Н., Бучарская А.Б., Дурнова Н.А.
МОРФОЛОГИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ И ОПУХОЛИ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС С ПЕРЕВИТЫМ РАКОМ ПЕЧЕНИ РС-1 ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ ФЛАВОНОИДСОДЕРЖАЩИХ ЭКСТРАКТОВ АВРАНА ЛЕКАРСТВЕННОГО (GRATIOLA OFFICINALIS L.) И КУКУРУЗЫ АНТОЦИАНОВОЙ (ZEA MAYS L.) 213

Челнокова Н.О., Островский Н.В., Анисимова Е.А., Мурылев В.В.
СОРАЗМЕРНОСТЬ ТОТАЛЬНЫХ РАЗМЕРОВ ТЕЛА, ОРГАНОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЦА И АОРТЫ ВЗРОСЛЫХ МУЖЧИН 220

ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Михайлов А.В., Дятлова Л.И., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Глухова Т.Н.
ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ РАЗРЫВЕ ОКОЛОПЛОДНЫХ МЕМБРАН, ИХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ. 225

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Курочка М.П.
АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА ПРЕЭКЛАМПСИИ И ЭКЛАМПСИИ В СЛУЧАЯХ МАТЕРИНСКИХ СМЕРТЕЙ 230

Чехонацкая М.Л., Василевич Л.К., Бондаренко Н.А.
ВЛИЯНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОРМИРОВАНИЕ ЯИЧЕК ПЛОДА (ОБЗОР) 234

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

Пригородов М.В., Поминова И.В., Носкова И.Л., Ташкаев И.В., Вирста А.М.
АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КРУПНЫХ СУСТАВОВ 241

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Кароли Н.А., Долишняя Г.Р., Бородкин А.В., Ребров А.П.
ВЗАИМОСВЯЗЬ СУТОЧНОГО РИТМА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ У МУЖЧИН С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 247

Лаптева Е.А., Козлова И.В., Мялина Ю.Н., Пахомова А.Л.
ПОЛИПЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА, КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ, ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ (ОБЗОР) 252

Меринова Н.И., Козлова Н.М., Колесниченко Л.С., Суслова А.И., Леонова З.А.
ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ГЛУТАТИОНОВОЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА 259

Строкова Е.В., Наумова Е.А., Шварц Ю.Г., Семенова О.Н.
ВЛИЯНИЕ ЛИЧНОСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЛЕЧАЩЕГО ВРАЧА НА ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ПАЦИЕНТОВ К ДЛИТЕЛЬНОМУ ЛЕЧЕНИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. 263

Таинкин А.А., Скворцов Ю.И.
ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ (ОБЗОР) 269

Чернышева Е.Н., Панова Т.Н.
ПРОГРАММИРУЕМАЯ КЛЕТОЧНАЯ ГИБЕЛЬ И ПРОЦЕССЫ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В РАМКАХ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА 277

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Бондарь Т.П., Цатурян Е.О., Дерябин М.А., Зайцев А.А.
ПРИМЕНЕНИЕ САМООБУЧАЮЩЕЙСЯ НЕЙРОННОЙ СЕТИ ДЛЯ ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ ТРОМБОГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В АКУШЕРСКОЙ И НЕОНАТАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ. 282

Уразовская Е.В., Микашинович З.И.
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ОЦЕНКЕ СТАДИИ ДЕСТРУКЦИИ НОГТЕЙ 286

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

Зитева О.О., Повереннова И.Е.
ПОСТУРАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ СТАБИЛОМЕТРИИ. 291

ОНКОЛОГИЯ

Бажанов С. П., Ульянов В.Ю., Норкин И.А., Гуляев Д.А.
КОРРЕКЦИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ УРОВНЯ КРАНИОВЕРТЕБРАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА И ВЕРХНЕШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА. 295

ПЕДИАТРИЯ

Духонина О.М., Черненков Ю.В., Панина О.С., Лаврова Д.Б., Любимова М.А.
ВРОЖДЕННЫЙ ИХТИОЗ: ИНТЕРЕСНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 302

Кунина А.В., Кунина С. В., Гуменюк О.И., Черненков Ю.В.
ОЦЕНКА ВАЛЕОЛОГИЧЕСКИХ ЗНАНИЙ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ, УЧАЩИХСЯ СРЕДНИХ ШКОЛ И УЧРЕЖДЕНИЙ НАЧАЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ 306

Черненков Ю.В., Захарова Н.Б., Кузьмина А.А., Спиваковский Ю.М.
СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЮВЕНИЛЬНЫХ АРТРИТОВ (ОБЗОР) 308

УРОЛОГИЯ

Попков В.М., Фомкин Р.Н., Блюмберг Б.И.
ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЦИДИВА РАКА ПРОСТАТЫ ПОСЛЕ HIFU-АБЛАЦИИ С ПОМОЩЬЮ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ 314

ХИРУРГИЯ

Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Донаканян С. А., Биниашвили М.Б., Петросян А.Д.
СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО УДАЛЕНИЯ ГИГАНТСКОЙ ОПУХОЛИ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ, С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ИМПЛАНТАЦИЕЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРА 321

Горяинов Д.А.
АНАЛИЗ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРОТЕЗИРОВАНИИ ТРАХЕИ ЛАВСАНОВЫМ ПРОТЕЗОМ 324

Толстокоров А.С., Лякишев В.В., Селезнева Т.Д.
ВЛИЯНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С НЕУЩЕМЛЕННЫМИ ПАХОВЫМИ ГРЫЖАМИ НА ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ О ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ 328

ПЕДАГОГИКА И ОБРАЗОВАНИЕ

Клоктунова Н.А.
ДИНАМИКА ДЕТЕРМИНИРУЮЩИХ МОТИВОВ ВЫБОРА ПРОФЕССИИ ВРАЧА СТУДЕНТАМИ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА 333

Сальникова С. Н., Коннов В.В., Сальников В.Н.
ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПРОЦЕССЕ ОБУЧЕНИЯ СТУДЕНТОВ 338

НАУЧНЫЕ ШКОЛЫ, ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

Завьялов А.И.
ПЕРВЫЙ ЗАВЕДУЮЩИЙ КАФЕДРОЙ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ САРАТОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА — ПРОФЕССОР Н. М. КАКУШКИН (К 150-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ) 341

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В «САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ». 345

CONTENTS

INFECTIOUS DISEASES

Popkov V.M., Mikhailova E.V., Zaitseva I.A.
PROFESSOR N.R. IVANOV AND HIS CONTRIBUTION TO THE DEVELOPMENT OF INFECTIOUS SERVICE 163

Glybochko P. V., Evdokimov A.V., Liapina E.P., Shuldiakov A.A., Ponukalin A.N., Blyumberg B.I., Sedova L.N.
IMPROVEMENT OF COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH PATHOLOGY OF SCROTAL ORGANS FORMED BY CHRONIC BRUCELLOSIS INFECTION. 165

Lobzin Y.V., Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Komantsev V.N.
DISSEMINATED LEUKOENCEPHALITIS AND MULTIPLE SCLEROSIS: CAUSE AND EFFECT. 171

Maleev V.V., Malyugina T.N., Zaytseva I.A., Tseka Yu.S.
ADAPTIVE CAPACITY OF INDIVIDUALS SUFFERED FROM DIPHTHERIA 178

Maleev V.V., Mikhailova E.V., Chudakova T.K., Romanovskaya A.V., Danilov A.N., Khripunova G.I., Dubovitskaya N.A.
CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF INFLUENZA IN POST-PANDEMIC PERIOD 186

Uchaikin V.F., Shamsheva O.V., Mikhailova E.V., Shvedova N.M.
NATIONAL CALENDAR OF PREVENTIVE VACCINATION: PROBLEMS, SOLUTIONS AND RESULTS IN SARATOV REGION (REVIEW). 192

Shuldyakov A.A., Barkhatova T.S., Lisko O.B., Satarova S. A., Perminova T.A., Tsareva T.D.
EFFICACY OF CIKLOFERON LINIMENT IN COMPLEX THERAPY OF SECONDARY HERPES ASSOCIATED WITH PSORIASIS 197

HYGIENE

Lozovaya E.V., Gaynullina M.K., Masyagutova L.M., Karimova L.K.
LABORATORY ASSESSMENT OF THE THYROID SYSTEM IN WOMEN WORKING AT CONCENTRATING FACTORY 201

MACRO- AND MICROMORPHOLOGY

Dobrejkin E.A.
EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF METHODS OF MODELING OF INFECTED BURN WOUNDS OF SKIN IN LABORATORY ANIMALS. 204

Maslyakova G.N., Pakhomiy S. S., Bucharskaya A.B., Zlobina O.V., Navolokin N.A., Ponukalin A.N., Khlebtsov N.G., Khlebtsov B.N., Bogatyrev V.A.
MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE ORGANS OF LABORATORY ANIMALS DURING THE PROLONGED ORAL ADMINISTRATION OF GOLD NANOPARTICLES 208

Navolokin N.A., Polukonova N.V., Maslyakova G.N., Bucharskaya A.B., Durnova N.A.
INTERNAL ORGANS MORPHOLOGY AND TUMORS IN LABORATORY RATS WITH TRANSPLANTED LIVER CANCER PC-1 BY ORAL INTRODUCTION CONTAINING EXTRACT OF GRATIOLA (GRATIOLA OFFICINALIS L.) AND ANTHOCYAN MAIZE (ZEA MAYS L.) 213

Chelnokova N.O., Ostrovsky N.V., Anisimova E.A., Murylev V.V.
PROPORTIONS OF TOTAL BODY SIZES AND ORGANOMETRICAL PARAMETERS OF HEART AND AORTA OF ADULT MEN 220

PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

Mikhaylov A.V., Dyatlova L.I., Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Glukhova T.N.
CHANGES OF CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS BLOOD WITH PREMATURE RUPTURE OF AMNIOTIC MEMBRANES AND THEIR PATHOGENIC SIGNIFICANCE 225

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Kurochka M.P.
ANALYSIS OF PREECLAMPSIA AND ECLAMPSIA RISK FACTORS IN CASES OF MATERNAL DEATH 230

Chekhonatskaya M.L., Vasilevich L.K., Bondarenko N.A.
INFLUENCE OF PREGNANCY COURSE PECULIARITIES ON FORMATION OF FETAL TESTICLES (REVIEW) 234

ANAESTHESIOLOGY AND RESUSCITATION

Prigorodov M.V., Pominova I.V., Noskova I.L., Tashkaev I.V., Virsta A.M.
ANAESTHESIOLOGICAL MAINTENANCE IN TOTAL ENDOPROSTHESIS OF LARGE JOINTS 241

INTERNAL DISEASES

Karoli N.A., Dolishnyaya G.R., Borodkin A.V., Rebrov A.P.
RELATIONSHIP OF DAILY ARTERIAL BLOOD PRESSURE MONITORING READINGS AND ARTERIAL STIFFNESS PROFILE IN MALE PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE COMBINED WITH ARTERIAL HYPERTENSION 247

Lapteva E.A., Kozlova I.V., Myalina U.N., Pakhomova A.L.
COLON POLYPS: EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS, DIAGNOSTIC CRITERIA AND COURSES OF TREATMENT (REVIEW) 252

Merinova N.I., Kozlova N.M., Kolesnichenko L.S., Suslova A.I., Leonova Z.A.
LIPID PEROXIDATION AND GLUTATHIONE ANTIOXIDANT PROTECTION IN PATIENTS WITH AN EXACERBATION OF CHRONIC PANCREATITIS 259

Strokova E.V., Naumova E.A., Schwartz Y.G., Semenova O.N.
PHYSICIAN PERSONAL CHARACTERISTICS INFLUENCING LONG-TERM TREATMENT OF PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES 263

Tainkin A.A., Skvortsov Yu.I.
FEATURES OF DAMAGE OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PERIMENOPAUSAL WOMEN (REVIEW) . . 269

Chernysheva E.N., Panova T.N.
PROGRAMMED CELL DEATH AND PROCESSES OF LIPID PEROXIDATION IN METABOLIC SYNDROME 277

CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS

Bondar T.P., Tsaturyan E.O., Deryabin M.A., Zaytsev A.A.
APPLICATION OF SELF-LEARNING NEURAL NETWORK IN OBSTETRICS AND NEONATAL PRACTICE 282

Urazovskaya E.V., Mikashinovich Z.I.
PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF BIOCHEMICAL MARKERS IN EVALUATION OF NAIL DESTRUCTION 286

NEUROLOGY

Ziteva O.O., Poverennova I.E.
POSTURAL VIOLATIONS IN ELDERLY PEOPLE ACCORDING TO COMPUTER STABILOMETRY 291

ONCOLOGY

Bazhanov S. P., Uljanov V.Yu., Norkin I.A., Gulyaev D.A.
CORRECTION OF IMMUNE DISORDERS IN PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS AT LEVEL OF CRANIOVERTEBRAL JUNCTION AND UPPER CERVICAL SPINE 295

PEDIATRICS

Dukhonina O.M., Chernenkov Yu.V., Panina O.S., Lavrova D.B., Lyubimova M.A.
CONGENITAL ICHTHYOSIS. INTERESTING CLINICAL CASE. 302

Kunina A.V., Kunina S. V., Gumenyuk O.I., Chernenkov Yu.V.
VALEOLOGIC KNOWLEDGE IN ADOLESCENT GIRLS STUDIED AT SECONDARY AND PROFESSIONAL SCHOOLS 306

Chernenkov Y. V., Zakharova N. B., Kuzmina A. A., Spivakovsky Y. M.
MODERN METHODS OF EARLY DIAGNOSTICS OF JUVENILE ARTHRITIS (REVIEW) 308

UROLOGY

Popkov V. M., Fomkin R. N., Blyumberg B. I.
POSSIBILITIES OF PROGNOSIS OF PROSTATE CANCER RELAPSE AFTER HIFU ABLATION BY MATHEMATICAL MODELLING. 314

SURGERY

Bokeria L. A., Bokeria O. L., Donakanyan S. A., Biniashvili M. B., Petrosyan A. D.
CASE REPORT ON EXTENSIVE LEFT ATRIAL MYXOMA REMOVAL WITH PERMANENT PACEMAKER IMPLANTATION 321

Goryainov D. A.
ANALYSIS OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN LAVSAN PROSTHESIS OF TRACHEA 324

Tolstokorov A. S., Lyakishev V. V., Selezneva T. D.
INFLUENCE OF SOCIO-PSYCHOLOGICAL STATUS PECULIARITIES ON PATIENTS WITH OBSTRUCTED INGUINAL HERNIA WHILE CONCERNING SURGICAL TREATMENT 328

PEDAGOGICS AND EDUCATION

Kloktunova N. A.
DYNAMICS OF DETERMINING MOTIVES IN CHOOSING THE MEDICAL PROFESSION BY MEDICAL STUDENTS. 333

Salnikova S. N., Konnov V. V., Salnikov V. N.
USE OF IT-TECHNOLOGIES IN TRAINING STUDENTS OF STOMATOLOGICAL FACULTY 338

SCIENTIFIC SCHOOLS, ANNIVERSARY DATES

Zavyalov A. I.
THE FIRST PROFESSOR HEADED THE DEPARTMENT OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY OF SARATOV STATE MEDICAL UNIVERSITY — PROFESSOR N. M. KAKUSHKIN (TO THE 150TH ANNIVERSARY). 341

REQUIREMENTS TO THE MANUSCRIPTS REPRESENTED IN «SARATOV JOURNAL OF MEDICAL SCIENTIFIC RESEARCH». 345

УДК 616.9

ВКЛАД ПРОФЕССОРА Н. Р. ИВАНОВА В РАЗВИТИЕ ИНФЕКЦИОННОЙ СЛУЖБЫ

В. М. Попков *— ректор ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заведующий кафедрой урологии, доктор медицинских наук;* ***Е. В. Михайлова*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заведующая кафедрой инфекционных болезней, профессор, доктор медицинских наук;* ***И. А. Зайцева*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра инфекционных болезней, профессор, доктор медицинских наук.*

PROFESSOR N. R. IVANOV AND HIS CONTRIBUTION TO THE DEVELOPMENT OF INFECTIOUS SERVICE

V. M. Popkov *— Rector of Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Urology, Doctor of Medical Science;* ***E. V. Mikhailova*** *— Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Children Infectious Diseases, Professor, Doctor of Medical Science;* ***I. A. Zaitseva*** *— Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Children Infectious Diseases, Professor, Doctor of Medical Science.*

Дата поступления — 20.05.2013 г Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Попков В. М., Михайлова Е. В., Зайцева И. А. **Вклад профессора Н. Р. Иванова в развитие инфекционной службы // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 163–165.**

В статье, посвященной профессору Н. Р. Иванову, представлены биографические данные, отражающие его вклад в развитие отечественной инфекционной службы и кафедры детских инфекционных болезней в Саратовском медицинском университете.

Ключевые слова: профессор Н. Р. Иванов, инфекционные болезни, биография.

Popkov V. M., Mikhailova E. V., Zaitseva I. A. **Professor N. R. Ivanov and his contribution to the development of infectious service // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 163–165.**

The article presents biographic data of professor N. R. Ivanov and reflectshis contribution to the development of the national department of infectious service and the department of children infectious diseases at Saratov Medical University.

Key words: professor N. R. Ivanov, infectious disease, biography.

Инфекционная служба России всегда стоит на передовых позициях защиты здоровья населения и первой принимает на себя «огонь» вспышек эпидемий и пандемий. Весомый вклад в данную отрасль медицины внес ученый-практик, профессор, член-корреспондент АМН СССР Николай Романович Иванов.

Почти четверть века минуло со дня его кончины, однако имя его еще долго будет жить как в многочисленных научных трудах, так и в сердцах его учеников и последователей. Об этом свидетельствуют посвященные его памяти ежегодные научно-практические конференции инфекционистов, в том числе выездной пленум Национального научного общества инфекционистов (ННОИ), который состоится в Саратове 26–27 сентября 2013 г.

Проведение пленума ННОИ приурочено к мероприятиям по увековечению памяти Н. Р. Иванова, с присвоением его имени кафедре инфекционных болезней у детей и поликлинической педиатрии, областной детской инфекционной клинической больнице и открытием мемориальной доски.

Н. Р. Иванов родился в 1925 г., 6 января в селе Хованщина Бековского района Пензенской области в крестьянской семье. В 1941 г. остался без отца, который погиб в первые месяцы Великой Отечественной войны. В 1942 г. он поступил в Саратовский медицинский институт. Это были трудные годы для всей страны. Саратовский медицинский институт, несмотря на тяжелые условия военного времени, работал, готовил врачебные кадры, оказывал огромную помощь госпиталям в лечении раненых. Учебные корпуса института в зимнее время не отапливались. Температура в аудиториях, помещениях для практических занятий, лабораториях, анатомичке была ниже нуля. На лекциях и практических занятиях пальто было таким же непременным атрибутом, как сейчас медицинский халат. Н. Р. Иванов постоянно участвовал в погрузочно-разгрузочных работах на Волге, железной дороге, подсобных работах на военных заводах Саратова. Тем не менее все это не мешало Николаю Романовичу хорошо учиться, уже в те годы заниматься научной работой на кафедре инфекционных болезней.

Н. Р. Иванов в 1947 г. с отличием окончил Саратовский медицинский институт, и с этого времени в течение 42 лет его жизнь была неразрывно связана с вузом. Здесь он прошел хорошую школу подготовки врача-инфекциониста под руководством видного специалиста в этой области профессора Антонины Ивановны Луковой.

Широкое понятие об инфекционном процессе как проблеме общемедицинской сложилось у Н. Р. Иванова именно в годы ординатуры и в последующем послужило прочным основанием всей его научной деятельности.

В 1950 г. Николай Романович был зачислен на должность ассистента кафедры детских инфекционных болезней. В 1955 г. он успешно защитил кандидатскую диссертацию под руководством профессора Елизаветы Ивановны Желябовской на тему: «Материалы к изучению клиники и диагностики брюшного тифа у вакцинированных». С 1956 г. — доцент, с

Ответственный автор — Михайлова Елена Владимировна
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112
Тел.: (8452) 716271
E-mail: evm808@mail.ru

1964 г. и до конца жизни — заведующий кафедрой детских инфекционных болезней. В 1959 г. Н.Р. Иванов назначен заместителем ректора по учебной работе. В 35 лет с 1960 г. и до 1989 г. (в течение 29 лет) работал в должности ректора Саратовского государственного медицинского института.

Н.Р. Иванов — известный специалист, один из создателей инфектологии в педиатрии. Его научные труды посвящены вопросам этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения инфекционных заболеваний. Они отражают многогранность его интересов: в разное время он и его ученики изучали патогенез и патогенетическую терапию скарлатины, кори, дифтерии, тифопаратифозных заболеваний, полиомиелита и других инфекций у детей и взрослых. Принципиально важны его исследования по специфической профилактике инфекционных заболеваний. Этой проблеме посвящены более 60 статей, 2 монографии и 7 докторских и кандидатских диссертаций, выполненных под его руководством. Результаты этих исследований, проведенных совместно с сотрудниками НИИ «Микроб» и сотрудниками кафедры, позволили внести ряд рекомендаций в существующую на тот момент схему противочумной и противохолерной вакцинации, в том числе детей. Были определены клинические критерии эффективности иммунизации против кори и паротитной инфекции.

Под руководством Н.Р. Иванова изучалась стафилококковая инфекция, впервые была получена экспериментальная модель стафилококкового сепсиса путем внутрикостного заражения, что позволило уточнить понятие «безочагового» сепсиса, выявить различные стороны патогенеза стафилококковой инфекции. По результатам исследований разработаны принципы патогенетической терапии и методы профилактики острых кишечных инфекций в детском возрасте.

Н.Р. Иванов был прекрасным врачом, предельно внимательным к взрослым пациентам, детям и их родителям.

Н.Р. Иванов — автор более 300 печатных работ, его труды отличаются широким охватом проблем, актуальностью, тесной связью с практическим здравоохранением. Многолетний клинический опыт и результаты сотрудничества с другими кафедрами, НИИ «Микроб», различными научными учреждениями отражены в ряде монографий: «Руководство по профилактике чумы» (1972), «Менингококковая инфекция» (1979) «Стафилококки и стафилококковая инфекция» (1980), «Обмен веществ у детей и биохимические способы его оценки» (1984), «Основные симптомы и синдромы поражения нервной системы у детей» (1984), «Иммунные препараты молока и их применение при острых кишечных инфекциях у детей» (1985), «Социальная и экономическая эффективность здравоохранения» (1985) и других.

Имя Н.Р. Иванова хорошо известно как в нашей стране, так и за ее пределами. Он активный участник съездов и конференций педиатров и инфекционистов, посвященных инфекционной патологии у взрослых и детей.

Профессор Н.Р. Иванов — создатель крупной отечественной школы педиатров-инфекционистов. При его научном консультировании и руководстве защищено более 40 диссертаций (в том числе 18 докторских), посвященных актуальным проблемам инфекционных заболеваний у взрослых и детей.

Его ученики — профессора, руководители кафедр во многих медицинских вузах страны, руководители региональных органов здравоохранения, главные врачи. В 1978 г. Николай Романович был избран членом-корреспондентом АМН СССР.

Н.Р. Иванов был талантливым педагогом, его лекции студентам, врачам, преподавателям были высокопрофессиональны, актуальны, демонстративны. Все это послужило основанием для его назначения членом Совета по высшему медицинскому и фармацевтическому образованию при ГУЗ МЗ СССР и председателем медицинской аккредитации вузов Поволжского региона.

В течение 29 лет Н.Р. Иванов работал в должности ректора Саратовского медицинского института. В 35 лет, являясь самым молодым ректором в стране, он начал свою административную деятельность. За эти годы в 2 раза увеличилось количество студентов, число преподавателей возросло с 297 до 700 человек, открыты 32 новые кафедры, в том числе поликлинической педиатрии, нейрохирургии, единственной в то время в стране, кафедра гематологии и профпатологии и другие, факультет повышения квалификации врачей, построены 4 здания новых клиник, поликлиника медицинского института и 2 общежития для студентов. Была создана стройная система совместной работы СГМУ с органами практического здравоохранения, благодаря чему у населения области появилась возможность получать высококвалифицированную медицинскую помощь.

За большой вклад в науку и подготовку отечественных высококвалифицированных кадров в 1976 г. Саратовский государственный медицинский институт был награжден орденом Трудового Красного Знамени.

Несмотря на всю загруженность основной работой, Николай Романович постоянно находился в гуще общественной жизни. Он избирался депутатом областного и городского Советов народных депутатов, где выполнял ответственную работу как председатель постоянной комиссии по здравоохранению и социальному обеспечению. В течение 15 лет читал цикл лекций по вопросам медицины и здравоохранения на межобластных курсах партийных и советских работников при Саратовской высшей партийной школе и курс лекций по клинике особо опасных инфекций в институте «Микроб». Он являлся членом Ученого медицинского совета Министерства здравоохранения Российской Федерации. Как крупный специалист в области инфекционной патологии, был членом проблемной комиссии «Корь и паротит» АМН и Республиканской проблемной комиссии по детским инфекциям. На Всесоюзных съездах он избирался членом президиума Союзного и Республиканского научных медицинских обществ инфекционистов и членом правления Всесоюзного общества педиатров. Николай Романович входил в состав редакционных советов журналов «Педиатрия», «Вопросы охраны материнства и детства», «Советская медицина», «Казанский медицинский журнал».

Правительство высоко оценило труд Николая Романовича, наградив его двумя орденами Ленина, орденами Октябрьской революции и Трудового Красного Знамени, «Знак Почета» и пятью медалями. Николай Романович Иванов был не только талантливым ученым, руководителем, организатором, но и прекрасным человеком — доброжелательным, интеллигентным, мудрым учителем. Таким он и останется в нашей памяти, в памяти всех, кто с ним работал, кто его знал и помнит.

Николай Романович ушел из жизни полным сил и перспективных планов по развитию вуза, кафедры

детских инфекционных болезней, здравоохранения Саратовской области. Тяжелая неизлечимая болезнь протекала скрытно, и он работал практически до последних дней жизни.

В начале февраля 1989 г., несмотря на плохое самочувствие, Николай Романович оставался дома и не упускал из поля зрения институтские дела. Однако болезнь прогрессировала, и 26 февраля его госпитализировали, а уже 6 марта Николая Романовича не стало.

Это была тяжелая утрата для Саратовского медицинского института, в стенах которого протекала вся его сознательная жизнь, для Саратова, где он много лет был идейным руководителем здравоохранения, будучи депутатом областного и городского Советов народных депутатов, для советской педиатрии, которой он себя посвятил, для медицинского образования в стране.

Как истинный руководитель, Николай Романович мыслил перспективно, смотрел далеко в будущее, стоял во главе многих начинаний: открытие стоматологического факультета, создание профилактория для студентов, оснащение кафедр современной техникой, строительство здания для теоретических кафедр, ЦНИЛ, дальнейшее перспективное развитие Саратовского медицинского института, повышение качества молодых специалистов и многое, многое другое.

В настоящее время кафедре инфекционных болезней у детей и поликлинической педиатрии Саратовского медицинского университета, а также клинике, на базе которой многие годы располагается кафедра, присвоили имя чл.-корр. АМН СССР, профессора Н.Р. Иванова. В музее университета Николаю Романовичу посвящена целая экспозиция о его жизни, работе, заслугах и научных трудах.

На кафедре инфекционных болезней у детей и поликлинической педиатрии продолжают работать ученики Н.Р. Иванова, сохраняющие и продолжающие заложенные им традиции и научные направления.

УДК: 616.98:579.841.93:616.67]:615.281.8–036.8 **О**ригинальная статья

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНОВ МОШОНКИ, СФОРМИРОВАВШЕЙСЯ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БРУЦЕЛЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

П.В. Глыбочко *— ГБОУ ВПО Первый Московский ГМУ им. И.М. Сеченова, ректор, член-корр. РАМН, профессор, доктор медицинских наук;* ***А.В. Евдокимов*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, аспирант кафедры урологии;* ***Е.П. Ляпина —*** *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры инфекционных болезней, доктор медицинских наук. ФБУН Саратовский НИИ сельской гигиены Роспотребнадзора, клинический отдел, старший научный сотрудник;* ***А.А. Шульдяков —*** *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующий кафедрой инфекционных болезней, профессор, доктор медицинских наук;* ***А.Н. Понукалин —*** *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры урологии, кандидат медицинских наук;* ***Б.И. Блюмберг —*** *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры урологии, кандидат медицинских наук;* ***Л.Н. Седова —*** *НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, старший научный сотрудник;*

IMPROVEMENT OF COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH PATHOLOGY OF SCROTAL ORGANS FORMED BY CHRONIC BRUCELLOSIS INFECTION

P. V. Glybochko — *Rector of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, RAMS Corresponding Member, Professor, Doctor of Medical Science;* ***A.V. Evdokimov —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Urology, Postgraduate;* ***E.P. Liapina —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Infectious Diseases, Professor, Doctor of Medical Science;* ***A.A. Shuldiakov —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Infectious Diseases, Professor, Doctor of Medical Science;* ***A.N. Ponukalin —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Urology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;* ***B.I. Blyumberg —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Urology, Professor, Candidate of Medical Science;* ***L.N. Sedova —*** *Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Uronephrology of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Senior Research Assistant.*

Дата поступления — 14.05.2013 г. Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Глыбочко П.В., Евдокимов А.В., Ляпина Е.П., Шульдяков А.А., Понукалин А.Н. Блюмберг Б.И., Седова Л.Н. **Совершенствование комплексной терапии больных с патологией органов мошонки, сформировавшейся на фоне хронической бруцеллезной инфекции // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 165–170.**

Цель: совершенствование комплексной терапии больных с патологией органов мошонки, сформировавшейся на фоне хронической бруцеллезной инфекции. *Материал и методы*. Проведен анализ динамики клинических проявлений патологии органов мошонки, данных физикального и ультразвукового исследований, показателей спермограммы, качества жизни 22 пациентов с хроническим бруцеллезом и наличием орхита/орхоэпидидимита на фоне традиционной терапии (10 человек) и комплексного лечения с включением циклоферона (в/м, 2 курса по 5 инъекций (по 0,25 г) с перерывом 10 дней) (12 человек). *Результаты.* Доказана способность циклоферона уменьшать выраженность воспалительного процесса в яичках и придатках, что сопровождается улучшением показателей сперматогенеза и повышением качества жизни пациентов. Отмечены сокращение числа обострений хронического орхита/орхоэпидидимита в 2,4 раза после курса циклоферона, его хорошая переносимость больными, отсутствие побочных эффектов. *Заключение.* Учитывая полученные результаты, наличие противовоспалительных и иммуномодулирующих потенций рекомендуется использовать циклоферон в комплексном лечении воспалительных поражений органов мошонки у больных хроническим бруцеллезом.

Ключевые слова: хронический бруцеллез, орхит, орхоэпидидимит, циклоферон.

Glybochko P. V., Evdokimov A.V., Liapina E.P., Shuldiakov A.A., Ponukalin A.N., Blyumberg B.I., Sedova L.N. **Improvement of complex therapy of patients with pathology of scrotal organs formed by chronic brucellosis infection // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 165–170.**

The aim of the study is to improve the treatment of patients with male reproductive organs pathology, formed by chronic brucellosis infection. *Material and methods*: We have analyzed the dynamics of the clinical manifestations of diseases of the scrotal organs, data of physical and ultrasound studies, semen parameters, the quality of life in 22 patients with chronic brucellosis and the presence of orchitis / orchiepididymitis against conventional therapy (10 patients), and combined treatment with the inclusion of cycloferon (i/m, 2 injection rate from 5 (0.25 g) with a break 10 days) — 12. *Results:* We have proved ability of cycloferon to reduce the severity of the inflammatory process in the testis and epididymis, with improving of spermatogenesis and the quality of life for patients. We have marked the reduction in the number of exacerbations of chronic orchitis / orchiepididymitis 2.4 times after the course of cycloferon, its good tolerability of patients, no side effects. *Conclusion:* Using these results, the presence of anti-inflammatory and immunomodulatory potencies, cycloferon can be recommended in treatment of inflammatory lesions of the scrotal organs in patients with chronic brucellosis.

Key words: chronic brucellosis, orchitis, orchiepididymitis, cycloferon.

Введение. В России за последние годы показатель заболеваемости бруцеллезом в среднем составляет от 0,3 до $0,4_{о/оооо}$, при этом в отдельных сельскохозяйственных регионах отмечается значительное превышение среднероссийского уровня [1]. В целом проблема бруцеллеза остается актуальной для России в связи с устойчивым ростом заболеваемости среди людей, многообразием клинических форм и механизмов поражения органов и систем, создающим трудности диагностики и лечения больных.

Отличительной особенностью бруцеллезной инфекции является полиорганность поражения [2, 3], при этом урогенитальная патология у мужчин, больных бруцеллезом, по данным разных авторов, выявляется достаточно часто — в 2–23% случаев [4–6]. Анализ научных публикаций позволяет заметить, что наибольшее их число посвящено описанию отдельных случаев острого воспалительного процесса в органах репродуктивной системы. Это связано с бóльшими возможностями подтверждения его бруцеллезной этиологии, в то время как при хронической патологии сделать это практически невозможно в связи с отсутствием специфических проявлений, характерных для бруцеллезного поражения простаты и органов мошонки. Тем не менее проведенные нами исследования и математический анализ полученных результатов показали, что распространенность урогенитальной патологии в целом в группе больных хроническим бруцеллезом (ХБ) превышает частоту ее встречаемости в сопоставимой группе мужчин без бруцеллеза в 2,2 раза. При этом наибольшая степень обусловленности наличием бруцеллезной инфекции обнаружена для орхитов и орхоэпидидимитов [2].

Ведущим механизмом поражения органов мошонки при бруцеллезе является гематогенное распространение бруцелл, приводящее к формированию гранулематозного воспаления в яичках [6, 7]. При своевременной и адекватной антибактериальной терапии наступает купирование воспалительного процесса, однако и в этом случае в 10–25% случаев возможны рецидивы [6–9]. Если же заболевание перешло в хроническую форму, излечение становится проблематичным. Исход в склероз, а также образование антиспермальных антител могут стать причиной бесплодия при бруцеллезе [8]. Все это обусловливает актуальность поиска новых средств терапии больных бруцеллезом с наличием поражения органов мошонки. Значение иммунопатологических реакций в формировании органопатологии при хроническом бруцеллезе, а также сведения о нарушениях в системе интерферона при данной инфекции [2] дают основание предполагать возможность использования для лечения препаратов, обладающих иммуномодулирующим действием.

Ответственный автор — Ляпина Елена Павловна
Адрес: 410078, Саратов, ул. Железнодорожная, 46/48, кв. 49.
Тел.: 89063149169, (8-8452) 201809
E-mail: LMN_SON@rambler.ru.

Цель: изучение эффективности использования индуктора эндогенного интерферона — циклоферона (меглюминовая соль акридонуксусной кислоты) в комплексной терапии больных хроническим бруцеллезом мужчин с поражением органов мошонки.

Материал и методы. Всего было отобрано для проведения исследования 22 пациента с ХБ, у которых были установлены диагнозы «Орхит» (6 человек) и «Орхоэпидидимит» (16 человек). У 17 больных (77,3%) процесс был односторонним. Анализ анамнестических данных показал, что клинические проявления урогенитальной патологии у большинства больных (18 человек, 81,8%) развивались на первом году бруцеллезной инфекции. У 5 (22,7%) пациентов заболевание начиналось с острого воспалительного процесса, о чем свидетельствует появление лихорадки, болей в области мошонки, яичка и их увеличения. Однако только двое из этих больных получали адекватную антибактериальную терапию (продолжительность курса 3–4 недели), остальным она назначалась на 5–10 дней. У 17 человек (77,3%) заболевание развивалось постепенно и сопровождалось слабо выраженной клинической симптоматикой. Пациенты, как правило, не обращались за медицинской помощью и не получали адекватную терапию. Признаки обострения воспалительного заболевания органов мошонки на момент обследования имелись у 18 (81,8%) пациентов. Средний возраст больных — 38,2±2,9 года.

Все пациенты проходили амбулаторное обследование в клинике урологии Клинической больницы им. С. Р. Миротворцева Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского, включающее: опрос; анкетирование (опросник качества жизни (КЖ) SF-36); физикальное обследование с ректальным пальцевым исследованием; анализ спермограмм с соблюдением рекомендаций ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека (2002); ультразвуковое исследование органов мошонки (УЗИм). Для УЗИм использовались высокочастотные линейные датчики 7–10 Мгц, а при увеличении мошонки — конвексные 3–5 Мгц.

Из исследования исключались больные с инфекционными заболеваниями иной этиологии, а также пациенты с наличием: хронических заболеваний внутренних органов в стадии обострения; диффузных заболеваний соединительной ткани; ревматической патологии; онкологических заболеваний любой локализации; хронического алкоголизма; эпидемического паротита и ЗППП в анамнезе; приема антибактериальных средств и иммуномодуляторов в течение последнего месяца; травмы и операции на наружных половых органах в анамнезе; варикоцеле или перенесенных операций по поводу варикоцеле; приема препаратов, влияющих на функцию мочеполовой системы.

Методом случайной выборки все пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту, основным клинико-лабораторным показателям.

В комплексное лечение больных ХБ 1-й группы (12 человек) включен препарат циклоферон (в/м, 2 курса по 5 инъекций (по 0,25 г) с перерывом 10 дней). Комплекс лечебных мероприятий у больных 2-й группы соответствовал общепринятым стандартам [10]. Исследования проводили до, после курса (на 30–31-й день) терапии и при диспансерном осмотре через 12 месяцев после стационарного лечения.

При статистической обработке использовали непараметрические методы (программа Statistika 6,0).

Результаты. Включение в комплексную терапию иммуномодулятора циклоферона привело к сокращению количества жалоб, отражающих выраженность интоксикационного синдрома, а также воспалительного процесса со стороны опорно-двигательного аппарата и органов мошонки (табл. 1). Традиционная терапия значимо уменьшила выраженность болевого синдрома в области мошонки у пациентов, при этом достигнутые результаты были хуже, чем у больных 1-й группы (P_2=0,03).

Уменьшение выраженности воспалительного процесса со стороны органов мошонки подтверждают результаты физикального и ультразвукового исследований (табл. 2). Уплотнение придатка/яичка

Таблица 1

Абсолютные частоты встречаемости жалоб больных хроническим бруцеллезом (ХБ) с поражением органов мошонки в зависимости от терапии

Основные жалобы		1-я группа (циклоферон); n=12				2-я группа (традиционная терапия); n=10				P_1^{**} P_2
		До лечения	После курса терапии		ДИ*	До лечения	После курса терапии		ДИ*	
			есть	нет			есть	нет		
Повышение t тела	есть	8	1	7	0,32–0,86	7	5	2	–0,03–0,43	P_1=1,0 P_2=0,05
	нет	4	0	4		3	0	3		
Периодические ознобы	есть	7	2	5	0,01–0,71	6	4	2	–0,03–0,43	P_1=1,0 P_2=0,35
	нет	5	0	5		4	0	4		
Слабость	есть	10	2	8	0,39–0,93	8	6	2	–0,03–0,43	P_1=1,0 P_2=0,074
	нет	2	0	2		2	0	2		
Боли, связанные с ВЗМ	есть	10	1	9	0,5–1,0	8	6	2	0,02–0,58	P_1=1,0 P_2=0,03
	нет	2	0	2		2	0	2		
Боли в суставах	есть	10	4	6	0,05–0,61	8	7	1	–0,06–0,26	P_1=1,0 P_2=0,19
	нет	2	0	2		2	0	2		
Парестезии	есть	9	4	5	0,05–0,61	7	5	2	–0,05–0,45	P_1=1,0 P_2=0,67
	нет	3	0	3		3	0	3		
Ощущение холода в конечностях	есть	5	4	1	–0,07–0,25	4	4	0	0–0	P_1=1,0 P_2=1,0
	нет	7	0	7		6	0	6		
Головные боли	есть	9	7	2	0,37–0,79	7	5	2	–0,05–0,45	P_1=1,0 P_2=1,0
	нет	3	0	3		3	0	3		
Боли в животе	есть	5	2	3	–0,08–0,42	4	2	2	–0,67–0,27	P_1=1,0 P_2=0,07
	нет	7	0	7		6	4	2		
Тошнота, изжога, отрыжка	есть	6	3	3	0–0,5	5	3	2	–0,4–0,4	P_1=1,0 P_2=0,38
	нет	6	0	6		5	2	3		

Примечание.* ДИ — доверительный интервал для разности относительных частот встречаемости жалоб больных ХБ до лечения и на 30–31-й день терапии. Если ДИ не содержит 0, то можно с уверенностью, соответствующей ДК=95%, утверждать, что различия относительных частот до и после лечения существуют. ** P_1 — уровень достоверности точного критерия Фишера «двусторонний тест» при сравнении пациентов 1 и 2 групп до лечения; P_2 — уровень достоверности точного критерия Фишера «двусторонний тест» при сравнении пациентов 1 и 2 групп на 30–31-й день терапии.

Таблица 2

Результаты физикального обследования состояния органов мошонки больных ХБ и УЗИ в зависимости от проводимой терапии

Симптомы		1-я группа (циклоферон); n=12				2-я группа (традиционная терапия); n=10				P_1^{**} P_2
		До лечения	После курса терапии		ДИ*	До лечения	После курса терапии		ДИ*	
			есть	нет			есть	нет		
Уплотнение придатка/яичка	есть	12	0	12	0,4–0,94	10	5	5	0,1–0,7	P_1=0,64 P_2=0,01
	нет	0	0	0		0	0	0		

Окончание табл. 2

Симптомы		1-я группа (циклоферон); n=12				2-я группа (традиционная терапия); n=10				P_1^{**} P_2
		До лечения	После курса терапии		ДИ*	До лечения	После курса терапии		ДИ*	
			есть	нет			есть	нет		
Болезненность при пальпации мошонки	есть	10	0	10	0,62–1,04	9	4	5	0,1–0,7	P_1=1,0 P_2=0,03
	нет	2	0	2		1	0	1		
Увеличение толщины стенки мошонки	есть	10	1	9	0,5–1,0	7	5	2	–0,05–0,45	P_1=1,0 P_2=0,05
	нет	2	0	2		3	0	3		
Увеличение размеров яичек и/или придатков	есть	5	0	5	0,14–0,7	4	3	1	–0,08–0,24	P_1=1,0 P_2=0,08
	нет	7	0	7		6	0	6		
Наличие гидроцеле	есть	8	0	8	0,4–0,94	4	2	2	–0,05–0,45	P_1=1,0 P_2=0,19
	нет	4	0	4		6	0	6		
Неоднородность паренхимы яичек и/или придатков	есть	12	12	0	0–0	10	10	0	0–0	P_1=1,0 P_2=1,0
	нет	0	0	0		0	0	0		

Примечание.* ДИ — доверительный интервал для разности относительных частот встречаемости жалоб больных ХБ до лечения и на 30–31-й день терапии. Если ДИ не содержит 0, то можно с уверенностью, соответствующей ДК=95%, утверждать, что различия относительных частот до и после лечения существуют. ** P_1 — уровень достоверности точного критерия Фишера «двусторонний тест» при сравнении пациентов 1 и 2 групп до лечения; P_2 — уровень достоверности точного критерия Фишера «двусторонний тест» при сравнении пациентов 1 и 2 групп на 30–31-й день терапии.

и болезненность при пальпации мошонки исчезли у всех пациентов, в комплексную терапию которых был включен циклоферон, в то время как у части пациентов, получавших традиционное лечение, данные симптомы сохранялись после окончания курса терапии. Назначение циклоферона достоверно уменьшило количество пациентов с увеличением толщины стенки мошонки, размеров яичек и/или придатков, наличием гидроцеле, в то время как во 2-й группе подобные изменения были менее значимыми. Необходимо отметить, что проводимая терапия не влияла на состояние паренхимы органов мошонки, которая отличалась выраженной неоднородностью.

Изучение состояния сперматогенеза после курса циклоферона выявило наличие положительной динамики, заключающейся в уменьшении вязкости спермы, количества в ней лейкоцитов, агглютинации сперматозоидов, связанной с образованием антиспермальных антител (АСА) (табл. 3). Данный эффект, по-видимому, является следствием противовоспалительного действия циклоферона и его способности уменьшать выраженность иммунопатологических реакций. Отсутствие значимой разницы в показателях 1-й и 2-й групп после курса терапии связано с небольшим количеством наблюдений в данном исследовании. На качественные параметры сперматозоидов назначенное лечение не повлияло.

Уменьшение клинических проявлений воспалительного процесса сопровождалось изменением КЖ больных (табл. 4). У пациентов, получавших циклоферон, отмечали повышение показателей физического здоровья в 1,2–1,9 раза и психического здоровья в 1,6–2,0 раза, с достижением уровня КЖ больных ХБ, не имеющих ВЗМ. На фоне традиционной терапии динамика была менее выраженной: повышение показателей физического здоровья в 1,1–1,6 раза и психического здоровья в 1,4–1,7 раза, при этом уровень качества жизни оставался ниже, чем у больных ХБ без ВЗМ и больных с ХБ и ВЗМ, у которых комплексная терапия включала циклоферон.

В целом, по оценке пациентов, улучшение от лечения наблюдали 91,7% больных 1-й группы и 40% больных 2-й группы (уровень достоверности точного критерия Фишера «двусторонний тест» при сравнении результатов в группах P=0,02). При этом введение в комплексную терапию циклоферона не сопровождалось развитием побочных эффектов, препарат переносился больными хорошо.

Диспансерный осмотр через 12 месяцев после стационарного лечения показал, что частота обострений хронического орхита/орхоэпидидимита была достоверно меньше (в 2,4 раза) у больных, получавших циклоферон (уровень достоверности точного критерия Фишера «двусторонний тест» при сравнении результатов в группах P=0,01).

Обсуждение. Поражение органов мошонки с развитием орхита, эпидидимита, орхоэпидидимита при бруцеллезе может протекать как в острой, так и хронической форме. Несвоевременное обращение за врачебной помощью и недостаточный по продолжительности курс антибактериальной терапии, а также особенности иммунных реакций у больных бруцеллезом привели к формированию у обследованных нами больных хронического течения ВЗМ. Развитию урогенитальной патологии при бруцеллезе способствуют разнообразные нарушения иммунитета, в том числе иммунопатологические процессы, повреждение сосудов, нарушение микроциркуляции и реологических свойств крови. Все это определяет значимость патогенетической терапии противовоспалительной направленности. Наличие корригирующего действия на иммунную систему и воспалительную реакцию, данные о клинической эффективности при разнообразной инфекционной патологии позволили нам остановить свой выбор на иммуномодуляторе циклофероне. В пользу данного средства патогенетической терапии свидетельствуют: наличие у него высокой биологической активности, сочетающейся с низкой токсичностью, отсутствие аллергенного, мутагенного и эмбриотоксического действия на организм человека, метаболического расщепления в печени и

Таблица 3

Частота и структура нарушения сперматогенеза у больных хроническим бруцеллезом (ХБ) с поражением органов мошонки в зависимости от проводимой терапии

Вид нарушений		1-я группа (циклоферон); n=12				2-я группа (традиционная терапия); n=10				P_1^{**} $P_2^{'}$
		До лечения	После курса терапии		ДИ*	До лечения	После курса терапии		ДИ*	
			есть	нет			есть	нет		
Повышенная вязкость спермы	есть	9	4	5	0,05–0,61	7	5	2	–0,05–0,45	P_1=1,0 P_2=0,66
	нет	3	0	3		3	0	3		
Агглютинация сперматозоидов с + тестом на АСА (MAR-тест)	есть	7	3	4	0,01–0,71	5	5	0	0–0	P_1=1,0 P_2=0,38
	нет	5	0	5		5	0	5		
Количество лейкоцитов>1,0×10^6/мл	есть	3	0	3	–0,08–0,42	3	2	1	–0,08–0,24	P_1=1,0 P_2=0,19
	нет	9	0	9		7	0	7		
Качественные параметры сперматозоидов										
Тератозооспермия (патологические изменения головки, хвоста)	есть	3	3	0	0–0	3	3	0	0–0	P_1=1,0 P_2=1,0
	нет	9	0	9		7	0	7		
Астенозооспермия 1–2-й степени	есть	4	0	4	–0,04–0,38	3	3	0	0–0	P_1=1,0 P_2=0,07
	нет	8	0	8		7	0	7		
Олигозооспермия 1–2-й степени	есть	7	6	1	–0,08–0,24	5	5	0	0–0	P_1=1,0 P_2=1,0
	нет	5	0	5		5	0	5		

Примечание.* ДИ — доверительный интервал для разности относительных частот встречаемости жалоб больных ХБ до лечения и на 30–31-й день терапии. Если ДИ не содержит 0, то можно с уверенностью, соответствующей ДК=95%, утверждать, что различия относительных частот до и после лечения существуют. ** — P_1 уровень достоверности точного критерия Фишера «двусторонний тест» при сравнении пациентов 1 и 2 групп до лечения; P_2 — уровень достоверности точного критерия Фишера «двусторонний тест» при сравнении пациентов 1 и 2 групп на 30–31-й день терапии.

Таблица 4

Показатели качества жизни (SF-36) у больных с ВЗМ на фоне бруцеллезной инфекции в зависимости от терапии, баллы (M (s))

Изучаемые показатели	1-я группа (циклоферон); n=12		2-я группа (традиционная терапия); n=10		Группа. сравнения (больные ХБ без ВЗМ) (n = 35)	P_1^{**} $P_2^{'}$
	До лече-ния	После курса терапии	До лече-ния	После курса терапии		
Физическое функционирование	36,0 (2,4)	42,8 (2,3) P_3=0,007 P_4=1,0	36,2 (2,3)	39,3 (2,2) P_3=0,054 P_4=0,038	43,2 (2,5)	P_1=1,0 P_2=0,049
Физическое состояние	19,3 (2,6)	36,8 (2,5) P_3=0,002 P_4=0,86	19,1 (2,6)	30,9 (2,4) P_3=0,018 P_4=0,038	37,4 (2,7)	P_1=1,0 P_2=0,030
Интенсивность боли	10,9 (1,5)	20,8 (1,5) P_3=0,001 P_4=1,0	10,7 (1,7)	16,5 (1,6) P_3=0,026 P_4=0,035	21,5 (1,5)	P_1=1,0 P_2=0,041
Общее состояние	12,3 (2,0)	20,0 (2,1) P_3=0,007 P_4=1,0	12,2 (2,2)	17,5 (2,0) P_3=0,030 P_4=0,049	20,4 (1,7)	P_1=1,0 P_2=0,048
Жизненная активность	15,0 (1,9)	24,4 (2,0) P_3=0,013 P_4=1,0	15,2 (2,0)	21,3 (1,9) P_3=0,037 P_4=0,049	24,2 (1,9)	P_1=1,0 P_2=0,046
Социальное функционирование	16,3 (2,4)	28,2 (2,3) P_3=0,006 P_4=1,0	16,5 (2,5)	23,7 (2,3) P_3=0,031 P_4=0,036	28,5 (2,5)	P_1=1,0 P_2=0,045
Эмоциональное функционирование	13,4 (2,0)	24,8 (1,8) P_3=0,001 P_4=1,0	13,3 (2,1)	19,5 (2,1) P_3=0,036 P_4=0,028	24,3 (2,1)	P_1=1,0 P_2=0,031
Психическое здоровье	13,4 (2,2)	27,1 (2,1) P_3=0,003 P_4=0,97	13,2 (2,1)	22,4 (2,2) P_3=0,021 P_4=0,044	26,4 (2,2)	P_1=1,0 P_2=0,031

Примечание. P_1 — уровень статистической значимости различий между показателями пациентов 1 и 2 групп до лечения при вычислении u-критерия Манна — Уитни. P_2 – уровень статистической значимости различий между показателями пациентов 1 и 2 групп после курса терапии при вычислении u-критерия Манна — Уитни. P_3 — уровень достоверности статистического критерия Вилкоксона при сравнении групп до лечения и после курса терапии. P_4 — уровень статистической значимости различий между показателями пациентов 1, 2 групп после курса терапии и пациентов группы сравнения при вычислении u-критерия Манна — Уитни.

кумулирования в организме, хорошая сочетаемость с традиционными терапевтическими средствами лечения (в том числе антибиотиками) [11–14]. Кроме того, доказана способность циклоферона подавлять факторы персистенции внутриклеточных бактерий, включая бруцеллы [11–15].

Заключение. Изучение эффективности включения в комплексную терапию больных ХБ с поражением органов мошонки циклоферона показало его способность уменьшать выраженность интоксикационного синдрома и воспалительного процесса в яичках и придатках, положительно влиять на сперматогенез, сокращать число обострений хронического орхита/орхоэпидидимита, повышая в итоге качество жизни пациентов. Циклоферон отличается хорошей переносимостью и отсутствием побочных эффектов. Полученные результаты позволяют рекомендовать включение циклоферона в комплексную терапию больных с воспалительным поражением органов мошонки при бруцеллезе.

Конфликт интересов. Работа не имеет конфликта интересов.

Библиографический список.

1. Желудков М.М., Цирельсон А.Е., Ходарцев О.С. Состояние эпидемиологической ситуации по бруцеллезу в России // Инфекционные болезни. 2011. № 9 (1). С. 129.

2. Хронический бруцеллез: этиология, патогенез, клиника, лечение / под ред. Е.П. Ляпиной, А.А. Шульдякова, В.Ф. Спирина. Саратов: КУБиК, 2010. 155 с.

3. Решетников А.А., Шульдяков А.А., Сафонова М.В. Вариабельность сердечного ритма у пациентов с хроническим бруцеллезом: особенности вегетативной регуляции // Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. № 5 (4). С. 578–580.

4. Гипаева Г.Р., Ахмедов Д.Р. Поражение органов репродуктивной системы у больных бруцеллезом // Инфекционные болезни. 2011. № 9 (1). С. 81.

5. Jaffar A. Al-Tawfiq Brucella epididymo-orchitis: a consideration in endemic area // Int. Braz. J. Urol. 2006. № 32. P. 3.

6. Yılören Tanıdır, Abdülkadir Gümrah, Cem Akbal, Tufan Tarcan. Brucella epididymo-orchitis as the first presenting sign of brucellosis: a case report and review of the literature // Marmara Medical Journal. 2008. № 21 (1). P. 056–060.

7. Stamatiou K., Polyzois K., Dahanis S., Lambou T., Skolarikos A. Brucella melitensis: a rarely suspected cause of infections of genitalia and the lower urinary tract // Braz. J. Infect. Dis. 2009. № 13 (2). P. 86–89.

8. Surveillance of brucellosis in a rural area of Greece: apllication of the computerised mapping programme / Ch. Hadjichristodoulou, E. Soteriades, G. Goutzianna [et al.] // Eur. J. Epidemiol. 1999. № 15 (3). P. 277–283.

9. Treatement de la brucellose humane / P. Goolean, G. Fuchs, J. Guillerin [et al.] // Sem. Hop. Paris. 1984. № 60. (1). P. 5–9.

10. Урология: нац. рук-во / под ред. Н.А. Лопаткина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1024 с.

11. Ершов Ф.И., Романцов М.Г. Циклоферон: от эксперимента — в клинику. М.: Медицина, 1997. 92 с.

12. Романцов М.Г., Ершов Ф.И., Коваленко А.Л., Голубев С. Ю. Иммунодефицитные состояния: коррекция циклофероном: рук-во для врачей. СПб., 1998. 80 с.

13. Циклоферон в клинической практике: метод. реком. для врачей / под ред. В.А. Исакова. СПб.: Интермедика, 2002. 48 с.

14. Циклоферон: итоги и перспективы клинического применения: аннот. сб. / под ред. Ф.И. Ершова. СПб.; 2000. 187 с.

15. Бухарин О.В., Кириллов Д.А., Шеенков Н.В., Кириллов В.А. Влияние циклоферона на биологические свойства бактериальных внутриклеточных патогенов // Журнал микробиологии. 2005. № 3. С. 8–10.

Translit

1. Zheludkov M.M., Cirel»son A. E., Hodarcev O.S. Sostojanie jepidemiologicheskoj situacii po brucellezu v Rossii // Infekcionnye bolezni. 2011. № 9 (1). S. 129.

2. Hronicheskij brucellez: jetiologija, patogenez, klinika, lechenie / pod red. E.P. Ljapinoj, A.A. Shul»djakova, V.F. Spirina. Saratov: KUBiK, 2010. 155 s.

3. Reshetnikov A.A., Shul»djakov A. A., Safonova M.V. Variabel»nost» serdechnogo ritma u pacientov s hronicheskim brucellezom: osobennosti vegetativnoj reguljacii // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2009. № 5 (4). S. 578–580.

4. Gipaeva G.R., Ahmedov D.R. Porazhenie organov reproduktivnoj sistemy u bol»nyh brucellezom // Infekcionnye bolezni. 2011. № 9 (1). S. 81.

5. Jaffar A. Al-Tawfiq Brucella epididymo-orchitis: a consideration in endemic area // Int. Braz. J. Urol. 2006. № 32. P. 3.

6. Yılören Tanıdır, Abdülkadir Gümrah, Cem Akbal, Tufan Tarcan. Brucella epididymo-orchitis as the first presenting sign of brucellosis: a case report and review of the literature // Marmara Medical Journal. 2008. № 21 (1). P. 056–060.

7. Stamatiou K., Polyzois K., Dahanis S., Lambou T., Skolarikos A. Brucella melitensis: a rarely suspected cause of infections of genitalia and the lower urinary tract // Braz. J. Infect. Dis. 2009. № 13 (2). P. 86–89.

8. Surveillance of brucellosis in a rural area of Greece: apllication of the computerised mapping programme / Ch. Hadjichristodoulou, E. Soteriades, G. Goutzianna [et al.] // Eur. J. Epidemiol. 1999. № 15 (3). P. 277–283.

9. Treatement de la brucellose humane / P. Goolean, G. Fuchs, J. Guillerin [et al.] // Sem. Hop. Paris. 1984. № 60. (1). P. 5–9.

10. Urologija: nac. ruk-vo / pod red. N.A. Lopatkina. M.: GJeOTAR-Media, 2009. 1024 s.

11. Ershov F.I., Romancov M.G. Cikloferon: ot jeksperimenta — v kliniku. M.: Medicina, 1997. 92 s.

12. Romancov M.G., Ershov F.I., Kovalenko A.L., Golubev S. Ju. Immunodeficitnye sostojanija: korrekcija cikloferonom: ruk-vo dlja vrachej. SPb., 1998. 80 s.

13. Cikloferon v klinicheskoj praktike: metod. rekom. dlja vrachej / pod red. V.A. Isakova. SPb.: Intermedika, 2002. 48 s.

14. Cikloferon: itogi i perspektivy klinicheskogo primenenija: annot. sb. / pod red. F.I. Ershova. SPb.; 2000. 187 s.

15. Buharin O.V., Kirillov D.A., Sheenkov N.V., Kirillov V.A. Vlijanie cikloferona na biologicheskie svojstva bakterial»nyh vnutrikletochnyh patogenov // Zhurnal mikrobiologii. 2005. № 3. S. 8–10.

УДК 616.831/2-002-004.2].07–053.2 Оригинальная статья

ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛИТ И РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ: ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ

Ю.В. Лобзин *— ФГБУ НИИДИ ФМБА России, директор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН, профессор, доктор медицинских наук;* ***Н.В. Скрипченко*** *— ФГБУ НИИДИ ФМБА России, заместитель директора по научной работе, заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор медицинских наук;* ***Г.П. Иванова*** *— ФГБУ НИИДИ ФМБА России, старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы, доктор медицинских наук;* ***В.Н. Команцев*** *— ФГБУ НИИДИ ФМБА России, ведущий научный сотрудник отдела функциональных и лучевых методов диагностики, доктор медицинских наук.*

DISSEMINATED LEUKOENCEPHALITIS AND MULTIPLE SCLEROSIS: CAUSE AND EFFECT

Y. V. Lobzin *— Federal State Budgetary Institution Scientific and Research Institute of Children»s Infections of Federal Medical and Biological Agency of Russia, Director, Honored Science Worker of the Russian Federation, Member of the Russian Academy of Medical Science, Professor, Doctor of Medicine;* ***N. V. Skripchenko*** *— Federal State Budgetary Institution Scientific and Research Institute of Children»s Infections of Federal Medical and Biological Agency of Russia, Vice-Director for Scientific Work, Honored Science Worker of the Russian Federation, Professor, Doctor of Medicine;* ***G. P. Ivanova*** *— Federal State Budgetary Institution Scientific and Research Institute of Children»s Infections of Federal Medical and Biological Agency of Russia, Senior Staff Scientist of the Department of Neuroinfections and Organic Pathology of Nervous System, Doctor of Medicine;* ***V. N. Komantsev*** *— Federal State Budgetary Institution Scientific and Research Institute of Children»s Infections of Federal Medical and Biological Agency of Russia, Chief Staff Scientist of the Department of Functional and Radiation Methods of Diagnostics, Doctor of Medicine.*

Дата поступления — 20.05.2013 г. Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Лобзин Ю. В., Скрипченко Н. В., Иванова Г. П., Команцев В. Н. **Диссеминированный лейкоэнцефалит и рассеянный склероз: причинно-следственная взаимосвязь // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 170–178.**

Цель**:** уточнение клинико-этиологических, лучевых и нейрофизиологических параметров, определяющих трансформацию диссеминированных лейкоэнцефалитов в рассеянный склероз у детей. *Материал и методы.* Проведен клинико-этиологический анализ лейкоэнцефалитов у 229 детей в возрасте от 1 года до 17 лет, осуществлено их катамнестическое наблюдение в течение 5,5±1,8 года. Морфоструктурная характеристика строилась на основании МРТ головного и спинного мозга и мультимодальных вызванных потенциалов. *Результаты.* Выявлено, что развитие рассеянного склероза у детей наблюдалось в исходе хронического течения лейкоэнцефалита в 44,4% случаев и в 73,3% случаев при смешанной герпесвирусной инфекцией (вирус Эпштейна — Барр и вирус герпеса 6-го типа). Определены морфоструктурные особенности при лейкоэнцефалитах у детей в зависимости от течения заболевания, характеризующиеся преобладанием отечно-воспалительного характера изменений в ЦНС при остром течении, демиелинизирующего характера при затяжном и дегенеративно-демиелинизирующего — при хроническом. *Заключение.* Назначение этиопатогенетической терапии при лейкоэнцефалитах позволяет добиться при остром и при затяжном течении выздоровления полного или с дефицитом до 2,5 балла по EDSS в 96,6% случаев, а при хроническом течении — клинико-лучевой ремиссии в 50,1% и выздоровления в 5,5%.

Ключевые слова: лейкоэнцефалит, инфекция, рассеянный склероз, МРТ, вызванные потенциалы мозга.

Lobzin Y. V., Skripchenko N. V., Ivanova G. P., Komantsev V. N. **Disseminated leukoencephalitis and multiple sclerosis: cause and effect // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 170–178.**

*Aim***:** to define clinical and etiological, radiation and neurophysiological parameters determining the transformation of disseminated leukoencephalitis to multiple sclerosis in children. *Materials and methods*: clinical and etiological analysis of leukoencephalitis in 229 children aged 1–17 years old and their catamnesis for 5,5±1,8 years were performed. Morphostructural characteristic was made by brain and spinal cord MRI and multimodal provoked potentials. *Results:* The development of multiple sclerosis in children was observed in the outcome of leukoencephalitis chronic course in 44,4% of the cases and in 73,3% of the cases of mixed herpes viral infection (Epstein-Barr virus and 6 type herpes virus). Morphostructural features in the cases of leukoencephalitis in children depending on the disease course characterized by the prevalence of edematous and inflammatory character of CNS changes in the cases of an acute course, by demyelinating changes in the cases of a prolonged course, and by degenerative and demyelinating ones in the cases of a chronic course were determined. Administration of etiopathogenetic therapy for leukoencephalitis allows to achieve either a complete recovery or with the deficiency up to 2,5 points by EDSS in 96,6% in the cases of acute and prolonged course, and clinical and radiation remission in 50,1% and recovery in 5,5% in the cases of chronic course.

Key words: leukoencephalitis, infection, multiple sclerosis, MRI, caused brain potentials.

Введение. В последнее десятилетие отмечается рост заболеваемости рассеянным склерозом (РС), в том числе среди детей. Большинство исследователей свидетельствуют, что на детский возраст приходится от 2 до 10% всех случаев РС и заболевание регистрируется в различных возрастных группах, даже у детей до 1 года [1–4]. В литературе широко обсуждаются вопросы взаимоотношений РС и диссеминированных лейкоэнцефалитов (ЛЭ), общим морфоструктурным субстратом которых является демиелинизация, что связано с внедрением лучевых и нейрофизиологических методов для диагностики данного процесса. Сохраняют свою дискуссионность вопросы: являются ли данные заболевания лишь фазами одного процесса, или они представляют собой отдельные нозологические формы. Существует мнение о возможности трансформации одного заболевания в другое [5, 6]. Однако факторы, определяющие данный процесс, не уточнены. Не является общепризнанной и значимость инфекционных агентов в развитии как диссеминированных ЛЭ, так и РС, а инфекции отводится лишь роль «пускового» механизма [6–9]. Однако известна способность многих инфекционных агентов к длительной персистенции в клетках лимфоидного ряда, глии, эндотелии сосудов, что создает предпосылки развития хронического поражения белого вещества ЦНС, а также определяет необходимость этиотропной терапии вне зависимости от продолжительности заболевания [10–14].

Ответственный автор — Иванова Галина Петровна
Адрес: 195269, Санкт-Петербург, пр. Луначарского, 94, к.1, кв. 22.
Тел раб. 8 (812) 234-19-01
E-mail: ivanovagp@yandex.ru

*Цель***:** уточнение клинико-этиологических, лучевых и нейрофизиологических параметров, определяющих трансформацию диссеминированных лейкоэнцефалитов в рассеянный склероз у детей.

Материал и методы. Под наблюдением находились 302 ребенка с энцефалитами (ЭФ) в возрасте от 1 месяца до 17 лет, получавших лечение в клинике НИИ детских инфекций в течение 2001–2010 гг. Диагностика ЭФ основывалась на наличии очаговых неврологических симптомов и установлении роли инфекционных возбудителей в их развитии, а также положительной динамики от проводимой терапии. На основании комплексного клинико-лучевого и нейрофизиологического обследования среди пациентов с ЭФ были диагностированы: лейкоэнцефалиты (ЛЭ), панэнцефалиты (ПАНЭ) и полиоэнцефалиты (ПЭ). Основную группу составили пациенты с преимущественным поражением белого вещества — 229 боль-

ных (75,8%), у которых были диагностированы ЛЭ. У 51 пациента (16,9%) был установлен диагноз ПЭ, а у 22 (7,9%) ПАНЭ. Катамнестическое наблюдение после выписки из стационара осуществлялось в течение 1–10 лет, в среднем составило 5,5±1,8 года. Для оценки неврологического статуса использовалась шкала Дж. Курцке (1983) и шкала нарушения функциональных систем EDSS. Этиологическая верификация осуществлялась с использованием комплекса стандартных серологических (ИФА, РСК), молекулярно-генетических (ПЦР) и иммуноцитохимических методов исследования крови и ЦСЖ.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и спинного мозга выполнялась всем детям при поступлении в стационар, затем через 3, 6, 12 месяцев, а далее 1–2 раза в год до стабилизации или полного регресса изменений. МРТ проводилась на сверхвысокопольных томографах 1,5 и 3 Тесла. Программа лучевого обследования включала следующие импульсные последовательности (ИП): SE, FSE, IR, FLAIR, DWI, DTI, PWI для получения PD, T1 и T2-взвешенных изображений в трех плоскостях. При проведении DWI (диффузионно-взвешенного изображения) оценивали измеряемый коэффициент диффузии. Пациентам проводилось контрастное усиление изображения с использованием препаратов омнискан или магневист в дозе 0,2 мг/кг, вводимых внутривенно, а также бесконтрастная МР-ангиография сосудов головного мозга. Измерения линейных размеров очагов осуществлялось по стандартной методике с учетом максимального диаметра участков измененного МР-сигнала. Всем пациентам исследовались мультимодальные вызванные потенциалы (ВП) мозга на 4-канальном электронейромиографе «НейроМВП» фирмы «Нейрософт»: соматосенсорные на стимуляцию большеберцового (ССВП n.tibialis) и срединного нервов (ССВП n.medianus), акустические стволовые (АСВП), зрительные (ЗВП) и когнитивные (КВП) — при поступлении и при выписке, далее через 3, 6, 12 месяцев. Больные получали терапию в зависимости от уточненной этиологии, которая включала противовирусные и антибактериальные препараты, иммунокорригирующие, патогенетические и симптоматические средства, а также экстракорпоральные методы.

Результаты. Анализ длительности нарастания клинической симптоматики, а также наличие или отсутствие обострений у 229 детей с ЛЭ позволили установить 3 варианта течения: острое, затяжное и хроническое. Острое течение наблюдалось у 56,7% детей (130 больных), из них у 60 детей (46,2%) при проведении МРТ были выявлены очаговые изменения в белом веществе головного мозга (1-я группа), у 70 детей (53,8%) очагов не было выявлено (2-я группа), а поражение белого вещества диагностировалось при исследовании ВП мозга. Затяжное течение ЛЭ наблюдалось у 19,7% (45 больных) и хроническое у 54 (23,6%). Пациенты с затяжным и хроническим течением составили 3-ю и 4-ю группы. Острое течение ЛЭ характеризовалось монофазным быстрым нарастанием неврологических симптомов в среднем 3,1±0,4 суток, с последующей стабилизацией на протяжении 1–10 дней (в среднем 4,2±1,4 дня) и дальнейшим регрессом симптомов. Отсутствовали достоверные различия в длительности нарастания симптоматики при остром течении у пациентов двух групп. Больные с острым течением госпитализировались в течение первой недели заболевания (в среднем на 1,6±0,8 суток). Клиническая картина при остром течении ЛЭ вне зависимости от данных МРТ характеризовалась развитием общеинфекционной, общемозговой и менингеальной симптоматики у большинства пациентов (табл. 1).

Однако отмечались различия в частоте и характере очаговых неврологических симптомов. Так, у детей 1-й группы превалировали мозжечковые нарушения (84,3%) и пирамидные расстройства (55,7%), имеющие чаще рефлекторных характер, а парезы наблюдались только у 11,4% пациентов. У 35,7% детей наблюдалось нарушение сознания до уровня оглушения, а оценка по шкале EDSS в разгар болезни в среднем составила 4,2±0,5 балла. При остром течении ЛЭ с наличием очагов на МРТ (2-я группа) неврологическая симптоматика была более тяжелой по сравнению с пациентами 1-й группы, а оценка по шкале EDSS составила 6,4±0,6 балла ($p<0,05$). Достоверно чаще развивались парезы и нарушения функции краниальных нервов. Период обратного развития симптомов был продолжительнее (2,1±0,6 и 4,5±1,1 месяца, $p<0,01$), что свидетельствовало о прямой корреляции между выраженностью структурных нарушений и сроками выздоровления. При остром течении ЛЭ у пациентов обеих групп чаще наблюдалось изолированное поражение структур головного мозга (табл. 2).

Затяжное течение ЛЭ характеризовалось более продолжительным периодом нарастания симптомов длительностью от 2 недель до 4 месяцев (в среднем 3,2±0,4 месяца) и периодом регресса от 6 до 12 месяцев (в среднем 7,6 ±1,4 месяца). У 86,7% детей нарастание симптоматики сопровождалось обострениями через 2 недели — 4 месяца (в среднем через 1,5±0,2 месяца) после первого эпизода болезни. При затяжном течении во всех случаях при МРТ-исследовании определялись очаговые изменения в белом веществе головного мозга. Как правило, повторные обострения характеризовались более выраженными неврологическими нарушениями по сравнению с первым эпизодом болезни, а оценка по шкале EDSS составила 7,1±0,9 балла. Почти в половине случаев отсутствовали общеинфекционные и общемозговые симптомы. Для затяжного течения было характерно развитие более распространенного процесса в структурах ЦНС с вовлечением как головного, так и спинного мозга. При хроническом течении ЛЭ продолжительность нарастания симптоматики в среднем составила 9,2±1,5 месяца. У 27,8% пациентов продолжительность болезни по анамнезу установить не представлялось возможным, но данные МРТ свидетельствовали о более длительном течении заболевания, чем это можно было выяснить при сборе анамнеза. У всех больных с хроническим течением наблюдалось мультифазное течение заболевания с развитием обострений. В 90,7% случаев пациенты в дебюте заболевания имели «стертую» клиническую картину с кратковременностью первых симптомов в виде нечеткости изображения, расстройств чувствительности и координации. В 37,1% случаев «провокаторами» манифестации заболевания были различные стрессовые ситуации. Наиболее часто диагностировались синдромы оптикоэнцефаломиелита и оптикоэнцефалита, составившие 61,2%. Демиелинизирующий процесс при хроническом течении ЛЭ не только распространялся на структуры ЦНС, но и вовлекал краниальные, чаще зрительные нервы.

Выявлены возрастные особенности ЛЭ у детей при различном характере течения (табл. 3). Так, при остром течении ЛЭ, преобладал возраст от 4 до

Таблица 1

Частота клинических симптомов при различном характере течения лейкоэнцефалитов у детей, n=229 (абс. ч./%)

Симптомы	Острое (без очагов), 1-я гр, n=70	Острое (с очагами), 2-я гр, n=60	Затяжное течение, 3-я гр., n=45	Хроническое течение, 4-я гр, n=54	ВСЕГО
Общеинфекционные	65 / 92,3	55 / 91,6**	22 / 48,9	6 / 11,1◊	148 / 64,6
Менингеальные	58 / 82,9	54 / 90	40 / 88,9¤	5 / 9,3◊	158 / 69
Общемозговые	60 / 85,7	52 / 86,7**	20 / 44,4	8 / 14,8◊	140 / 61,1
Мозжечковые	59 / 84,3	53 / 83,3	43 / 93,3	54 / 100	209 / 91,3
Рефлекторные	39 / 55,4	18 / 30	6 / 13,3	32 / 59,3	95 / 41,5
Парезы	8 / 11,4*	42 / 70	39 / 86,7	22 / 40,7	111 / 48,5
Чув-ть поверхностная[1]	2 / 2,9	15 / 25**	26 / 55,8¤	54 / 100◊	96 / 41,9
Чув-ть глубокая[1]	-	3 / 5,0	5 /11,1¤	40 / 74,1◊	48 / 21
Нарушения 2 пары	-	-	7 / 15,6	32 / 59,3◊	39 / 17
Нарушения других ЧН	5 / 7,1*	39 / 65	31 / 68,8	40 / 74,1	115 / 50,2
Тазовые расстройства	5 / 7,1	11 / 18,3	16 / 35,6	20 / 37	52 / 22,7
Судороги	2 / 2,9	2 / 3,3	5 / 11,1	3 / 5,6	14 / 6,1
Оглушение (13–14 б) [2]	25 / 35,7	16 / 26,7	5 / 11,1	-	46 / 20,1
Сопор-кома (8–12 б) [2]	-	2 / 3,3	2 / 4,4	-	4 / 1,7
Оценка по EDSS	4,2±0,5*	6,4±0,6	7,1±0,9	6,0±0,9	5,9±0,7

Примечание: [1] — нарушения чувствительности; [2] — оценка по шкале Глазго в баллах; * — достоверные различия между 1-й и 2-й группой, p<0,05; ** — между 2-й и 3-й группой, p<0,05; ¤ — достоверные различия между 3-й и 4-й группой, p<0,05; ◊ — между 2-й и 4-й группой, p<0,05.

Таблица 2

Частота вовлечения различных структур нервной системы при лейкоэнцефалитах у детей, n=229 (абс. ч./%)

Характер течения / синдромы	Острое (без очагов), 1-я гр., n=70	Острое (с очагами), 2-я гр., n=60	Затяжное течение, 3-я гр., n=45	Хроническое течение, 4-я гр., n=54	ВСЕГО
Энцефалит	65 / 92,9	48 / 80*	20 / 44,4¤	4 / 7,4◊	137 / 59,8
Энцефаломиелит	5 / 7,1	11 / 18,3	15 / 33,3	15 / 27,7	46 / 20,1
Оптикоэнцефалит	-	-	6 / 13,3	5 / 9,3	11 / 4,8
ОЭМ[1]	-	-	1 / 2,2¤	28 / 51,9◊	29 / 12,7
ЭМПР[2]	-	1 / 1,7	3 / 6,6	2 / 3,6	6 / 2,6

Примечание: [1] — оптикоэнцефаломиелит; [2] — энцефаломиелополирадикулоневрит; * — достоверные различия между 2-й и 3-й группами, p<0,05; ¤ — между 3-й и 4-й группами, p<0,05; ◊ — достоверные различия между 2-й и 4-й группами, p<0,05.

Таблица 3

Возрастная структура лейкоэнцефалитов у детей, n=229 (абс.ч./%)

Характер течения / возраст	1–3 года	4–6 лет	7–9 лет	10–12 лет	13–17 лет	Средний возраст (лет)
Острое (без очагов) 1-й гр.	9 / 12,9	23 / 32,9	11 / 15,7	10 / 14,3	17 / 24,3	6,8±1,1*
Острое (с очагами) 2-й гр.	10 / 16,7	25 / 41,7	6 / 10	10 / 16,7	9 / 15	6,1±0,9*
Затяжное, 3-й гр.	11 / 24,4	7 / 15,6	10 / 22,2	4 / 8,9	13 / 28,9	8,8±1,6
Хроническое, 4-й гр.	5 / 9,3	8 / 14,8	3 / 5,6	4 /7,4	34 /63	13,3±2,2
ВСЕГО	35 /15,3	63 /27,5	30 /13,1	28 /12,2	73 /31,9	229/100

Примечание: * — достоверные различия с 4-й группой, p<0,05.

6 лет, а при хроническом дети 13–17 лет составили 63%. Также наблюдались изменения в половом составе у детей с различным течением. При остром течении ЛЭ девочки составили 40%, а при затяжном и хроническом 67,6–71,1%. Преобладание среди пациентов с хроническим течением детей старше 13 лет и девочек свидетельствует о влиянии полового созревания на течение и исходы инфекционного демиелинизирующего процесса.

Установлена в 74,2% случаев вирусная, у 10% бактериальная, у 5,7% вирусно-бактериальная этиология ЛЭ (табл. 4). Выявлена взаимосвязь между этиологией, характером течения и морфоструктурными особенностями ЛЭ. При ЛЭ, вызванных вирусом варицелла-зостер (ВВЗ), очаговые изменения в белом веществе определялись лишь в 39,4% случаев, а при вирусе Эпштейна — Барр (ВЭБ), цитомегаловирусе (ЦМВ) или вирусе герпеса 6-го типа (ВГ-6)

Таблица 4

Этиологическая структура при различном характере течения лейкоэнцефалитов у детей, n=229, (абс.ч./%)

Этиология / характер течения	Острое (без очагов), 1-я гр. n=70	Острое (с очагами), 2-я гр. n=60	Затяжное течение, 3-я гр., n=45	Хроническое течение, 4-я гр., n=54	ВСЕГО, n=229
Вирус герпеса 6-го типа	-	2 / 3,3	1 / 2,2	8 / 14,8◊	11 / 4,8
Вирус Эпштейна-Барр	-	6 / 10	6 / 13,3	7 / 13	19 / 8,3
Цитомегаловирус	-	-	-	2 / 3,7	2 / 0,9
Вирус варицелла-зостер	56 / 80*	6 / 10	2 / 4,4	-	64 / 27,9
Вирус простого герпеса	2 / 2,9	2 / 3,3	-	1 / 1,9	5 / 2,3
СГВИ[1]	-	3 / 5	1 / 2,2¤	26 / 48,1◊	30 / 13,1
Энтеровирус	3 / 4,3	10 / 16,7	4 / 8,9	-	17 / 7,4
Вирус КЭ	4 / 5,7	1 / 1,7	-	-	5 / 2,3
Вирус краснуха	-	1 / 1,7	1 /2,2	-	2 / 0,9
Парвовирус В 19	-	2 / 3,3	-	-	2 / 0,9
Вирус гриппа	1 / 1,4	2 / 3,3	-	-	3 / 1,3
Аденовирус	1 / 1,4	1 / 1,7	-	-	2 / 0,9
Вирусно-вирусная	-	3 / 5	2 / 4,4	3 / 5,6	8 / 3,4
Стрептококк гр. А	-	3 / 5	-	-	3 / 1,3
Боррелии бургдорфери	3 / 4,3	4 / 6,7	5 / 11,1	4 / 7,4◊	16 / 7
Хламидии	-	-	1 / 2,2	-	2 / 0,9
Микоплазмы	-	-	1 / 2,2	1 / 1,9	2 / 0,9
Вирусно-бактериальная	-	5 / 8,3	8 / 17,8¤	-	13 / 5,7
Неуточненная	-	8 / 13,3	13 / 28,9¤	2 / 3,7	23 / 10

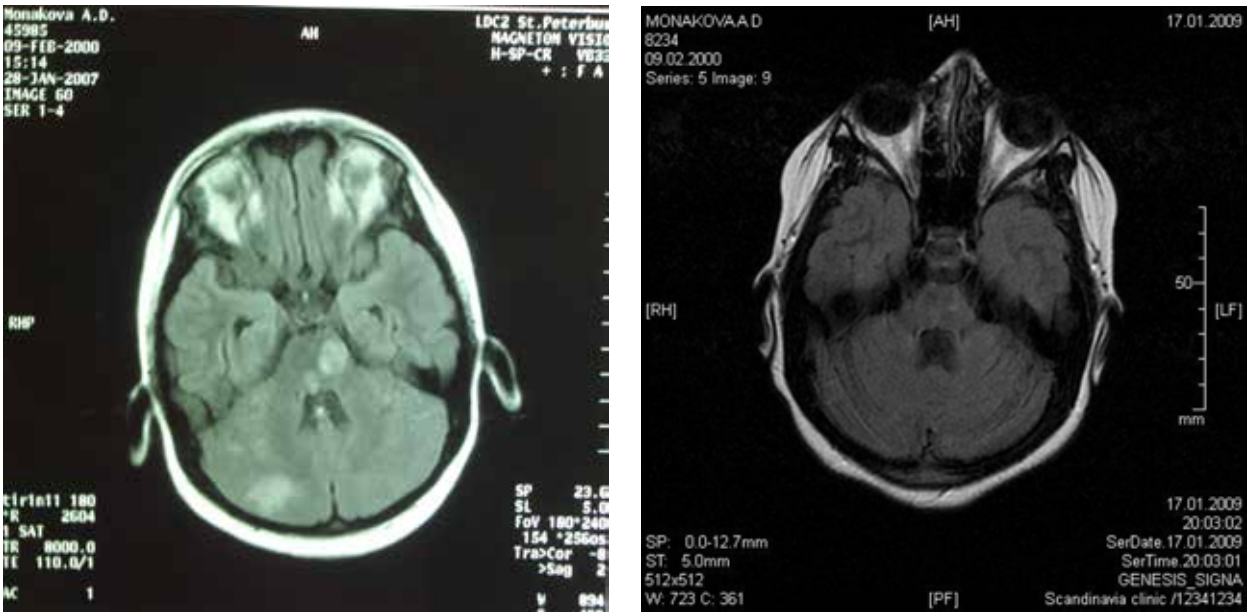
Примечание: [1]СГВИ — смешанная герпесвирусная инфекция; * — достоверные различия между 1-й и 2-й группой, p<0,05; ¤ — достоверные различия между 3-й и 4-й группой, p<0,05; ◊ — достоверные различия между 2-й и 4-й группой, p<0,05.

во всех случаях. У пациентов с затяжным течением среди этиологических факторов наиболее часто регистрировалась боррелиозная инфекция (B. burgdorferi s.l.) в 28,9%. У детей с хроническим течением ЛЭ в 48,1% случаев была установлена смешанная герпесвирусная инфекция, характеризующаяся активацией нескольких хронически персистирующих вирусов этого семейства. У большинства детей с хроническим течением ЛЭ (80,7%) установлено сочетание вирусов ВГ-6 и ВЭБ. Смешанная герпесвирусная инфекция ВЭБ и ВГ-6 в 73,3% случаев была причиной развития РС.

МРТ-картина ЛЭ характеризовалась наличием очагов, имеющих преимущественную локализацию в белом веществе ЦНС различного диаметра и количества. Наиболее часто встречались многоочаговые (или диссеминированные) ЛЭ с наличием двух и более очагов (86,2%), реже отмечалось диффузное (5%) и одноочаговое (8,8%) поражение белого вещества. Размеры очагов колебались от 3 мм до 5 см, но в 89,3% не превышали 2 см. Выявлены особенности лучевой картины ЛЭ при различном течении заболевания (табл. 5). Так, при остром течении ЛЭ в 78,3% случаев наблюдалось, как правило, до 5 очагов (рис. 1 А, Б). У 18,3% детей регистрировался только 1 очаг, который в 63,6% случаев определялся только при DWI-ИП и не выявлялся на FLAIR-ИП, что было связано с большей чувствительностью этой программы в диагностике инфекционных поражений белого вещества. Очаги локализовались чаще в субкортикальных отделах (41,7%), несколько реже перивентрикулярно и инфратенториально. В 3,3% случаев наблюдалось диффузное поражение белого вещества. Отличительной особенностью острого течения было редкое расположение очагов в мозолистом теле (p<0,02 и p<0,01, соответственно с затяжным и хроническим течением). Накопление контраста в очагах наблюдалось только в половине случаев, а наличие очагов на Т1-ВИ в 26,7% случаев (p<0,05, с затяжным и хроническим течением). Явления масс-эффекта наблюдались у 75% детей, что было обусловлено преобладанием воспалительно-отечного компонента на фоне «негрубого» нарушения гематоэнцефалического барьера.

При затяжном течении было характерно многоочаговое поражение белого вещества, но количество очагов в большинстве случаев не превышало 9, а в среднем составило 6,5±1,4 и отмечалось появление «новых» очагов при повторных обострениях заболевания. Часто воспалительный процесс локализовался инфратенториально (66,7%) (в ножках и полушариях мозжечка, в области моста и продолговатого мозга) и перивентрикулярно в 44,4% случаев. В 46,7% случаев выявлялись очаги в мозолистом теле. Достоверно чаще по сравнению с острым течением определялись очаги в области спинного мозга (44,4% против 10%, p<0,05). У большинства детей (89,5%) очаги локализовались только в белом веществе, редко (8,8%) одновременно и в сером веществе ЦНС. У 88,9% детей выявлялись изменения при Т1-ВИ, что свидетельствовало о большей выраженности поражения белого вещества ЦНС. Достоверно чаще по сравнению с острым течением выявлялась и атрофия (44,4%).

Хроническое течение характеризовалось появлением на МРТ многоочагового поражения белого



А Б

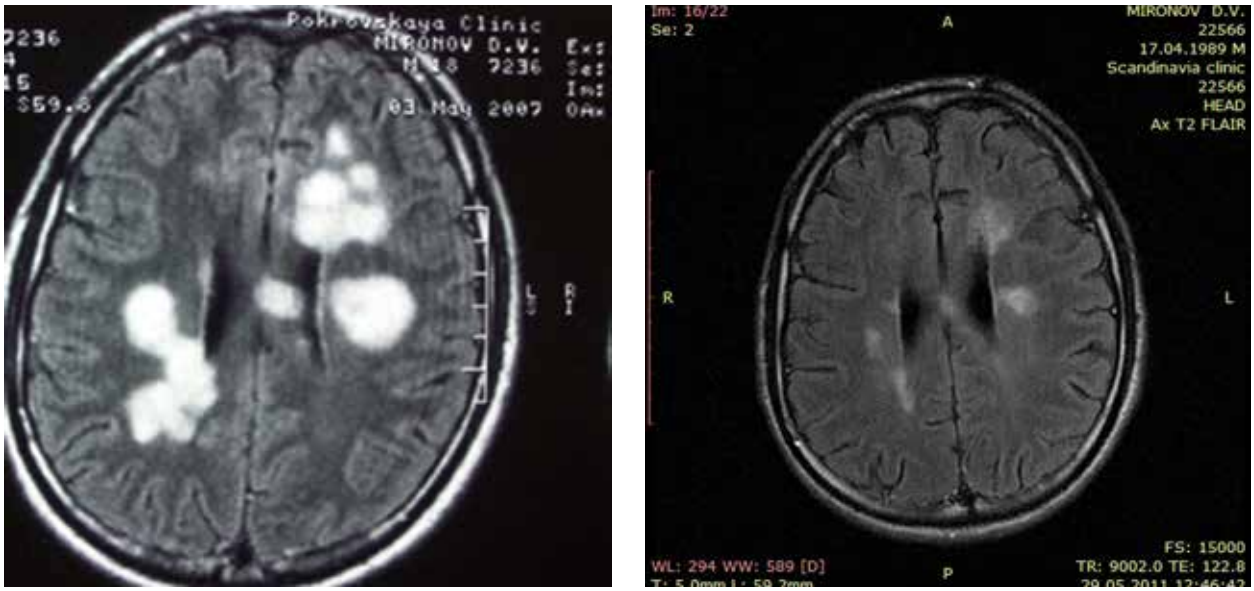
Рис.1. МРТ пациентки М., 6 лет. Диагноз: «Лейкоэнцефалит диссеминированный, острое течение, вызванный вирусом Эпштейна — Барр»:
А) третьи сутки заболевания. TIRM-ИП, аксиальная плоскость.
Очаги гиперинтенсивного МР-сигнала в области моста, полушарий и ножек мозжечка;
Б) через 2 года после терапии. FLAIR-ИП, аксиальная плоскость.
Регресс очаговых изменений в области мозжечка

Таблица 5

Частота лучевых паттернов при различном характере течения лейкоэнцефалитов у детей (абс ч./%)

Лучевые паттерны / характер течения	Острое n=60	Затяжное n=45	Хроническое n=54	P1	P2	P3
Локализация очагов						
Мозолистое тело	1 / 1,7	21 / 46,7	49 / 90,7	<0,02	<0,05	<0,01
Базальные ганглии	23 / 38,3	2 / 4,4	4 / 7,4	<0,05	>0,05	<0,05
Кора	5 / 8,3	2 / 4,4	2 / 3,7	>0,05	>0,05	>0,05
Субкортикальные отделы	25 / 41,7	17 / 37,8	20 / 37	>0,05	>0,05	>0,05
Перивентрикулярно	15 / 25	20 / 44,4	45 / 83,3	>0,05	>0,05	<0,05
Ствол и мозжечок	12 / 20	30 / 66,7	46 / 85,2	>0,05	>0,05	<0,05
Спинной мозг	6 / 10	20 / 44,4	40 / 74,1	<0,05	<0,05	<0,02
Количество очагов						
1 очаг	11 / 18,3	2 / 4,4	1 / 1,9	>0,05	>0,05	>0,05
до 5 очагов	36 / 60	8 / 17,8	4 / 7,4	<0,05	>0,05	<0,05
от 6 до 9 очагов	6 / 10	31 / 68,9	5 / 9,3	<0,05	<0,02	>0,05
10 и более очагов	4 / 6,7	3 / 6,7	40 / 74,1	>0,05	<0,02	<0,05
Диффузное поражение	3 / 5	1 / 2,2	4 / 7,4	>0,05	>0,05	>0,05
Наличие других МР-признаков						
Признаки масс-эффекта	40 / 75	14 / 31,1	2 / 3,7	<0,05	<0,05	<0,05
Очаги на Т1-ВИ	16 / 26,7	40 / 88,9	49 / 90,7	<0,05	>0,05	<0,05
Накопление контраста	30 / 50	28 / 62,2	35 / 64,8	>0,05	>0,05	>0,05
Атрофия и/или глиоз	-	20 / 44,4	50 / 93,6	<0,02	<0,05	<0,01
Симметричность очагов	3 / 5	2 / 4,4	-	>0,05	>0,05	>0,05
Очаги только на DWI-ИП	7 / 11,7	-	-	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: P1 — различия между острым и затяжным течением; P2 — различия между затяжным и хроническим течением; P3 — различия между острым и хроническим течением.



А Б

Рис. 2. МРТ пациента М., 17 лет. Диагноз: «Лейкоэнцефаломиелит диссеминированный, хроническое течение, вызванный смешанной герпесвирусной инфекцией (ВЭБ, ВГ-6 типа)»: А) до терапии. FLAIR-ИП, аксиальная плоскость. Множественные очаги демиелинизации в полушариях большого мозга; Б) ремиссия в течение четырех лет после терапии. FLAIR-ИП, аксиальная плоскость. Уменьшение количества и размера очагов

вещества одного или обоих полушарий, а также вовлечением спинного мозга в 74,4% случаев. Среднее количество очагов составило 15,6±4,2, а количество более 10 очагов отмечалось у 74,1% пациентов (рис. 2 А, Б). Очаговые изменения, как и при затяжном течении, имели преимущественно инфратенториальную и перивентрикулярную локализацию. В 90,7% случаев наблюдалась локализация очагов в области мозолистого тела. У большинства пациентов выявлялись очаги на Т1-ВИ. Атрофические изменения в виде расширения ликворных пространств и участки глиоза определялись у 93,6% пациентов уже при первичном лучевом обследовании. Накопление контраста в части очагов определялось в 64,8% случаев. Установлены корреляции между частотой неврологического дефицита в исходе ЛЭ и локализацией очагов в стволе и ножках мозжечка (r=0,59). Установлено, что для выявления «активности» патологического процесса в белом веществе ЦНС можно использовать не только введение контраста, но и DWI-импульсную последовательность с расчетом измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). Наличие ИКД в очагах от 0,7 до 0,9×10–3 подтверждало сохраняющееся воспаление и демиелинизацию, а при ИКД от 0,95×10–3 и более — формирование глиоза. При проведении МР-трактографии выявило «обеднение» большинства трактов головного мозга в 50% случаев у детей с хроническим течением ЛЭ.

Выявлены особенности изменений ВП при различном течении ЛЭ. Так, при остром течении, вне зависимости от наличия очагов на МРТ, в 70 и 61,1% наблюдалось повышение амплитуд коркового ответа Р37, тогда как снижение амплитуд регистрировалось достоверно реже (в 25 и 33,3% соответственно), что свидетельствовало «раздражении» нейронов коры на фоне отека и воспаления белого вещества. При затяжном течении ЛЭ в 58,8% случаев выявлялось замедление проведения по спинному мозгу, что проявлялось в увеличении межпикового интервала N22-N30 (достоверно чаще по сравнению с острым течением, p<0,05). У 60,6% детей регистрировалось вовлечение стволовых структур в виде увеличения межпикового интервала I–V при исследовании АСВП (p<0,02 по сравнению с острым течением). При хроническом течении ЛЭ в 93,5 и 91,3% случаев выявлялось снижение показателя амплитуды коркового потенциала Р37 при исследовании ССВП n. tibialis и потенциала N20 при исследовании ССВП n. medianus. Нарушение времени центрального проведения по проводникам головного мозга в виде увеличения межпиковых интервалов N22-P37 и N13-N20 наблюдалось в 89,1 и 82,6% случаев. Увеличение интервала N22-N30, отражающего проведение по спинному мозгу, было в 86,9% случаев. Достоверно чаще, чем у пациентов с острым и затяжным течением, регистрировалось снижение амплитуд V пика при исследовании АСВП, связанное с нарушением активности нейронов на мезенцефальном уровне. В 71,7% случаев выявлялись нарушения со стороны зрительных нервов, которые у 60,6% детей имели двусторонний характер, но отличались асимметрией изменения показателей. Показатели КВП изменялись в 52,2–73,9% случаев. В целом у пациентов с хроническим течением ЛЭ наблюдались значительно более частые изменения со стороны ВП, характеризующиеся преобладанием амплитудных нарушений над изменениями скоростных показателей, по сравнению с пациентами других групп. Количественная оценка ВП позволила установить более значимое увеличение межпикового интервала N22-N30 ССВП n. tibialis при хроническом течении ЛЭ (10,67±4,04 мс) по сравнению с затяжным (9,07±2,72 мс) и острым течением (7,52±1,3 мс) (p<0,01, между острым и хроническим течением). Выявлено, что одним из показателей, коррелирующих с течением ЛЭ, является амплитуда коркового потенциала ССВП (r=0,56). Степень снижения амплитуды Р37 достоверно преобладала при хроническом течении (1,6±0,52 мкВ) по сравнению с затяжным (2,0±0,65 мкВ) и острым (2,5±0,92 мкВ).

Таблица 6

Клинические исходы лейкоэнцефалитов в зависимости от характера течения, n=229, (абс.ч./%)

Исходы / характер течения	Острое (без очагов), 1-я гр., n=70	Острое (с очагами), 2-я гр., n=60	Затяжное течение, 3-я гр., n=45	Хроническое течение, 4-я гр., n=54
Выздоровление без дефицита	66 / 94,3*	33 / 55**	3 / 6,7	3 / 5,5◊
Легкий дефицит (EDSS до 2,5 б)	4 / 5,7*	25 / 41,7	38 / 84,4	20 / 37
Средний (EDSS от 3 до 5,5 б)	-	2 / 3,3	3 / 6,7	5 / 9,3
Тяжелый (EDSS 6,0 и более б)	-	-	1 / 2,2	2 / 3,7
Когнитивный дефицит[1]	-	-	3 / 6,7	15 / 27,8◊
Рассеянный склероз	-	-	-	24 / 44,4 ¤◊

Примечание: [1] — когнитивный дефицит легкий или средней степени тяжести; * — достоверные различия между 1-й и 2-й группой, p<0,05; ** — достоверные различия между 2-й и 3-й группой, p<0,05; ¤ — достоверные различия между 3-й и 4-й группами, p<0,05; ◊ — достоверные различия между 2-й и 4-й группами, p<0,05.

Установлена зависимость клинических исходов ЛЭ от характера течения и наличия очагов на МРТ. Выявлено, что в 1-й группе детей в 94,3% случаев наблюдалось полное восстановление без дефицита, а у пациентов 2-й группы в 55% случаев (табл. 6). У детей с затяжным течением в 84,4% случаев наблюдалось развитие легкого дефицита от 1 до 2,5 балла по шкале EDSS. Тяжелый дефицит отмечался в 2,2% случаев при локализации очагов в области моста. Установлено, что длительность регресса симптомов коррелирует со степенью демиелинизации в очагах (r=0,62). При хроническом течении ЛЭ, несмотря на большую длительность заболевания, в исходе в 42,6% регистрировался неврологический дефицит до 2,5 балла. Выздоровление наблюдалось только в 5,5% случаев и характеризовалось как отсутствием обострений, так и исчезновением очагов на МРТ, а прогрессирование болезни и трансформация в РС — у 44,4% детей. В остальных случаях отмечалась клинико-лучевая ремиссия длительностью от 1–9 лет (в среднем 4,8±1,6 года).

Обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют, что ЛЭ составляют до 76% среди энцефалитов у детей, их этиология в 60,7% случаев связана с вирусами семейства Herpesviridae. Выявлено, что ЛЭ у детей могут трансформироваться в РС при хроническом течении заболевания в 44,4% случаев. Взаимоотношение диссеминированных лейкоэнцефалитов и рассеянного склероза по-прежнему остается спорным в научной литературе. Многие авторы рассматривают их как различные заболевания [1, 2, 9]. Однако имеются и данные об общности демиелинищирующего процесса. Так, при изучении биопсийного материала, взятого у 13 пациентов с диссеминированными энцефаломиелитами в возрасте от 5 до 65 лет и у 91 пациента с РС в возрасте от 10 до 65 лет, авторами получены данные, что заболевания отличаются лишь распространенностью демиелинизации в структурах ЦНС. При этом многие гистохимические характеристики поражения белого вещества были идентичны. Кроме того, у некоторых пациентов выявлены «переходные» формы демиелинизации [5].

В нашем исследовании также установлены особенности клинической картины и исходов ЛЭ у детей в зависимости от характера течения заболевания, а также определена взаимосвязь течения ЛЭ с этиологией и возрастом пациентов. Выявлено, что наиболее уязвимым в плане трансформации в РС является возраст детей старше 13 лет. Ранее проведенные в НИИДИ исследования свидетельствуют о риске развития РС при формировании гормональных дисфункций, связанных с изменением продукции половых гормонов у детей пубертатного возраста [15]. Определяющим фактором хронического течения ЛЭ является и наличие у пациентов смешанной герпесвирусной инфекции, вызванной вирусами герпеса 6-го типа и Эпштейна — Барр. Можно предположить, что развитие хронического течения ЛЭ и РС взаимосвязано с поражением иммунокомпетентных клеток (Т- и В-лимфоцитов) тропными вирусами. Кроме того, активация нескольких инфекционных агентов создает трудности их терапии и эрадикации. Вирусы Эпштейна — Барр и герпеса 6-го типа характеризуются медленной скоростью репликации и низкой степенью цитопатического воздействия, что определяет высокую частоту первично-хронического течения ЛЭ, а также «стертую» клиническую картину в «дебюте».

Вопрос о значимости лучевых и нейрофизиологических методов для диагностики диссеминированных лейкоэнцефалитов и уточнения прогноза течения также обсуждается в литературе. При этом считается, что среди лейкоэнцефалитов наиболее неблагоприятными исходами отличаются формы с диффузной демиелинизацией [8]. Оценка морфоструктурных параметров диссеминированных лейкоэнцефалитов, полученная в данном исследовании на основании результатов лучевого и нейрофизиологического обследования, выявила особенности поражения белого вещества у пациентов с различным течением, связанные как с распространенностью, так и с характером поражения проводников ЦНС. Выявлено преобладание отечно-воспалительного характера изменений белого вещества при остром, демиелинизирующего — при затяжном и дегенеративно-демиелинизирующего — при хроническом течении ЛЭ у детей. Для острого течения ЛЭ было характерно наличие 3–4 очагов, локализующихся в структурах головного мозга, при затяжном течении наблюдается более распространенный процесс в структурах как головного, так и спинного мозга в 55,6% случаев, а при хроническом — многоочаговая демиелинизация структур ЦНС и поражение черепных нервов (наиболее часто 2 пары) с развитием синдромов оптикоэнцефалита и оптикоэнцефаломиелита в 61,2% случаев.

Заключение. Таким образом, полученные результаты диктуют необходимость распространить обследование пациентов с поражением белого вещества ЦНС на группу актуальных инфекционных агентов, с последующим проведением им этиопатогенетического лечения, что позволит уменьшить риск развития прогредиентности демиелинизирующего процесса.

Конфликт интересов. Коммерческой заинтересованности отдельных физических или юридических

лиц в результатах работы нет. Описание объектов патентного или другого вида прав (кроме авторского) отсутствует.

Библиографический список

1. Рассеянный склероз у детей и подростков: история исследований и опыт раннего применения интерферона бета / О.В. Быкова, Т.В. Сидоренко, М.М. Кузенкова [и др.] // Рос. педиатр. журн. 2010. № 1. С. 61–64.

2. Huppke P., Gärtner J. A Practical Guide to Pediatric Multiple Sclerosis // Neuropediatrics. 2010. № 41. P. 157–162.

3. Рассеянный склероз у детей / Л.М. Высоцкая, О.И. Маслова, В.М. Студеникин [и др.] // Вопросы современной педиатрии. 2004. Т. 3, № 6. С. 50–54.

4. Krupp L., Hertz D. Pediatric multiple sclerosis // Neurology. 2007. Vol. 16. № 2. P. 1–2.

5. Perivenous demyelination: association with clinically defined acute disseminated encephalomyelitis and comparison with pathologically confirmed multiple sclerosis / N. Young, B. Weinshenke, J. Parisi [et al.] // Brain. 2010. Vol. 133, № 2. P. 333–348.

6. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Трофимова Т.Н. Клинико-лучевые аспекты лейкоэнцефалитов у детей // Нейроиммунология. 2007. № 3/4. С. 27–32.

7. Intrathecal polyspecific immune response to neurotropic viruses in multiple sclerosis: a comparative report from Cuban patients / M. Robinson-Agramonte, H. Reiber, J.A. Cabrera-Gomez [et al.] // Acta Neurol. Scand. 2007. № 115. P. 312–318.

8. Dale R.C., Brilot F., Banwell B. Pediatric central nervous system inflammatory demyelination: acute disseminated encephalomyelitis, clinically isolated syndromes, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis // Curr. Opin. Neurol. 2009. № 22. P. 233–240.

9. Pohl D. Epidemiology, immunopathogenesis and management of pediatric central nervous system inflammatory demyelinating conditions // Curr. Opin. Neurol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 366–372.

10. Acute disseminated encephalomyelitis / S. Tenembaum, T. Chitnis J., Ness [et al.] // Neurology. 2007. Vol. 16, № 2. P. 23–36.

11. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: рук-во для врачей. СПб.: СпецЛит, 2006. 303 с.

12. Opsahl M.L., Kennedy P. G. Early and late HHV-6 gene transcripts in multiple sclerosis lesions and normal appearing white matter // Brain. 2005. Vol. 128, № 3. P. 516–527.

13. High seroprevalence of Epstein — Barr virus in children with multiple sclerosis / D. Pohl, B. Krone, K. Rostasy [et al.] // Neurology. 2006. № 67. P. 2063–2065.

14. Способ лечения лейкоэнцефалитов у детей: пат. 2348411 от 10.03.2009 (РФ) // Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Н.В. Моргацкий.

15. Способ прогнозирования развития рассеянного склероза при лейкоэнцефалитах у подростков: пат. № 2407449 от 27.12.2010 (РФ) / Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, Л.А. Алексеева, Л.В. Говорова

Translit

1. Rassejannyj skleroz u detej i podrostkov: istorija issledovanij i opyt rannego pri-menenija interferona beta / O.V. Bykova, T.V. Sidorenko, M.M. Kuzenkova [i dr.] // Ros. pedi-atr. zhurn. 2010. № 1. S. 61–64.

2. Huppke P., Gärtner J. A Practical Guide to Pediatric Multiple Sclerosis // Neuropediatrics. 2010. № 41. P. 157–162.

3. Rassejannyj skleroz u detej / L.M. Vysockaja, O.I. Maslova, V.M. Studenikin [i dr.] // Voprosy sovremennoj pediatrii. 2004. T. 3, № 6. S. 50–54.

4. Krupp L., Hertz D. Pediatric multiple sclerosis // Neurology. 2007. Vol. 16. № 2. P. 1–2.

5. Perivenous demyelination: association with clinically defined acute disseminated encephalo-myelitis and comparison with pathologically confirmed multiple sclerosis / N. Young, B. Weinshenke, J. Parisi [et al.] // Brain. 2010. Vol. 133, № 2. P. 333–348.

6. Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Trofimova T.N. Klinikoluchevye aspekty lejkojencefalitov u detej // Nejroimmunologija. 2007. № 3/4. S. 27–32.

7. Intrathecal polyspecific immune response to neurotropic viruses in multiple sclerosis: a com-parative report from Cuban patients / M. Robinson-Agramonte, H. Reiber, J.A. Cabrera-Gomez [et al.] // Acta Neurol. Scand. 2007. № 115. P. 312–318.

8. Dale R.C., Brilot F., Banwell B. Pediatric central nervous system inflammatory demyelination: acute disseminated encephalomyelitis, clinically isolated syndromes, neuromyelitis optica, and mul-tiple sclerosis // Curr. Opin. Neurol. 2009. № 22. P. 233–240.

9. Pohl D. Epidemiology, immunopathogenesis and management of pediatric central nervous system inflammatory demyelinating conditions // Curr. Opin. Neurol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 366–372.

10. Acute disseminated encephalomyelitis / S. Tenembaum, T. Chitnis J., Ness [et al.] // Neurology. 2007. Vol. 16, № 2. P. 23–36.

11. Isakov V.A., Arhipova E.I., Isakov D.V. Gerpesvirusnye infekcii cheloveka: ruk-vo dlja vrachej. SPb.: SpecLit, 2006. 303 c.

12. Opsahl M.L., Kennedy P. G. Early and late HHV-6 gene transcripts in multiple sclero-sis lesions and normal appearing white matter // Brain. 2005. Vol. 128, № 3. P. 516–527.

13. High seroprevalence of Epstein — Barr virus in children with multiple sclerosis / D. Pohl, B. Krone, K. Rostasy [et al.] // Neurology. 2006. № 67. P. 2063–2065.

14. Sposob lechenija lejkojencefalitov u detej: pat. 2348411 ot 10.03.2009 (RF) // G.P. Ivanova, N.V. Skripchenko, N.V. Morgackij.

15. Sposob prognozirovanija razvitija rassejannogo skleroza pri lejkojencefalitah u podrostkov: pat. № 2407449 ot 27.12.2010 (RF) / N.V. Skripchenko, G.P. Ivanova, L.A. Alekseeva, L.V. Govorova

УДК 616.931: 612.017.2–053.2 (045) Оригинальная статья

АДАПТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ ДИФТЕРИЮ

В.В. Малеев *— ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, заместитель директора ЦНИИ эпидемиологии Минздрава РФ по научной и клинической работе, заведующий отделом инфекционной патологии, академик РАМН, профессор, доктор медицинских наук;* ***Т.Н. Малюгина*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры детских инфекционных болезней, доктор медицинских наук;* ***И.А. Зайцева*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры детских инфекционных болезней, член-корреспондент РАЕН, профессор, доктор медицинских наук;* ***Ю.С. Цека*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра детских инфекционных болезней, доцент, кандидат медицинских наук.*

ADAPTIVE CAPACITY OF INDIVIDUALS SUFFERED FROM DIPHTHERIA

V.V. Maleev *— Central Research Institute of Epidemiology, Head of Department of Infectious Pathology, RAMS Academician, Professor, Doctor of Medical Science;* ***T.N. Malyugina*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Children Infectious Diseases, Professor, Doctor of Medical Science;* ***I.A. Zaytseva*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Children Infectious Diseases, Professor, Doctor of Medical Science;* ***Yu.S. Tseka*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Department of Children Infectious Diseases, Assistant Professor, Candidate of Medical Science.*

Дата поступления — 20.05.2013 г. Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Малеев В.В., Малюгина Т.Н., Зайцева И.А., Цека Ю.С. **Адаптационные возможности у лиц, перенесших дифтерию // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 178–186.**

Цель: выявить функциональные нарушения различных органов и систем у лиц, перенесших дифтерию, и разработать алгоритм диспансеризации. *Материал и методы.* Проведено 10-летнее наблюдение за 722 пациентами, переболевшими дифтерией. Определялись: АСТ, АЛТ, глюкоза, мочевина, креатинин, тропонин, миоглобин крови, креатинин мочи, СКФ, ЛПИ, антитоксические антитела, органные аутоантитела, интерфероны, АКТГ, кортизол, ТТГ, Т3, Т4, инсулин и С-пептид, аутоантитела к тиреоглобулину, проводились ЭКГ, допплер- и эхокардиография. *Результаты.* Выявлено, что у 59% лиц, перенесших дифтерию, в первые три года катамнеза сформировалась патология сердечно-сосудистой, нервной и мочевыделительной систем, обусловленная наличием осложнений и формой дифтерии в остром периоде. Она сопровождалась нарушением функций иммунной и гормональной систем: отсутствовал защитный антитоксический иммунитет, запускался аутоиммунный процесс, снижалась активность центральных и вегетативных эндокринных желез. В зависимости от степени данных нарушений развивались различные варианты дизадаптации. У 5% пациентов наступила дезадаптация — летальный исход. *Заключение.* Выявлены функциональные нарушения различных органов и систем в катамнезе лиц, перенесших дифтерию. Предложен алгоритм диспансеризации с целью регуляции и коррекции процесса их адаптации.

Ключевые слова: дифтерия, катамнез, резидуальные осложнения, адаптация, диспансеризация.

Maleev V.V., Malyugina T.N., Zaytseva I.A., Tseka Yu.S. **Adaptive capacity of individuals suffered from diphtheria // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 178–186.**

The purpose is to reveal functional violations of various organs and systems at persons who have suffered from diphtheria and to develop algorithm of medical examination. *Material and methods:* 10 years» observation of over 722 patients who have had diphtheria has been made. Nuclear heating plants, ALT, glucose, urea, creatinine, troponin, blood myoglobin, creatinine of urine, SKF, LPI, anti-toxic antibodies, organ authoantibodies, interferons, AKTG, a cortisol, TTG, T3, T4, insulin and S-peptide, authoantibodies to thyroglobulin have been determined, an electrocardiogram, Doppler — and an echocardiography have been carried out. *Results:* It is revealed that at 59% of the persons who have had diphtheria, in the first three years catamnesis included the pathology of cardiovascular, nervous and urinary systems caused by existence of complications and a form of diphtheria in the acute period was created. It was accompanied by violation of functions of immune and hormonal systems: there was no protective anti-toxic immunity, autoimmune process was started, activity of the central and vegetative endocrine glands decreased. Depending on extent of these violations various options of disturbance of adaptation have been developed. At 5% of patients disturbance of adaptation resulted in lethal outcome. *Conclusion:* Functional violations of various organs and systems in catamnesis in persons who have had diphtheria have been revealed. The algorithm of medical examination for the purpose of regulation and correction of process of their adaptation has been offered.

Key words: diphtheria, catamnesis, residual complications, adaptation, clinical examination.

Введение. Для инфекционистов уже давно не секрет, что инфекции становятся платформой для формирования соматической патологии. Примером может служить дифтерия, вспышка которой наблюдалась в 90-х годах прошлого столетия. В Саратовской области данной инфекцией переболели 2513 человек, из которых 76% приходилось на лиц старше 14 лет. Летальность на ранних этапах составляла 6%. Чем старше был возраст пациентов, тем тяжелее протекала дифтерия и возрастали показатели летальности. Несмотря на то что последний случай дифтерии был зарегистрирован в Саратове в 2007 г., инфекция продолжала напоминать о себе все последующие годы «шлейфом» резидуальных осложнений, которые в значительной степени были предопределены возрастными особенностями и социальным статусом пациентов. Сформировался определенный круг лиц с постдифтерийным кардиосклерозом, полинейропатиями, нефропатиями [1–4]. Указанная патология либо пролонгировалась после выписки из стационара, либо появлялась на фоне каких-либо триггеров [5]. Логично, что стал актуальным и дискуссионным вопрос о постдифтерийном гомеостазе. Появились отдельные публикации об обследовании лиц, перенесших дифтерию, однако наблюдение ограничивалось в основном 1–3 годами. Данных о комплексном и продолжительном (на протяжении 10 лет) их обследовании в доступной нам литературе найти не удалось. Малоизученной осталась проблема диспансеризации и реабилитации лиц, переболевших дифтерией. Наличие единичных работ, посвященных этой проблеме, и отсутствие нормативно-правовой базы по данному вопросу [6, с. 61] определили необходимость разработки научно-обоснованного алгоритма диспансеризации реконвалесцентов дифтерии, с учетом стадий адаптационного синдрома.

Ответственный автор — Малюгина Татьяна Николаевна
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Садовая, 168/174, кв. 44.
Тел.: (88452) 95-16-24
E-mail: malugina_tn@inbox.ru

Цель: выявить нарушения функционального состояния различных органов и систем у лиц, перенесших дифтерию, в периоде адаптации с целью разработки оптимального режима диспансеризации и реабилитации.

Для выполнения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Исследовать в катамнезе частоту, характер и длительность нарушения деятельности сердечно-сосудистой, периферической нервной и мочевыделительной систем у лиц, перенесших дифтерию, в зависимости от ее формы в остром периоде.

2. Определить состояние антитоксического противодифтерийного иммунитета, уровень аутоантител к различным тканевым антигенам и установить степень их влияния в зависимости от формы перенесенной дифтерии на возникновение и течение постдифтерийных осложнений.

3. Исследовать в катамнезе пациентов, переболевших различными по тяжести формами дифтерии, состояние нейрогормонального гомеостаза и на основании этого определить варианты и сроки их адаптации.

4. Выявить в катамнезе дифтерии частоту и структуру летальных исходов у лиц, перенесших различные формы болезни.

5. Разработать алгоритм диспансеризации реконвалесцентов дифтерии.

Материал и методы. Для решения поставленных в работе задач провели катамнестическое наблюдение за 722 пациентами в возрасте от 14 до 65 лет,

переболевшими дифтерией с 1992 по 2003 г., лечившимися в 5-й детской инфекционной больнице Саратова. Из них 36 человек умерли в катамнестическом периоде, что составило 4,99% и превысило общий показатель летальности в Саратове за этот период в 3,06 раза (1,63% — 1627,5 на 100000 населения). Остальным 686 реконвалесцентам дифтерии (47 из них перенесли дифтерийную инфекцию в детском возрасте, 639 — во взрослом) было проведено комплексное клинико-лабораторно-инструментальное обследование. Отбор пациентов проводился методом сплошной выборки.

Критерии включения в обследование: пациенты в возрасте от 14 до 65 лет, перенесшие дифтерию.

Критерии исключения из обследования:

1. Пациенты в возрасте старше 65 лет.

2. Наличие у обследуемых реконвалесцентов дифтерии до заболевания данной инфекцией эндокринной патологии, диффузных заболеваний соединительной ткани, ревматической патологии, психических и поведенческих расстройств, острой коронарной недостаточности, инфаркта миокарда и стенокардии, хронической почечной патологии, наследственных заболеваний периферической нервной системы, заболеваний крови, алкоголизма.

Диагноз дифтерии соответствовал критериям Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр) [7, с. 20], и был подтвержден бактериологически: у 661 (96,36%) пациента выделен токсигенный штамм C. Gravis; у 25 (3,64%) — токсигенный штамм C. Mitis.

Все пациенты были распределены на 3 группы в зависимости от отдаленности периода наблюдения после заболевания.

Первая группа включала 236 пациентов, обследованных в первые 3 года после выписки из стационара. Из них 76 (32,2%) человек перенесли локализованную форму дифтерии, 74 (31,4%) — распространенную и 86 (36,4%) — токсическую. Вторую группу составили 233 пациента, обследованных в периоде с 4 по 6 год катамнеза. Локализованная дифтерия в остром периоде была диагностирована у 80 (34,3%) больных, распространенная — у 79 (33,9%) и токсическая — у 74 (31,8%). В третью группу включили 217 пациентов, обследованных с 7 по 10 годы после выписки из стационара. Из них 74 (34,1%) человека ранее перенесли локализованную форму дифтерии, 74 (34,1%) — распространенную и 69 (31,8%) — токсическую.

Группу сравнения составили 1900 пациентов соответствующего возраста и пола из разных районов города, не болевших дифтерией, прошедших профилактический осмотр в поликлинике № 19 г. Саратова в 2000 г. Среди них с патологией сердечно-сосудистой системы были выявлены 373 человека (19,63%); с поражением периферической нервной системы 38 пациентов (2,0%); с заболеваниями почек 168 человек (8,84%). Полученные данные не имели достоверных различий ($p>0,05$) со статистическими данными министерства здравоохранения Саратовской области. Популяционная заболеваемость в городе Саратове в 2000 г. составила: сердечно-сосудистой системы — 19,83% (198,3 на 1000 населения); нервной системы — 1,93% (19,3 на 1000 населения); мочеполовой системы — 8,62% (86,2 на 1000 населения).

В работе использовались клинические, биохимические, иммунологические и инструментальные методы диагностики.

Исследование биохимических показателей проводилось с помощью наборов FS (Германия) на биохимическом анализаторе COBAS e Mira. В объем исследования входило определение уровня АСТ, АЛТ, глюкозы крови, мочевины крови, креатинина крови и мочи.

Наличие тропонина и миоглобина в сыворотке крови выявляли с применением наборов TROPONIN I–CHECK-1 и MGL–CHECK-1 (фирма ALENCON CEDEX, Франция) полуколичественным методом на латексных носителях.

Состояние антитоксического иммунитета оценивали по результатам РПГА с дифтерийным диагностикумом с применением планшетного набора.

Содержание аутоантител к различным органам и тканям определяли микрометодом РПГА (step-test) со стандартным эритроцитарным диагностикумом [8]. Диагностически значимым считался титр 1:8 и более.

Для исследования уровней АКТГ, кортизола, тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т3), тетрайодтиронина (Т4), инсулина и С-пептида, аутоантител к тиреоглобулину использовался метод радиоиммунологического анализа на автоматическом сменщике проб фирмы WALLAC (Финляндия).

Для диагностики деятельности сердечно-сосудистой системы помимо осмотра пациентам проводились электрокардиографическое, эхокардиографическое и допплер-эхокардиографическое исследования. Электрокардиография осуществлялась на одноканальном аппарате ЭКІТ-03М2 по общепринятой методике в 12 отведениях.

Ультразвуковое исследование выполнялось в одномерном (М-ЭхоКГ) и двухмерном (2Д-ЭхоКГ) режимах на аппарате Siemens-650 по общепринятым методикам с помощью датчика с частотой 2,5 мГц. Исследование трансмитрального диастолического потока проводилось в импульсном режиме (PW) с расположением «контрольного объема» на уровне митрального кольца.

Для выявления патологии со стороны нервной системы проведены следующие исследования:

1) осмотр неврологом, отоларингологом, офтальмологом;

2) электронейромиография (ЭНМГ) — для выявления уровня и характера поражения периферических нервов [9, 10]. Был использован аппарат Keypoint Porteibl EMG/EP фирмы Medtronic (USA), серийный номер 1669. ЭНМГ-исследование проводилось по ортодромной методике. Стимуляция нервных стволов осуществлялась с помощью стимуляционных поверхностных электродов фирмы Metronic 90132036 с межэлектродным расстоянием 36 мм и площадью 15×25 мм. Для регистрации амплитуды М-ответа применялись поверхностные отводящие электроды 13L01 фирмы Metronic площадью 15×25 мм [11].

Для оценки функционального состояния почек помимо лабораторных исследований были проведены расчетные методы определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и реабсорбции. При расчете СКФ использовали формулу Кокрофта — Гоулта, популярную в настоящее время у большинства врачей [12]:

$$y \text{ мужчин} – (140 – \text{возраст}) \cdot m : (72 \cdot P); \; y \text{ женщин} – (140 – \text{возраст}) \cdot m \cdot 0,85 : (72 \cdot P),$$

где m — масса тела, P — концентрация креатинина в плазме крови.

Коэффициент реабсорбции в почечных канальцах рассчитывался по формуле:

(СКФ — мин. диурез): СКФ · 100% [13].

Ультразвуковое обследование почек выполнено на аппарате Sonoline G-20 (Siemens) с использованием двух конвексных датчиков: 3–5 МГц, 2–4 МГц. Для оценки состояния почечной паренхимы рассчитывался лоханочно-паренхиматозный индекс (ЛПИ) [14].

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакетов прикладных программ (ППП) Statistics 7 и Statgraphics Plus for Windows.

Результаты. Данные, полученные при исследовании сердечно-сосудистой системы в различные сроки после заболевания, свидетельствовали о том, что у 51,6% лиц, переболевших дифтерией, имелась дисфункция сердечно-сосудистой системы. При этом пациенты жаловались на общую слабость (53,94%), тошноту (22,89%), сердцебиение (43,73%), чувство замирания (17,78%) и боли (21,57%) в области сердца, нарушение сердечного ритма (21,57%), головокружение (18,18%).

При осмотре выявлялась тахикардия у 12,39% лиц, брадикардия у 4,66%, глухость сердечных тонов у 45,38%, ослабление первого тона у 33,24%, наличие систолического шума на верхушке сердца у 20,26%, а также расширение границ сердца за счет увеличения размеров левого (37, 54%) и правого (1,46%) желудочков. Некоторые лица (4,96%) имели признаки сердечной недостаточности: отечность стоп (42,42%), кистей (16,18%), зябкость нижних конечностей (18,08%), одышку (38,63%), в том числе в 4,66% случаев в покое, нарушение гемодинамики в виде бледности кожных покровов (14,73%), периорбитального цианоза (6,85%), акроцианоза (4,81%), увеличения размеров печени (13%).

Электрокардиографическое исследование выявило экстрасистолию у 5,6% пациентов, нарушение ритма — у 37,9%, проводимости — у 26,8%.

Степень поражения миокарда оценивали по нарушению систолической и диастолической функций левого желудочка. При сравнении показателей разных периодов наблюдения было выявлено, что систолическая дисфункция отмечалась в 1-й группе наблюдения у 53,37%, во 2-й — у 50,34%, в 3-й — у 50,39% пациентов, то есть регрессия наступала только в 3% случаев. В зависимости от формы перенесенной дифтерии патология встречалась после локализованной дифтерии — в 29,73%, распространенной — в 47,27%, токсической — в 70,42% случаев. Диастолическая дисфункция развивалась реже и только у взрослых: в 1-й группе наблюдения у 25,6%, во 2-й — у 10,08%, в 3-й — у 7,75% пациентов. В зависимости от формы перенесенной дифтерии она встречалась после локализованной дифтерии в 0,87%, распространенной — в 4,1%, токсической — в 34,69% случаев.

Эхографическое исследование установило, что дисфункция миокарда левого желудочка формировалась в первые три года после выписки из стационара, пролонгировалась до 10-го года наблюдения и косвенно свидетельствовала о развитии склеротических изменений в миокарде.

Результаты биохимических исследований динамики кардиальных ферментов в катамнестическом периоде дифтерии оказались малоинформативными. Достоверно повышенным следует признать лишь уровень креатинфосфокиназы и миоглобина в сыворотке крови, что, по мнению Е.Н. Панковой с соавт. [15], может свидетельствовать в пользу деструкции миокардиоцитов.

На основании анализа всех полученных данных у 51,6% реконвалесцентов дифтерии в катамнезе был диагностирован постмиокардитический кардиосклероз, клинически характеризующийся развитием сердечной недостаточности, которая в 16,94% случаев сопровождалась аритмиями. Он формировался в первые три года после выписки из стационара и однозначно зависел от перенесенной формы дифтерии: после локализованной возникал в 31,3% случаев, распространенной — в 53,3%, токсической — в 70,3%. У лиц группы сравнения расстройства сердечной деятельности встречались в 19,83% случаев. С учетом этой популяционной группы на долю лиц с постдифтерийным кардиосклерозом приходилось 31,8% (51,6–19,83%), что практически соответствовало количеству лиц, имевших миокардит в остром периоде дифтерии, — 34,55% ($p>0,2$). Полученные статистические результаты позволили связать выявленную кардиальную патологию с перенесенной дифтерией и сделать вывод, что практически у всех больных миокардит впоследствии заканчивался миокардиосклерозом различной степени выраженности.

Анализ результатов изучения функции периферической нервной системы в катамнезе дифтерии указывал на наличие у части пациентов неврологической патологии. Об этом свидетельствовали жалобы обследуемых на боли (21,72%), онемение (55,69%), покалывание (46,65%), жжение (23,47%) и чувство зябкости (29,45%) в пальцах рук и ног, беспокойство (3,06%) и судороги в ногах (20,0%), снижение зрения (38,48%) и слуха (20,41%), лицевые боли (0,87%), асимметричность лица (17,2%) и поперхивание (31,78%). При осмотре выявлялись чувствительные расстройства в виде снижения болевой чувствительности по полиневритическому типу (21,16%) и глубокой чувствительности с нарушением мышечно-суставного чувства (18,22%) и снижением вибрационной чувствительности (52,62% — в ногах, 29,01% — в руках).

Двигательные нарушения проявлялись вялыми тетра- (20,1%) и парапарезами (30,3%) различной степени выраженности, что сопровождалось снижением силы в руках (29,2%) и ногах (30,3%), быстрой утомляемостью ног при физической нагрузке (13,6%) и трудностью ходьбы на пятках и носках (7,9%). В тяжелых случаях наступала частичная (7,1%) или полная (2,4%) обездвиженность конечностей. Параличи развивались в течение первого года после выписки из стационара и сохранялись в среднем 5,07±1,24 месяца. Впоследствии, у большинства пациентов, отмечалось лишь частичное восстановление движений в конечностях. В одном случае параличи наблюдались до 2,5 года, а в пяти — на протяжении всего периода наблюдения. Объективно двигательные нарушения характеризовались снижением мышечной силы рук (6,41%) и ног (10,93%) до 3–4 баллов, тонуса в руках (40,38%) и ногах (43,44%), атрофиями мышц в основном в дистальных отделах конечностей, чаще нижних (24,40%), чем верхних (7,66%). Депрессия глубоких рефлексов нарастала в каждой последующей группе: 47,87% — 56,74% — 64,18%. Сильнее страдали нижние конечности (56,1%), чем верхние (31,4%); сочетанное поражение рефлекторной сферы рук и ног установлено в 30,30% случаев. Одновременно поражались вегетативные волокна, о чем свидетельствовали ломкость ногтей (10,8%), ги-

перкератоз (14,3%) и гипергидроз (17,9%) кожи стоп и ладоней.

Выявленные нарушения свидетельствовали о развитии полинейропатии. В 51,31% случаев она проявлялась поражением краниальных нервов, в 54,52% — периферических. Наиболее тяжело протекала полинейропатия с одновременным поражением черепно-мозговых нервов и нервов конечностей. Ее динамика характеризовалась временным улучшением с 4-го по 6-й годы с последующим рецидивированием и выявлялась в 1-й группе у 17,8% обследуемых, во 2-й у 9,4%, в 3-й у 18,4%. Значительное страдание доставляло сочетанное поражение нервов верхних и нижних конечностей. Оно регистрировалось в 1-й группе у 24,6%, во 2-й у 20,2%, в 3-й у 24,4% лиц. Полинейропатия развивалась в основном у пациентов, перенесших распространенную и токсическую дифтерию. Мононейропатия была характерна больше для лиц, перенесших локализованную форму заболевания. Она встречалась в 1-й группе у 23,3%, во 2-й у 25,3%, в 3-й у 20,7% пациентов. Чаще всего поражались краниальные нервы (55,31%), несколько реже нервы нижних конечностей (48,3%), еще реже верхних (30,6%). По данным ЭНМГ, поражение периферических нервов носило в основном аксональный характер и характеризовалось снижением амплитуды мышечного ответа (до 4,41±0,27 м/мин при раздражении большеберцового нерва в дистальной точке) и удлинением терминальной латенции (до 4,59±0,12 при раздражении большеберцового нерва). Реже обнаруживалась аксонально-демиелинизирующая нейропатия, когда дополнительно регистрировалось снижение скорости проведения импульса. В большинстве случаев поражались дистальные участки нервов, однако у некоторого количества обследуемых выявлено страдание нерва по всей длине: в 1-й группе в 7%, во 2-й в 11,8%, в 3-й в 12,3% случаев.

Таким образом, полинейропатия в катамнезе дифтерии выявлена у 69,53% пациентов: после локализованной дифтерии — у 56,09% лиц; распространенной — у 66,08%; токсической — у 86,46%. У основной массы реконвалесцентов дифтерии (64,8% из 69,53%) патология периферической нервной системы формировалась в первые 3 года после выписки из стационара. В группе сравнения поражение НС было выявлено у 2% обследованных, то есть на долю постдифтерийных полинейропатий приходилось 67,42%, что почти в 2 раза превосходило количество нейропатий острого периода (34,11%). Наличие высоких показателей частоты полинейропатии у реконвалесцентов дифтерии позволило связать ее возникновение с перенесенной дифтерией.

В катамнестическом периоде было проведено исследование состояния мочевыделительной системы, и у части обследованных выявлено нарушение работы почек различной степени выраженности.

В 17,78% случаев выявлялась полиурия часто в сочетании с никтурией, в 5,54% олигурия; учащенное мочеиспускание отмечалось у 9,18%, болезненное у 5,1%, боли в пояснице у 53,35% пациентов. Отеки наблюдались у 57,43%. Наиболее часто они локализовались под глазами, реже на стопах и кистях. Указанные симптомы у всех больных (64,43%) протекали на фоне астении. Положительный симптом Пастернацкого определялся у 22% пациентов. Нарушение концентрационной функции канальцев проявлялось гипостенурией у 20,58% наблюдаемых, фильтрационной функции клубочков — протеинурией у 15,74% пациентов. Протеинурия не достигала 1 г/л и чаще встречалась у лиц, перенесших токсическую дифтерию.

О хронической почечной недостаточности свидетельствовало значимое ($p<0,05$) снижение показателей скорости клубочковой фильтрации (коэффициента Кокрофта — Гоулта) до 94,29±4,12мл/мин (контрольные показатели 114,58±2,34мл/мин) и канальцевой реабсорбции до 94,93±0,28% (контрольные показатели 98,60±0,12%). Нарушение функции почек отмечалось уже в первые три года катамнеза и сохранялось весь период наблюдения, презентируя хроническую почечную недостаточность, у 8,32% пациентов она достигала II степени.

Ультразвуковое исследование выявило уменьшение суммарного объема почек, повышение эхогенности паренхимы до I–II степени. Лоханочно-паренхиматозный индекс достоверно снижался по сравнению с показателями контрольной группы ($p<0,05$) уже в первые три года наблюдения, особенно это проявлялось у пациентов, перенесших токсическую дифтерию (1,06±0,04, контрольные показатели 1,79±0,09). Это косвенно свидетельствовало в пользу склеротических процессов в почках.

Обнаруженные изменения со стороны мочевыделительной системы в совокупности свидетельствовали о развитии у 43,29% пациентов хронического тубулоинтерстициального нефрита (ХТИН). Частота патологии нарастала в течение всего периода наблюдения и составляла: в 1-й группе 36,86%, во 2-й 43,78%, в 3-й 49,77%. Из представленных данных следует, что ХТИН формировался в основном в первые 3 года катамнеза (36,86% из 49,77%). Частота его выявления возрастала параллельно тяжести дифтерии в остром периоде и составляла: после перенесенной локализованной дифтерии 38,26%, после распространенной дифтерии 39,21%, после токсической дифтерии 52,40%. В группе сравнения частота нефротических поражений составила 8,62%, если удалить данный процент из частоты почечной патологии у лиц, перенесших дифтерию, то остается 34,67%. Данный показатель в 1,2 раза превышает показатель поражения почек в остром периоде (28,72%) и указывает на связь с перенесенной дифтерией.

Исследование уровня антитоксического иммунитета у лиц, перенесших дифтерию, позволило установить, что независимо от наличия или отсутствия прививки в катамнезе, с 4-го по 6-го год реконвалесценции у 46,8% пациентов имело место снижение или отсутствие защитного уровня антитоксина в крови, что может способствовать риску повторного заболевания. Это обусловливает необходимость проведения повторной диагностики титра антитоксина через 5 лет после заболевания с решением вопроса о последующей вакцинации. Своевременная ревакцинация позволит уменьшить серонегативную прослойку населения и снизить риск заболеваемости дифтерией.

Чем же была обусловлена такая обширная системно-органная патология у лиц, перенесших дифтерию? Безусловно, в первую очередь это воздействие токсина в остром периоде дифтерии. Предполагалось и участие аутоиммунного компонента в патогенезе возникновения катамнестических осложнений, поэтому лиц, перенесших дифтерию, обследовали на уровень аутоантител к всевозможным органам и системам. Результаты показали повышение у них тканевых аутоантител в 8–10 раз и более, что

не исключало возможности участия аутоиммунного компонента в патогенезе нарушения функции миокарда, периферических нервных волокон, почек, щитовидной и поджелудочной желез.

Учитывая полученные данные, мы решили исследовать состояние гормональной системы, которая, как известно, является регулятором адаптационного процесса в организме. Было решено сделать основную опору на показатели функции гипофизарно-надпочечниковой и гипофизарно-тиреоидной систем. В процессе исследования удалось систематизировать характер их изменений, связать их с клиническими проявлениями и выделить 5 вариантов процесса адаптации.

Первый вариант (гомеостатическая адаптация) характеризовался нормальными показателями гипофизарно-надпочечниковой и гипофизарно-тиреоидной систем. Он наблюдался у 41% пациентов, переболевших дифтерией, у них в процессе трехлетней адаптации полностью восстанавливалась кардиальная, неврологическая и почечная деятельность. Данный вариант чаще выявлялся у лиц после перенесенной локализованной дифтерии (53,37%), хотя встречался и после других форм заболевания (после распространенной у 17,36%, токсической — 15,33%).

Второй вариант (компенсированная дизадаптация) характеризовался повышением функции гипофиза при нормальной деятельности периферических эндокринных желез и встречался в 11% случаев: после перенесенной локализованной дифтерии — у 8%, распространенной — 10%, токсической — 13% пациентов. Он наблюдался у реконвалесцентов, имевших в катамнезе незначительные функциональные расстройства одной или двух исследуемых систем.

При третьем варианте (транзиторная субкомпенсированная дизадаптация) установлено повышение функции гипофизарно-тиреоидной системы и нормальное состояние гипофизарно-надпочечниковой. Этот вариант адаптации был выявлен у 13% пациентов с выраженным нарушением функции одновременно двух систем, чаще сердечно-сосудистой и периферической нервной. Данная адаптационная реакция была выявлена у реконвалесцентов локализованной дифтерии в 8%, распространенной — 14, токсической — 18% случаев.

Четвертый вариант адаптации (стойкая субкомпенсированная дизадаптация) характеризовался резким снижением функции как гипофизарно-надпочечниковой, так и гипофизарно-тиреоидной систем. Он диагностирован у 18% лиц, перенесших дифтерию: после локализованной формы — в 11%, распространенной — 20, токсической — 24% случаев. Этот вариант выявлялся у пациентов, имевших в катамнезе патологию либо всех исследуемых систем, либо двух из них, но с выраженной функциональной недостаточностью с явлениями декомпенсации.

Пятый вариант адаптационного процесса (декомпенсированная дизадаптация) характеризовался повышением функции гипофизарно-надпочечниковой системы. Он обнаружен у 17% лиц, в катамнезе которых на фоне резидуальных осложнений возникали какие-либо стрессорные ситуации: ОРЗ, ангины, травмы, операции или психо-эмоциональные нарушения. Данный вариант одинаково часто встречался у реконвалесцентов независимо от формы перенесенной дифтерии: после локализованной и распространенной у 17%, токсической — 15% пациентов.

Среди лиц, перенесших дифтерию, оказалось 36 человек (5%), у которых наступила дезадаптация (отсутствие адаптации) вследствие истощения резервных сил организма и летальный исход. Детей среди них не было. Более всего летальных исходов (63,9% (23 человека)) зарегистрировано в первые 3 года после распространенных (44,4%) и токсических (41,7%) форм заболевания. Чаще всего (55,6%) смерть наступала от сердечно-сосудистой патологии. Летальность у реконвалесцентов дифтерии превысила популяционные показатели в 3 раза.

Обсуждение. Патологический процесс, начавшийся в остром периоде дифтерии, не заканчивался исчезновением местных проявлений (дифтерийные пленки, отек), купированием осложнений дифтерии (миокардит, нефрит, нейропатия) и выпиской из стационара. В последеющие 3 года организм интенсивно боролся за восстановление своего изначального «доболезненного» статуса. К сожалению, у 5% лиц, переболевших дифтерией, наблюдалось запредельное истощение резервных сил или дезадаптация: развивались несовместимые с жизнью заболевания (онкология) или состояния (инфаркт, инсульт, острая сердечно-сосудистая недостаточность), которые заканчивались летальным исходом. Попытки восстановить гомеостаз увенчались успехом только у 41% жизнеспособных лиц, перенесших дифтерию. У остальных 59% пациентов в катамнезе инфекции формировались те или иные патологии, обусловленные осложнениями острого периода дифтерии: после перенесенного миокардита формировался миокардиосклероз, демиелинизирующие ПНП впоследствии сменялись аксональными, острый тубулоинтерстициальный нефрит переходил в хронический.

Если в острый период дифтерии преобладала кардиальная патология, то в катамнезе болезни наиболее страдала периферическая нервная система (69,53%), несколько менее сердечно-сосудистая (51,60%) и еще меньше мочевыделительная (43,29%).

Нарушение функции всех систем наблюдалось у 16% пациентов: после локализованной дифтерии — в 7%, распространенной — 16, токсической — 26% случаев. Изменение деятельности двух систем выявлено у 29% лиц. Дисфункция какой-либо одной системы выявлена у 33% реконвалесцентов.

Таким образом, можно констатировать, что чаще возникала дисфункция какой-либо одной системы, она наблюдалась в основном у лиц, перенесших локализованную дифтерию, при этом наиболее страдала сердечно-сосудистая система. Нарушение после дифтерии деятельности нескольких систем преобладало у лиц, перенесших токсическую дифтерию.

Органная патология сопровождалась нарушением функций основных регуляторов гомеостаза организма — иммунной и гормональной систем. Это проявлялось снижением или отсутствием антитоксического иммунитета, запуском аутоиммунного процесса, снижением активности центральных и вегетативных эндокринных желез. В зависимости от степени указанных нарушений адаптационный процесс протекал в различных вариантах. Удлиняли и тормозили процесс адаптации триггеры в виде ОРЗ, ангин, эмоциональных потрясений, других вирусных заболеваний.

Заключение. Наличие диз- и дезадаптации у лиц, перенесших дифтерию, диктует необходимость регуляции и коррекции периода адаптации. Для реа-

лизации этого предлагается использовать алгоритм диспансеризации (таблица).

Выводы:

1. В катамнезе дифтерии у 51,60% лиц выявляются кардиальные расстройства: после локализованной формы у 31,30%, распространенной — у 53,3%, токсической — у 69,87%. Патология характеризуется развитием постмиокардитического кардиосклероза, который проявляется аритмическим вариантом и сердечной недостаточностью. Максимально патологические изменения формируются в первые три года реконвалесценции.

2. После перенесенной дифтерийной инфекции у 69,53% пациентов выявляются нарушения функции периферической нервной системы: после локализованной формы у 56,09%, распространенной — у 66,08%, токсической — у 86,46% человек. Они проявляются полинейропатиями аксонального или аксонально-демиелинизирующего характера. Патология нервов формируется в течение первых 6 лет катамнеза.

3. В катамнезе дифтерии у переболевших в 43,29% случаев выявляются хронические тубуло-

Алгоритм диспансеризации лиц, перенесших дифтерию

Сроки наблюдения		Форма дифтерии		
		Локализованная	Распространенная	Токсическая
1-й месяц	Осмотр врачом	Инфекционист Кардиолог Нефролог Отоларинголог Невролог	Инфекционист Кардиолог Нефролог Отоларинголог Невролог	Инфекционист Кардиолог Нефролог Отоларинголог Невролог
	Обследования	ЭКГ, УЗИ сердца, КФК. ЭНМГ УЗИ почек, ОАМ Проба Зимницкого СКФ,% реабсорбции Инсулин, глюкоза крови Посев из зева на BL	ЭКГ, УЗИ сердца, КФК. ЭНМГ УЗИ почек, ОАМ Проба Зимницкого СКФ,% реабсорбции Инсулин, глюкоза крови Посев из зева на BL	ЭКГ, УЗИ сердца, КФК. ЭНМГ УЗИ почек, ОАМ Проба Зимницкого СКФ,% реабсорбции Инсулин, глюкоза крови Посев из зева на BL
2-й месяц	Осмотр врачом	Инфекционист	Инфекционист	Инфекционист
3-й месяц	Осмотр врачом	Инфекционист	Инфекционист	Инфекционист
6-й месяц	Осмотр врачом	Инфекционист Кардиолог Нефролог Невролог Окулист Сурдолог Эндокринолог	Инфекционист Кардиолог Нефролог Невролог Окулист Сурдолог Эндокринолог	Инфекционист Кардиолог Нефролог Невролог Окулист Сурдолог Эндокринолог
	Обследования	ЭКГ, УЗИ сердца, КФК. ЭНМГ УЗИ почек, ОАМ Проба Зимницкого СКФ,% реабсорбции УЗИ поджелудочной и щитовидной желез АКТГ, кортизол, ТТГ, T_3 Инсулин, глюкоза крови РПГА с дифтерийным диагностикумом РПГА с противоорганными эритроцитарными диагностикумами	ЭКГ, УЗИ сердца, КФК. ЭНМГ УЗИ почек, ОАМ Проба Зимницкого СКФ,% реабсорбции УЗИ поджелудочной и щитовидной желез АКТГ, кортизол, ТТГ, T_3 Инсулин,глюкоза крови РПГА с дифтерийным диагностикумом РПГАс противоорганными эритроцитарными диагностикумами	ЭКГ,УЗИ сердца, КФК. ЭНМГ УЗИ почек, ОАМ Проба Зимницкого СКФ,% реабсорбции УЗИ поджелудочно и щитовидной желез АКТГ, кортизол, ТТГ, T_3 Инсулин,глюкоза крови РПГА с дифтерийным диагностикумом РПГАс противоорганными эритроцитарными диагностикумами
9-й месяц	Осмотр врачом	Инфекционист	Инфекционист	Инфекционист
1-й год	Осмотр врачом	Инфекционист Кардиолог Нефролог Невролог Окулист Сурдолог Эндокринолог	Инфекционист Кардиолог Нефролог Невролог Окулист Сурдолог Эндокринолог	Инфекционист Кардиолог Нефролог Невролог Окулист Сурдолог Эндокринолог
	Обследования	ЭКГ, УЗИ сердца, КФК. ЭНМГ УЗИ почек, ОАМ Проба Зимницкого СКФ,% реабсорбции УЗИ поджелудочной и щитовидной желез АКТГ, кортизол, ТТГ, T_3 Инсулин, глюкоза крови РПГАс противоорганными эритроцитарными диагностикумами	ЭКГ, УЗИ сердца, КФК. ЭНМГ УЗИ почек, ОАМ Проба Зимницкого СКФ,% реабсорбции УЗИ поджелудочной и щитовидной желез АКТГ, кортизол, ТТГ, T_3 Инсулин, глюкоза крови РПГАс противоорганными эритроцитарными диагностикумами	ЭКГ, УЗИ сердца, КФК ЭНМГ УЗИ почек, ОАМ Проба Зимницкого СКФ,% реабсорбции УЗИ поджелудочной и щитовидной желез АКТГ,кортизол, ТТГ, T_3 Инсулин,глюкоза крови РПГАс противоорганными эритроцитарными диагностикумами

Окончание табл.

Сроки наблюдения		Форма дифтерии		
		Локализованная	Распространенная	Токсическая
1,5 года	Осмотр врачом	Инфекционист	Инфекционист	Инфекционист
2 года	Осмотр врачом	Инфекционист Кардиолог Нефролог Невролог Окулист Сурдолог Эндокринолог	Инфекционист Кардиолог Нефролог Невролог Окулист Сурдолог Эндокринолог	Инфекционист Кардиолог Нефролог Невролог Окулист Сурдолог Эндокринолог
	Обследования	ЭКГ, УЗИ сердца, КФК. ЭНМГ УЗИ почек, ОАМ Проба Зимницкого СКФ,% реабсорбции УЗИ поджелудочной и щитовидной желез АКТГ, кортизол, ТТГ, T_3 Инсулин, глюкоза крови РПГАс противоорганными эритроцитарными диагностикумами	ЭКГ, УЗИ сердца, КФК. ЭНМГ УЗИ почек, ОАМ Проба Зимницкого СКФ,% реабсорбции УЗИ поджелудочной и щитовидной желез АКТГ, кортизол, ТТГ, T_3 Инсулин, глюкоза крови РПГАс противоорганными эритроцитарными диагностикумами	ЭКГ, УЗИ сердца, КФК ЭНМГ УЗИ почек, ОАМ Проба Зимницкого СКФ,% реабсорбции УЗИ поджелудочной и щитовидной желез АКТГ,кортизол, ТТГ, T_3 Инсулин,глюкоза крови РПГАс противоорганными эритроцитарными диагностикумами
2,5 года	Осмотр врачом	Инфекционист	Инфекционист	Инфекционист
3 года	Осмотр врачом	Инфекционист Кардиолог Нефролог Невролог Окулист Сурдолог Эндокринолог	Инфекционист Кардиолог Нефролог Невролог Окулист Сурдолог Эндокринолог	Инфекционист Кардиолог Нефролог Невролог Окулист Сурдолог Эндокринолог
	Обследования	ЭКГ, УЗИ сердца, КФК. ЭНМГ УЗИ почек, ОАМ Проба Зимницкого СКФ,% реабсорбции УЗИ поджелудочной и щитовидной желез АКТГ, кортизол, ТТГ, T_3 Инсулин, глюкоза крови РПГАс противоорганными эритроцитарными диагностикумами	ЭКГ, УЗИ сердца, КФК. ЭНМГ УЗИ почек, ОАМ Проба Зимницкого СКФ,% реабсорбции УЗИ поджелудочной и щитовидной желез АКТГ, кортизол, ТТГ, T_3 Инсулин, глюкоза крови РПГАс противоорганными эритроцитарными диагностикумами	ЭКГ, УЗИ сердца, КФК ЭНМГ УЗИ почек, ОАМ Проба Зимницкого СКФ,% реабсорбции УЗИ поджелудочной и щитовидной желез АКТГ,кортизол, ТТГ, T_3 Инсулин,глюкоза крови РПГАс противоорганными эритроцитарными диагностикумами
5 лет	РПГА с дифтерийным диагностикумом			

интерстициальные нефриты: после локализованной формы — у 38,26%, распространенной — у 39,21%, токсической — у 52,40% лиц. Они формируются в течение 3 лет после распространенной дифтерии и 6 лет после локализованной и токсической.

4. Катамнез лиц, перенесших дифтерию, протекает в виде пяти адаптационных вариантов. Первый характеризуется нормальными показателями гипофизарно-надпочечниковой и гипофизарно-тиреоидной систем и выявляется в 41% случаев. Второй вариант характеризуется повышением функции гипофиза при нормальной деятельности периферических эндокринных желез и встречается в 11% случаев. Третий вариант адаптации протекает с повышением функции гипофизарно-тиреоидной системы и нормальном состоянием гипофизарно-надпочечниковой у 13% пациентов. Четвертый вариант адаптации характеризуется снижением функции как гипофизарно-надпочечниковой, так и гипофизарно-тиреоидной систем и выявляется у 18% лиц, перенесших дифтерию. Пятый вариант адаптационного процесса характеризуется повышением функции гипофизарно-надпочечниковой системы у 17% реконвалесцентов дифтерии.

5. У 46,77% лиц, перенесших дифтерию, через 5 лет отмечается снижение или отсутствие защитных титров антитоксических антител, что требует их повторного определения через 5 лет для решения вопроса о дальнейшей иммунизации. У реконвалесцентов дифтерии в катамнестическом периоде наблюдается повышение тканевых аутоантител в 8–10 раз и более, что не исключает возможности участия аутоиммунного процесса в патогенезе нарушения функции миокарда, периферических нервных волокон, почек, щитовидной и поджелудочной желез.

6. В течение пяти лет катамнестического периода летальные исходы наступают у 5% лиц, что намного превосходит летальность в популяции (1,63%) и свидетельствует о необходимости проведения своевременной диспансеризации.

7. Выявленные при катамнестическом обследовании лиц, переболевших дифтерией, сроки и характер отдаленных осложнений позволяют установить длительность наблюдения за ними после выписки из стационара (5 лет) и использовать адекватный алгоритм диспансеризации.

Конфликт интересов. Коммерческой заинтересованности отдельных физических или юридических лиц в результатах работы нет. Описание объектов

патентного или другого вида прав (кроме авторского) отсутствует.

Библиографический список

1. Гинсбург Е.А. Клиническое и электромиографическое изучение дифтерийной полиневропатии: дис. … канд. мед. наук. М., 2000. 96 с.

2. Денисенко А.В. Функциональное состояние миокарда у реконвалесцентов дифтерии: дис. … канд. мед. наук. М., 2001. 130 с.

3. Лукушкина Е.Ф. Вобко Б.П., Колбасова Е.В. Дифтерийные кардиты у детей: диагностические и прогностические аспекты // Нижегородский медицинский журнал. 2001. № 2. С. 4–8.

4. Филиппов П.Г. Поражение сердечно-сосудистой системы при некоторых инфекционных болезнях: дис. … д-ра мед. наук. М., 2001. 485 с.

5. Зрячкин Н.И. Дифтерия: клинико-эпидемиологические особенности современного течения, патогенез и обоснование рациональной гормонотерапии: дис. … д-ра мед. наук. Саратов, 2000. 318 с.

6. Харченко Г.А., Ибрагимова Н.Ф., Чанпалова Л.С. Токсические формы дифтерии у привитых детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1995. № 6.

7. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр) // ВОЗ, Женева. 1995.

8. Шанина Л.Н. Аутоиммунитет при чумном и холерном вакцинальном и инфекционном процессах и методы их коррекции: автореф. дис. … д-ра мед. наук. Саратов, 1985. 20 с.

9. Гехт Б.М. Теоретическая и клиническая электромиография. Л.: Наука, 1990. 324 с.

10. Николаев С. Г., Банникова И.Б.. Электромиографическое исследование в клинической практике: методики, анализ, применение. Иваново, 1998. 120 с.

11. Бадалян Л.О. Клиническая электронейромиография. М.: Медицина, 1986. 368 с.

12. Нефрология / под ред. Е.М. Шилова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 689 с.

13. Педиатрия / под ред. Н.П. Шабалова. СПб.: СпецЛит, 2002. 895 с.

14. Петров Д.А. Ультразвуковые признаки острого пиелонефрита. М., 1999. С. 126.

15. Панкова Е.Н., Панова И.В., Ячменников Н.Н. О чем говорят анализы? Ростов-н/Д: Феникс, 2008. 252 с.

Translit

1. Ginsburg E.A. Klinicheskoe i jelektromiograficheskoe izuchenie difterijnoj polinevropatii: dis. … kand. med. nauk. M., 2000. 96 s.

2. Denisenko A.V. Funkcional»noe sostojanie miokarda u rekonvalescentov difterii: dis. … kand. med. nauk. M., 2001. 130 s.

3. Lukushkina E.F. Vobko B.P., Kolbasova E.V. Difterijnye kardity u detej: diagnosticheskie i prognosticheskie aspekty // Nizhegorodskij medicinskij zhurnal. 2001. № 2. S. 4–8.

4. Filippov P. G. Porazhenie serdechno-sosudistoj sistemy pri nekotoryh infekcionnyh boleznjah: dis. … d-ra med. nauk. M., 2001. 485 s.

5. Zrjachkin N.I. Difterija: kliniko-jepidemiologicheskie osobennosti sovremennogo techenija, patogenez i obosnovanie racional»noj gormonoterapii: dis. … d-ra med. nauk. Saratov, 2000. 318 s.

6. Harchenko G.A., Ibragimova N.F., Chanpalova L.S. Toksicheskie formy difterii u privityh detej // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 1995. № 6.

7. Mezhdunarodnaja statisticheskaja klassifikacija boleznej i problem, svjazannyh so zdorov»em (10-j peresmotr) // VOZ, Zheneva. 1995.

8. Shanina L.N. Autoimmunitet pri chumnom i holernom vakcinal»nom i infekcionnom processah i metody ih korrekcii: avtoref. dis. … d-ra med. nauk. Saratov, 1985. 20 s.

9. Geht B.M. Teoreticheskaja i klinicheskaja jelektromiografija. L.: Nauka, 1990. 324 s.

10. Nikolaev S. G., Bannikova I.B.. Jelektromiograficheskoe issledovanie v klinicheskoj praktike: metodiki, analiz, primenenie. Ivanovo, 1998. 120 s.

11. Badaljan L.O. Klinicheskaja jelektronejromiografija. M.: Medicina, 1986. 368 s.

12. Nefrologija / pod red. E.M. Shilova. M.: GJeOTAR-Media, 2008. 689 s.

13. Pediatrija / pod red. N.P. Shabalova. SPb.: SpecLit, 2002. 895 s.

14. Petrov D.A. Ul»trazvukovye priznaki ostrogo pielonefrita. M., 1999. S. 126.

15. Pankova E.N., Panova I.V., Jachmennikov N.N. O chem govorjat analizy? Rostov-n/D: Feniks, 2008. 252 s.

УДК 616–022–053.2–618.3–615.281.8 Оригинальная статья

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРИППА В ПОСТПАНДЕМИЧЕСКИЙ ПЕРИОД

В.В. Малеев *— Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, заместитель директора, академик РАМН, профессор, доктор медицинских наук;* ***Е.В. Михайлова*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, профессор, доктор медицинских наук;* ***Т.К. Чудакова*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры детских инфекционных болезней, кандидат медицинских наук;* ***А.В. Романовская*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, кандидат медицинских наук;* ***А.Н. Данилов*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры эпидемиологии, кандидат медицинских наук;* ***Г.И. Хрипунова*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, профессор, доктор медицинских наук;* ***Н.А. Дубовицкая*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, аспирант кафедры детских инфекционных болезней.*

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF INFLUENZA IN POST-PANDEMIC PERIOD

V.V. Maleev *— Central Scientific Research Institute of Epidemiology, RAMS Academician, Professor, Doctor of Medical Science;* ***E.V. Mikhailova*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Children Infectious Diseases, Professor, Doctor of Medical Science;* ***T.K. Chudakova*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Children Infectious Diseases, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;* ***A.V. Romanovskaya*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Obstetrics and Gynecology of Pediatric Faculty, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;* ***A.N. Danilov*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Epidemiology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;* ***G.I. Khripunova*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Obstetrics and Gynecology of Pediatric Faculty, Professor, Doctor of Medical Science;* ***N.A. Dubovitskaya*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Children Infectious Diseases, Post-graduate.*

Дата поступления — 20.05.2013 г. Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Малеев В.В., Михайлова Е.В., Чудакова Т.К., Романовская А.В., Данилов А.Н., Хрипунова Г.И., Дубовицкая Н.А. **Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа в постпандемический период // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 186–192.**

Цель: анализ клинико-эпидемиологической характеристики гриппа в постпандемических сезонах 2010/11/12/13 гг. *Материал и методы.* Осуществлен анализ заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями и гриппом по Саратовской области с 2009 по 2013 г. Проведено клинико-лабораторное обследование 252 пациентов с диагнозом «Грипп»: 152 беременных женщин в разные сроки беременности в возрасте от 18 лет до 41 года и ста детей в возрасте от 5 месяцев до 14 лет. В ходе работы делалась оценка эпидемиологической картины и клинического течения гриппа, а также эффективности проведенной противовирусной терапии. *Результаты.* В постпандемический период 2010–2013 гг. одновременно циркулировали вирусы гриппа A (H1N1/09) pd, гриппа A (H3N2) и гриппа B. В большинстве случаев у взрослых и детей грипп протекал в среднетяжелой форме. Все тяжелые формы гриппа были вызваны гриппом А с развитием вирусно-бактериальных пневмоний, дыхательной недостаточности и нейротоксического синдрома. Поздняя госпитализация и отсутствие противовирусной терапии на догоспитальном этапе являлись факторами повышенного риска развития тяжелых и осложненных форм. *Заключение.* Раннее начало этиотропной противовирусной терапии является одним из главных факторов, обеспечивающих эффективность терапии гриппа и снижение риска осложнений.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, грипп, дети, беременные, противовирусная терапия.

Maleev V.V., Mikhailova E.V., Chudakova T.K., Romanovskaya A.V., Danilov A.N., Khripunova G.I., Dubovitskaya N.A. **Clinical and epidemiological characteristics of influenza in post-pandemic period // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 186–192.**

Objective: To analyze the clinical and epidemiological characteristics in the post-pandemic influenza seasons in 2010/11/12/13 years. *Material and methods*: The analysis of the incidence of acute respiratory viral infections and flu in the Saratov region from 2009 to 2013. A clinical and laboratory examination of 252 patients with a diagnosis of «flu»: 152 pregnant women at different stages of pregnancy at the age of 18 years to 41 years and 100 children aged from 5 months to 14 years. The work was carried out to assess the epidemiological pattern and clinical course of influenza, and the effective operation of antiviral therapy. *Results*: In the post-pandemic period 2010–2013 simultaneously circulating influenza A viruses (N1N1/09) pd, influenza A (H3N2) and influenza B. In most cases, influenza in adults and children is of moderate form. All serious forms of influenza have been caused by influenza A with the development of viral-bacterial pneumonia, respiratory failure and neurotoxic syndrome. Late hospitalization and absence of antiviral therapy in the prehospital are at risk of severe and complicated forms. *Conclusion*: Early initiation of antiviral therapy is one of the main factors for the effectiveness of treatment and reduce the risk of influenza complications.

Key words: acute respiratory viral infection, flu, children, pregnant women, antiviral therapy.

Введение. Заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) и гриппом ежегодно составляет до 90% в общей сумме инфекционных и паразитарных заболеваний. Острые респираторные инфекции являются одной из основных причин госпитализаций детей, составляя при этом до 7% от всех причин смерти детей в стационарах. Наиболее тяжелой среди них по клиническим проявлениям, частоте осложнений и неблагоприятным исходам болезни является грипп [1–3].

Известно, что ежегодные эпидемии гриппа приводят к росту госпитализации и увеличению смертности, что происходит в основном за счет пациентов из групп риска — детей до 5 лет, беременных женщин, лиц старше 65 лет и пациентов с сопутствующими заболеваниями [2, 3]. В связи с этим совершенствование технологий лечения и профилактики гриппа становится одной из самых актуальных медицинских и социально-экономических задач.

Многочисленные источники посвящены клинико-эпидемиологическому исследованию течения пандемического гриппа A (H1N1/09) pd, и практически отсутствуют публикации, относящиеся к сезонам 2010/11/12/13 гг., последовавшим за пандемическим [1].

*Цель работы***:** провести анализ клинико-эпидемиологической характеристики ОРВИ и гриппа в постпандемических сезонах 2010/11/12/13 гг.

Материал и методы. Проведен анализ заболеваемости ОРВИ и гриппом в Саратовской области по данным Государственного доклада «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Саратовской области» за период с 2009 по 2012 г. и историй болезней пациентов, госпитализированных с гриппом в лечебные учреждения города Саратова с января 2010 г. по март 2013 г.

В ходе работы осуществлялась оценка клинического течения гриппа, а также эффективности противовирусной терапии, примененной к больным, госпитализированным в МУЗ «10-я городская клиническая больница» и в МУЗ «5-я детская инфекционная больница» г. Саратова. Всего обследованы 252 пациента с диагнозом «Грипп». Проведено клинико-лабораторное наблюдение 152 беременных женщин в разные сроки беременности в возрасте от 18 лет до 41 года и ста детей в возрасте от 5 месяцев до 14 лет.

Лабораторная верификация проведена всем больным методами иммунохроматографии и ПЦР мазка из носа. Изучали общеклинические лабораторные показатели и показатели эндогенной интоксикации: лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), рассчитанный по формуле Я.Я. Кальф-Калифа, и гематологической показатель интоксикации (ГПИ) [4]. Всем больным проводили пульсоксиметрию при поступлении и по показаниям в динамике.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере при использовании пакета электронных таблиц Microsoft Excel 7.0 и графического редактора Microsoft Graf 5.0. Определяли средние значения, стандартную ошибку, стандартное отклонение, максимальное и минимальное значения, доверительный интервал, двухвыборочный t-тест Стьюдента.

Результаты. В постпандемических сезонах 2010/11/12 гг. на территории Саратовской области отмечено снижение заболеваемости ОРВИ на 25–30% по сравнению с 2009 г. с наибольшим показателем заболеваемости в 2011 г. За 2011 г. наблюдалось увеличение заболеваемости ОРВИ на 19,7% по сравнению с 2010 г.: выявлено 514546 случаев заболева-

Ответственный автор — Михайлова Елена Владимировна
Адрес: 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112.
Тел.: 8-8452-66-97-71
E-mail: evm808@mail.ru

Таблица 1

Заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями населения Саратовской области в 2009–2012 гг.

Показатели	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
Заболеваемость ОРВИ по Саратовской области	579547	431307	514546	404369
Заболеваемость ОРВИ на 100000 населения Саратовской области	22429,9	16763,7	20063,1	16051,9
Заболеваемость ОРВИ на 100000 населения по РФ	23430,6	19892,2	21654,4	19896,3
Заболеваемость ОРВИ среди детей до 17 лет в Саратовской области	349296	295579	352151	31442
Заболеваемость ОРВИ у детей до 17 лет в Саратовской области на 100000 детского населения	99703,7	83913,4	89209,5	72534,4
Заболеваемость ОРВИ у детей до 17 лет в РФ на 100000 детского населения	96534,3	88534,9	83116,3	78658,9

Таблица 2

Заболеваемость гриппом населения Саратовской области в 2009–2012 гг.

Показатели	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
Заболеваемость гриппом по Саратовской области	1613	153	1260	138
Заболеваемость гриппом на 100000 населения по Саратовской области	62,4	5,95	49,13	5,48
Заболеваемость гриппом на 100000 населения по РФ	416,8	19,28	217,6	17,25
Заболеваемость гриппом у детей до 17 лет по Саратовской области	554	97	668	99
Заболеваемость гриппом у детей до 17 лет по Саратовской области на 100000 детского населения	158,1	27,54	189,11	22,84
Заболеваемость гриппом у детей до 17 лет по РФ на 100000 детского населения	1144,7	41,9	509,3	49,49

ния ОРВИ с относительным показателем 20063,1 на 100000 населения (табл. 1).

За 2012 г. по Саратовской области зарегистрировано снижение показателя заболеваемости ОРВИ на 19,9% по сравнению с 2011 г. до 404369 случаев заболевания ОРВИ с относительным показателем 16051,9 на 100000 населения, что ниже на 19,3% среднероссийского показателя (см. табл. 1).

До 77,8% от всех случаев ОРВИ в Саратовской области составили дети до 17 лет (см. табл. 1).

За I квартал 2013 г. в Саратовской области отмечено увеличение заболеваемости ОРВИ в 6,7 раза среди детей до 17 лет: зарегистрировано 209845 случаев ОРВИ у детей, с относительным показателем 48388,9 на 100000 детского населения.

В постпандемический период в 2010 г. на территории Саратовской области отмечено снижение заболеваемости гриппом в 10,5 раза по сравнению с 2009 г. и повышение показателя заболеваемости в 2011 г. Наибольшее число заболевших зарегистрировано в первые три месяца эпидемического сезона 2011 г. (табл. 2)

За 2012 г. по Саратовской области зарегистрировано снижение заболеваемости гриппом в 8,9 раза по сравнению с 2011 г. (с относительным показателем 5,48 на 100000 населения), что в 3,1 раза меньше, чем в Российской Федерации (относительный показатель заболеваемости 17,25 на 100000 населения) (см. табл. 2).

В 2012 г. грипп регистрировали в 8 районах Саратовской области из 40 (в 2011 г. — в 26 районах). Наибольшая заболеваемость гриппом в 2012 г. была выявлена среди детского населения. Среди больных гриппом удельный вес детей составил 71,7%.

В постпандемический период 2010/11/12 гг. на территории Саратовской области произошла смена циркулирующих штаммов вирусов гриппа. Так, в сентябре — декабре 2009 г. в структуре заболевших ОРВИ преобладали вирусы гриппа A (H1N1/09) pd (97,3% случаев), в единичных случаях выделяли вирусы гриппа A (H3N2) (0,7%) и гриппа B (0,4%). В январе — апреле 2009 г. превалировали вирусы гриппа A (H3N2) (60,4%) и грипп A (не субтипированный) (22,4%), значительно реже выделяли вирусы гриппа A (H1N1/09) pd (10,5%) и B (6,7%). Среди возбудителей ОРВИ также были идентифицированы вирусы парагриппа (3,4%), аденовирусы (0,7%), респираторно-синтициальные вирусы (0,9%).

В 2010 г. в структуре заболевших гриппом преобладали вирусы гриппа B (42,1%) и A (H3N2) (28,9%), грипп A (H1N1/09) pd составил 21,9% случаев, грипп A (H1N1) сезонный — 7%.

Среди возбудителей ОРВИ в 2010 г. было идентифицировано вирусов парагриппа 37,5%, аденовирусов 7,5%, респираторно-синтициальных вирусов 9,5%.

В 2011 г. в структуре больных гриппом преобладали вирусы A (H1N1/09) pd (25,2%) и B (23,1%), грипп A (H3N2) составил 4,4% случаев, грипп A (H1N1) 2,8%. Среди возбудителей ОРВИ также выделяли вирусы парагриппа (31,6%), аденовирусы (3,6%), респираторно-синтициальные вирусы (10,2%).

В 2012 г. у больных гриппом идентифицировано 138 вирусов, в структуре возбудителей вирусы гриппа А (H3N2) составили 11,6%: грипп В 6,2%, грипп А (H1N1/09) pd 6,2%, грипп А (H1N1) 0,4%. Среди возбудителей ОРВИ преобладали вирусы парагриппа (68%), аденовирусы выделены в 6,5% случаев, респираторно-синтициальные вирусы в 1,1%.

За 1 квартал 2013 г. зарегистрировано увеличение показателя заболеваемости гриппом в 4,9 раза среди детей до 17 лет. Зарегистрировано 685 случаев гриппа у детей, с относительным показателем 107,7 на 100000 детского населения. Преобладал грипп А (90% случаев): грипп А не субтипированный выделен в 66% случаев, грипп А (H1N1/09) pd в 24%, грипп В в 10%.

Госпитализацию больных ОРВИ и гриппом старше 17 лет в г. Саратове проводит МУЗ «10-я городская клиническая больница». За период с января 2010 г. по апрель 2013 г. на стационарном лечении в МУЗ «10-я городская клиническая больница» г. Саратова находились 2978 больных ОРВИ. У 570 (19,1%) пациентов вирусологически был подтвержден грипп. В большинстве случаев, у 350 (61,4%) больных, преобладал грипп В, с меньшей частотой встречались грипп А (H1N1/09) pd — у 148 (26%) больных и грипп А (H3N2) — у 72 (12,6%). В 2013 г. превалировал грипп А (H1N1/09) pd, идентифицированный в 70 (40%) случаях.

Среди взрослых больных, госпитализированных в стационар, чаще оказывались женщины, а также лица, относящиеся к группам повышенного риска заболеваемости гриппом: беременные, пациенты с избыточной массой тела (73%) и имеющие соматические хронические заболевания (47,4%). На догоспитальном этапе менее 20% больных получали противовирусную терапию, и большая часть пациентов (59,2%) была госпитализирована позднее 48 часов от начала заболевания.

Под нашим наблюдением находились 152 беременные женщины с гриппом, госпитализированные в МУЗ «10-я городская клиническая больница» г. Саратова с 2010 по 2013 г. У обследованных больных преобладал грипп А (H1N1/09) pd — в 72 (47,4%) случаях. Грипп А (H3N2) идентифицирован в 35 (23%) случаях, грипп В — в 45 (29,6%). Средний возраст беременных женщин составил 25,8±1 год.

Из обследованных женщин первобеременные составили 65 (42,8%) больных, повторнобеременные — 87 (57,2%). Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез был выявлен в 81 (53,3%) случае, угроза прерывания беременности — в 41 (27%), сопутствующая патология (метаболический синдром) — в 111 (73%).

Среди беременных, перенесших грипп, 66 женщин находились на 13–24-й неделях беременности (II триместр), 59 женщин — на 25–40-й неделях беременности (III триместр), на сроке до 12 недель (I триместр) — 27 беременных.

Грипп у беременных протекал чаще в легкой форме — в 48 (31,6%) случаях, в среднетяжелой форме — в 84 (55,3%), в тяжелой форме — в 20 (13,2%). Все тяжелые формы гриппа были вызваны гриппом А (H1N1/09) pd. Симптомы интоксикации в виде вялости и слабости наблюдали в 98,5 и 88,1% случаев, бледность кожных покровов в 31,3%, снижение аппетита и головную боль в 20,9%, боль в глазных яблоках в 14,9%.

Субфебрильная температура зарегистрирована в 31,3% случае, фебрильная в 40,3%, гектическая в 23,9%.

При гриппе у беременных поражение верхних дыхательных путей проявлялось преимущественно синдромами ринита в 44 (65,7%) случаях и фарингита — в 57 (85,1%), тонзиллит наблюдали у 1 (1,5%) беременной. Поражение нижних дыхательных путей проявлялось ларингитом у 1 (1,5%) беременной, трахеитом у 6 (9%), преобладали синдромы бронхита у 43 (64,2%) и пневмонии у 39 (58,2%) беременных.

Для пневмонии было характерно развитие дыхательной недостаточности I–II степени на 4–5-й дни болезни. Геморрагический синдром у больных не был выявлен.

При лабораторно-инструментальном обследовании у беременных женщин, больных гриппом, в общем анализе крови выявлены умеренный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ, в биохимическом анализе крови — гипопротеинемия (снижение общего белка и альбуминов).

При тяжелых формах пневмонии было характерно развитие дыхательной недостаточности 2-й ст. и снижение сатурации кислорода по данным пульсоксиметрии 80%. При рентгенологическом обследовании органов грудной полости чаще наблюдали полисегментарную пневмонию.

За период с 2010 по 2013 г. в Саратовской области случаев летального исхода у беременных женщин с гриппом не отмечено.

На догоспитальном этапе больные с полисегментарной пневмонией не получали противовирусную терапию и были госпитализированы позднее 48 часов от начала заболевания.

В стационаре всем больным гриппом была проведена комплексная терапия: противовирусная (тамифлю, арбидол, виферон, циклоферон), муколитическая (амбробене), при осложненном течении — антибактериальная (цефтриаксон, клацид, азитромицин), при тяжелой пневмонии — гормонотерапия (дексаметазон), оксигенотерапия — по данным пульсоксиметрии. Благоприятный исход заболевания у беременных наблюдали в 100% случаев.

В постандемичный период по сравнению с пандемичными годами процент назначения больным гриппом этиотропной противовирусной терапии стал значительно выше. Все больные со среднетяжелой формой гриппа и ОРВИ получали с 1-го дня поступления с противовирусной целью ингаверин или арбидол, а в случаях тяжелого течения — тамифлю. всем беременным, больным гриппом, в стационаре назначали противовирусную терапию (тамифлю) и при развитии бактериальных осложнений — антибактериальную терапию (цефтриаксон, клацид, азитромицин).

раннее начало этиотропной терапии гриппа (арбидол, тамифлю, ингаверин) сводило к минимуму риск развития осложнений и показало эффективность лечения.

Проведено клинико-лабораторное наблюдение за ста детьми в возрасте от 5 месяцев до 14 лет, больными гриппом, госпитализированными в МУЗ «5-я детская инфекционная больница» г. Саратова в постпандемический период с января по март 2013 г.

Отбор больных в исследовании осуществлялся методом случайной выборки. Мальчиков было 59 (59%), девочек 41 (41%).

Таблица 3

Клиническая характеристика больных гриппом детей

Клинические симптомы	Среднетяжелая форма (n=85)	Тяжелая форма (n=15)
Повышение температуры: до 38,0 С	3 (3,5%)	-
38,1–39,0 С	57 (67,1%)	6 (40%)
39,1–40,0 С	25 (29,4%)	9 (60%)
Судороги	-	6 (40%)
Гемодинамические нарушения	60 (70,6%)	15 (100%)
Геморрагический синдром	2 (2,3%)	-
Головная боль	81 (95,3%)	15 (100%)
Боль в глазных яблоках	67 (78,8%)	5 (33,3%)
Миалгия	67 (78,8%)	13 (86,7%)
Рвота	9 (10,6%)	4 (26,7%)
Кашель	85 (100%)	15 (100%)

65 (65%) больных гриппом были дети в возрасте от 1 года до 6 лет: в возрасте от 5 до 12 месяцев — 5 (5%) больных, от 1 года до 3 лет — 38 (38%), от 4 до 6 лет — 27 (27%) и от 7 до 12 лет — 30 (30%). Часто болеющие дети составили 34% больных гриппом. Анемия диагностирована у 13% детей, паратрофия у 1%. Отягощенный аллергологический анамнез выявлен у 40% обследованных детей. У 52% детей преморбидный фон не был отягощен.

Этиологический диагноз был расшифрован у всех обследованных детей методами иммунохроматографии мазка из носа и ПЦР: грипп А диагностирован в 90 (90%) случаев (грипп А (H1N1/09) pd — у 24 больных, грипп А не субтипированный — у 66), грипп В — у 10 (10%).

В большинстве случаев у детей грипп протекал в среднетяжелой форме в 85 (85%) случаях, в 15 (15%) случаях была зарегистрирована тяжелая форма.

Все тяжелые формы гриппа были вызваны вирусом гриппа А: в 6 случаях при развитии нейротоксического синдрома (грипп А (H1N1/09) pd — у 1 больного, грипп А не субтипированный — у 5 больных), в 8 случаях при осложнении гриппа внебольничной вирусно-бактериальной полисегментарной пневмонией (грипп А (H1N1/09) pd — у 2 больных и грипп А не субтипированный — у 6 больных) и долевой пневмонией в 1 случае (А (H1N1/09) pd).

71% больных гриппом детей госпитализированы в стационар в первые двое суток заболевания. Катаральные симптомы поражения верхних дыхательных путей при поступлении были выявлены у всех больных: преобладали синдромы ринофарингита в 89% случаях, фарингит — в 11%, ларингит — 2%. Трахеит наблюдали у 65% пациентов.

У 54 (54%) детей выявлено поражение нижних дыхательных путей: бронхит у 43 (43%), пневмония у 11 (11%). В большинстве случаев поражение нижних дыхательных путей было диагностировано в первые трое суток заболевания и расценено как вирусное.

Тяжелые формы гриппа у детей были установлены при развитии нейротоксического синдрома (НС) в 6 (6%) случаях или осложнении вирусно-бактериальной этиологии в виде полисегментарной — в 8 (8%) случаях или долевой пневмонии — в 1 (1%).

В клинической картине у детей, больных с тяжелыми и среднетяжелыми формами гриппа, были характерны острое начало заболевания, фебрильная лихорадка, вялость, головная боль, сухой кашель и гемодинамические нарушения.

Основными клиническими симптомами тяжелой формы гриппа у детей были: острое начало заболевания с повышения температуры тела выше 39 градусов С, появления вялости, миалгии, головной боли, сухого кашля, гемодинамических нарушений, быстрое развитие нейротоксического синдрома на 1–2-е сутки болезни (у 40% больных) или осложнений в виде полисегментарной (у 53,3% больных) или долевой пневмонии (6,7% больных) на 2–4-е сутки заболевания (табл. 3).

Основными клиническими проявлениями среднетяжелой формы гриппа у детей являлось острое начало заболевания с повышения температура до 39 градусов С, появления вялости, головной боли и сухого кашля, обусловленного трахеитом, развитие осложнений чаще в виде бронхита (в 50,1% случаев) и, в единичных случаях, в виде сегментарной пневмонии (2,3%) и отита (1,2%) (см. табл. 3).

Геморрагический синдром регистрировали в единичных случаях при среднетяжелой форме гриппа у детей в виде петехеальной сыпи на лице у 1 больного (1,2%) и носового кровотечения у 1 больного (1,2%) (см. табл. 3).

При тяжелой форме гриппа у детей симптомы интоксикации были сильнее выражены и более продолжительными: фебрильная лихорадка (в течение 4,87±0,48 суток), вялость (5,28±0,54 суток), гемодинамические нарушения (2,56±0,15 суток), у больных с пневмонией было характерно появление сухого, затем влажного кашля (в течение 7,62±0,15 суток), локальных симптомов поражения нижних дыхательных путей, дыхательной недостаточности I–II степени (4,52±0,24 суток).

НС при гриппе у детей проявлялся гипертермией, вялостью, слабостью, адинамией или возбуждением, сильной головной болью, гемодинамическими нарушениями и развитием судорожного синдрома с кратковременным нарушением сознания.

Гипертермия выше 39,0 градусов С и кратковременные генерализованные клонико-тонические судороги на фоне высокой температуры были зарегистрированы у детей, больных гриппом с НС. Судороги были отмечены впервые во время данного заболевания на фоне гипертермии, продолжительность судорог составила от 2 до 10 минут.

Гемодинамические нарушения в виде бледности кожных покровов, периорального и периорбитального цианоза диагностированы у 83,3% больных гриппом детей, мраморность кожных покровов и похолодание конечностей — у 66,7%.

Жалобы на слабость и головную боль выявлены у всех детей, больных гриппом с НС, боль в глазных яблоках — у 50%, адинамия — у 33,3%, беспокойство, возбуждение, рвота, снижение аппетита до анорексии, боли в мышцах — у 16,7%.

Наиболее продолжительными симптомами интоксикации у детей, больных гриппом с НС, были вялость (4,7±0,22 суток), лихорадка (3,0±0,81 суток) и гемодинамические нарушения (1,80±0,95 суток).

Учитывая острое начало заболевания, симптомы интоксикации, судорожный синдром и положительные менингеальные симптомы, с диагностической целью для исключения менингита детям, больным гриппом с НС, проводили спинномозговую пункцию и исследование ликвора.

У больных гриппом с НС ликвор вытекал под давлением (более 100 капель в минуту), бесцветный, прозрачный. При исследовании клеточного состава ликвора патологии не выявлено.

Ацетонемический синдром диагностирован у 8% детей, больных гриппом. Ацетонемический синдром характеризовался появлением запаха ацетона изо рта, нарастанием вялости, сонливости, снижением аппетита, тошнотой, повторной рвотой и появлением кетонурии и был подтвержден лабораторными данными: кетонурией (свыше 10 ммоль/л), изменением показателей КОС в виде декомпенсированного метаболического ацидоза (снижение pH до 7,28 ± 0,02 и BE до –8,26 ± 2,12 ммоль/л) ($p<0,01$).

При тяжелых формах пневмонии было характерно развитие дыхательной недостаточности 2 ст. со снижением сатурации кислорода по данным пульсоксиметрии до 80–85%. В общем анализе крови у больных гриппом детей выявлены умеренный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (16% случаев), лейкопения (14%), ускорение СОЭ (21%), тромбоцитопения (16%), тромбоцитоз (8%), анемия (13%).

При тяжелых формах гриппа с пневмонией в ранние сроки заболевания (в течение первых трех суток) у больных наблюдали снижение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) в 2 раза для 78% больных и снижение гематологического показателя интоксикации (ГПИ) в 1,6 раза для всех больных, что свидетельствовало о вирусной этиологии пневмонии.

При тяжелых формах гриппа с НС у детей отмечено либо снижение показателей ЛИИ и ГПИ при развитии судорожного синдрома на 1–2-е сутки заболевания, либо повышение показателей ЛИИ и ГПИ при появлении судорожного синдрома на 4-е сутки болезни на фоне лейкоцитоза.

Для тяжелых форм гриппа у детей было характерно сохранение измененных гематологических показателей интоксикации более 5–6 дней: ЛИИ — для 45% больных, ГПИ — для 68%.

Всем детям, больным гриппом, была проведена комплексная терапия: противовирусная (тамифлю, арбидол, генферон лайт, орвирем), муколитическая (амбробене), при длительности высокой лихорадки более трех дней — антибактериальная (цефтриаксон, амикацин), при тяжелой пневмонии с дыхательной недостаточностью и снижением сатурации кислорода по данным пульсоксиметрии — оксигенотерапия, инфузионная терапия в режиме дезинтоксикации, при нейротоксическом синдроме — инфузионная терапия в режиме дегидратации с введением солуретиков и противосудорожная терапия.

Благоприятный исход заболевания на фоне проведенной терапии наблюдали у всех больных гриппом детей.

Обсуждение. В 2010/11/12/13 гг. на территории Саратовской области произошла смена циркулирующих штаммов вирусов гриппа, одновременно циркулировали вирусы гриппа A (H1N1/09) pd, гриппа A (H3N2), гриппа B. За I квартал 2013 г. зарегистрировано увеличение общего показателя заболеваемости гриппом в 4,9 раза среди детей до 17 лет в сравнении с годовым показателем в 2012 г. В 2013 г. у 47% взрослых и 24% детей, больных гриппом, идентифицирован грипп A (H1N1/09) pd.

Среди госпитализированных чаще оказывались лица, относящиеся к группам повышенного риска заболеваемости гриппом: дети младшего и дошкольного возраста с отягощенным преморбидным фоном, беременные, лица с избыточной массой тела и имеющие хронические соматические заболевания.

В большинстве случаев у взрослых и детей грипп протекал в среднетяжелой форме. Все тяжелые формы гриппа были вызваны гриппом А.

Тяжелые формы гриппа у взрослых больных были обусловлены развитием вирусно-бактериальных пневмоний с дыхательной недостаточностью и значительным снижением сатурации кислорода. Поздняя госпитализация и отсутствие противовирусной терапии на догоспитальном этапе были факторами повышенного риска развития тяжелых и осложненных форм.

Тяжелые формы гриппа у детей характеризовались развитием нейротоксического синдрома и вирусно-бактериальной полисегментарной или долевой пневмонии на 4–5-е сутки заболевания.

Заключение. Таким образом, в постпандемический период гриппа 2010/11/12/13 гг. на территории Саратовской области произошло снижение показателя заболеваемости гриппом и смена циркулирующих штаммов вирусов. Чаще регистрируются легкие и среднетяжелые формы заболевания и отсутствует летальность.

В постпандемический период процент назначения больным гриппом этиотропной противовирусной терапии в ранние сроки заболевания стал значительно выше. Раннее начало противовирусной терапии является одним из главных факторов, обеспечивающих эффективность терапии гриппа и снижение риска осложнений.

Конфликт интересов. Коммерческой заинтересованности отдельных физических или юридических лиц в результатах работы нет. Описание объектов патентного или другого вида прав (кроме авторского) отсутствует.

Библиографический список

1. Клиника и гемореологические нарушения у детей при гриппе и острых респираторных вирусных инфекциях / А.Н. Данилов, Е.В. Михайлова, Т.К. Чудакова [и др.] // Инфекционные болезни. 2012. № 4. С. 23–27.

2. Проблема ОРВИ и гриппа А (H1, N1) в современном акушерстве / Е.В. Михайлова, И.А. Салов, А.В. Романовская, Н.А. Дубовицкая // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 2. С. 218–224.

3. Романцов М.Г., Сологуб Т.В. Экстренная неспецифическая профилактика и лечение гриппа и ОРВИ. СПб., 2008. 40 с.

4. Васильев В.С., Комар В.И. Критерии оценки тяжести болезни и выздоровления при скарлатине // Здравоохранение Белоруссии. 1983. № 2. С. 38–40.

Translit

1. Klinika i gemoreologicheskie narushenija u detej pri grippe i ostryh respiratornyh virusnyh infekcijah / A.N. Danilov, E.V. Mihajlova, T.K. Chudakova [i dr.] // Infekcionnye bolezni. 2012. № 4. S. 23–27.

2. Problema ORVI i grippa A (N1, N1) v sovremennom akusherstve / E.V. Mihajlova, I.A. Salov, A.V. Romanovskaja, N.A. Dubovickaja // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2012. T. 8, № 2. S. 218–224.

3. Romancov M.G., Sologub T.V. Jekstrennaja nespecificheskaja profilaktika i lechenie grippa i ORVI. SPb., 2008. 40 s.

4. Vasil»ev V. S., Komar V.I. Kriterii ocenki tjazhesti bolezni i vyzdorovlenija pri skarlatine // Zdravoohranenie Belorussii. 1983. № 2. S. 38–40.

УДК 614.47 Обзор

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КАЛЕНДАРЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК РОССИИ: ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ, РЕЗУЛЬТАТЫ РЕАЛИЗАЦИИ В САРАТОВСКОЙ ОБЛАСТИ (ОБЗОР)

В.Ф. Учайкин *— ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующий кафедрой детских инфекций, член-корр. РАМН, президент Ассоциации педиатров-инфекционистов, профессор, доктор медицинских наук;* ***О.В. Шамшева*** *— ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей № 2 педиатрического факультета, профессор, доктор медицинских наук;* ***Е.В. Михайлова*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, профессор, доктор медицинских наук;* ***Н.М. Шведова*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, ассистент кафедры детских инфекционных болезней, кандидат медицинских наук.*

NATIONAL CALENDAR OF PREVENTIVE VACCINATION: PROBLEMS, SOLUTIONS AND RESULTS IN SARATOV REGION (REVIEW)

V.F. Uchaikin *— Russian National Medical Research University n.a. N.I. Pirogov, Head of Department of Children Infectious Diseases, RAMS Corresponding Member, Professor, Doctor of Medical Science;* ***O.V. Shamsheva*** *— Russian National Medical Research University n.a. N.I. Pirogov, Head of Department of Children Infectious Diseases № 2 of Pediatric Faculty, Professor, Doctor of Medical Science;* ***E.V. Mikhailova*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Children Infectious Diseases, Professor, Doctor of Medical Science;* ***N.M. Shvedova*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Children Infectious Diseases, Assistant, Candidate of Medical Science.*

Дата поступления — 20.05.2013 г. Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Учайкин В.Ф., Шамшева О.В., Михайлова Е.В., Шведова Н.М. **Национальный календарь профилактических прививок России: проблемы и пути их решения, результаты реализации в Саратовской области (Обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 192–196.**

Национальный календарь профилактических прививок России включает 11 нозологических форм, против которых проводится массовая вакцинация детей. И тем не менее в настоящее время сохраняется высокая заболеваемость туберкулезом, коклюшем, растет заболеваемость корью. В статье анализируются причины, по которым возникла данная ситуация, приводятся возможные пути решения.

Ключевые слова: вакцинация, туберкулез, полиомиелит, дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, гепатит В, грипп, гемофильная инфекция, пневмококковая инфекция, ротавирусная инфекция.

Uchaikin V.F., Shamsheva O.V., Mikhailova E.V., Shvedova N.M. **National calendar of preventive vaccination: problems, solutions and results in Saratov region (Review) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 192–196.**

National immunization calendar of Russia includes 11 entities that are carried out against the mass vaccination of children. And at the present time there is a high incidence of tuberculosis, whooping cough, measles incidence is increasing. In the article the causes have been analyzed, some possible solutions have been drawn.

Key words: immunization, tuberculosis, poliomyelitis, diphtheria, tetanus, whooping cough, measles, rubella, mumps, hepatitis B, influenza, Haemophilus influenzae, pneumococcal disease, rotavirus diarrhea.

Инфекционные болезни широко распространены на земном шаре. Еще недавно эпидемии натуральной оспы, холеры, чумы, полиомиелита и многих других инфекций уносили миллионы человеческих жизней и наносили непоправимый урон здоровью и экономическому процветанию человечества. Сегодня жизни многих людей угрожают эпидемии гриппа, менингококковой инфекции, кори, ВИЧ-инфекции и многих других.

Первый успех в борьбе с инфекционными заболеваниями был одержан в 1738 г., когда английский врач Э. Дженнер привил человеку коровью оспу, тем самым предупредив заражение натуральной оспой. Вслед за ним Луи Пастер показал в 1891 г., что «если понизить ядовитость микроба, то он превращается в средство защиты от болезни, им вызванной».

В настоящее время уже 46 заболеваний контролируются вакцинами и известно более 500 заболеваний, против которых вакцины находятся на различных стадиях разработок.

Налицо результаты проведения ежегодных массовых вакцинаций против многих инфекционных болезней. Вслед за ликвидацией натуральной оспы в 1980 г., с 1991 по 2001 г. ВОЗ сертифицировала как территории, свободные от дикого полиомиелита, страны Западного полушария, Тихоокеанский регион, Европу, Россию и Китай. На очереди ликвидация дифтерии, кори, эпидемического паротита, столбня-

Ответственный автор — Шамшева Ольга Вячеславовна
Адрес: 117648, г. Москва, мкрн. Северное Чертаново, 1а, корп. 2, кв. 480
Тел.: 89165162257
E-mail: ch-infection@mail.ru

ка новорожденных. Успехи вакцинопрофилактики в России, о которых свидетельствует снижение инфекционной заболеваемости за последние годы, позволяют ставить и осуществлять новые задачи, в частности усовершенствование традиционных вакцин, создание комбинированных, расширение Календаря прививок, за счет включения новых препаратов. В то же время, наряду с достоинствами отечественного Календаря прививок, действующего в настоящее время, у него есть и недостатки, устранить которые задача, безусловно, непростая, поскольку она тесно связана в основном с процессом финансирования. Тем не менее изложенное выше не является основанием для того, чтобы отказаться от работы в этом направлении.

Туберкулез. Более двух миллиардов человек, или одна треть всего населения мира, инфицировано бациллами туберкулеза — микробами, вызывающими туберкулез (ТБ). Каждый десятый человек из этих людей заболеет активной формой туберкулеза на протяжении своей жизни. Вакцинация против туберкулеза является обязательной в 64 странах и официально рекомендована в 118 странах и территориях. ВОЗ рекомендует добиваться высокого охвата прививками БЦЖ детей в раннем возрасте и в группах населения с повышенным риском инфицирования.

В России, в результате пересмотра инструкции по применению вакцин БЦЖ и БЦЖ-М в 1995 г., был значительно сокращен список противопоказаний к иммунизации против туберкулеза новорожденных, определены сроки временных медицинских отводов и рекомендовано шире применять вакцину БЦЖ-М. В результате охват прививками против туберкулеза вырос до 95% в 2004 г.

Сегодня заболеваемость туберкулезом остается на высоком уровне, составив за 9 месяцев 2011 и 2012 гг. 13,53 и 14,13 соответственно на 100 тыс. детского населения до 17 лет. Результаты исследований показывают, что противотуберкулезная вакцинация не может препятствовать инфицированию туберкулезом, а обеспечивает лишь частичную защиту от тяжелых генерализованных форм первичного туберкулеза [1]. С другой стороны, возможно развитие осложнений как вследствие нарушения техники введения вакцины БЦЖ, так и ввиду ее биологических свойств (живые аттенуированные микобактерии бычьего типа). Риск развития лимфаденитов, холодных абсцессов, язв, инфильтратов и других осложнений составляет 21,1 на 100 тыс. привитых. При этом осложнения, зарегистрированные после применения БЦЖ за период 1998–2003 гг. по данным Н. Н. Вундцеттель [2], встречались в 3 раза чаще, чем БЦЖ-М при одинаковой иммуногенности вакцин. Высокое соотношение живых и убитых клеток в препарате позволяет меньшей дозой получить удовлетворительный результат и минимум нежелательных реакций [3].

В Саратовской области заболеваемость туберкулезом среди детей до 17 лет в 2011–2012 гг. также сохранялась высокой и составила 14,01 и 9,92 на 100 тыс. детского населения соответственно [4].

Выход из создавшегося положения видится прежде всего в создании рекомбинантной вакцины на основе микобактерий человеческого типа, продуцирующих как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ.

Полиомиелит. В 1969 г. консультативный комитет ВОЗ по полиомиелиту сделал вывод о возможной этиологической роли вакцинных штаммов в происхождении отдельных паралитических заболеваний, как у реципиентов живой полиомиелитной вакцины, так и у контактных с вакцинированными. С 1998 по 2004 г. в России было зарегистрировано 86 случаев вакцинассоциированного полиомиелита (ВАП) (1 случай на 113000 первых доз), что выдвигало проблему ВАП в число актуальных для отечественного здравоохранения. Решить проблему ВАП стало возможным путем перехода на инактивированную полиомиелитную вакцину (ИПВ).

Известно, что живая ОПВ — достаточно дешевая вакцина, удобная в использовании, на нее формируется местный и гуморальный иммунитет к трем типам полиовируса у 95% привитых после введения 2–3 доз. Именно с помощью ОПВ были вытеснены из циркуляции дикие полиомиелитные штаммы, реализована программа ликвидации заболевания.

Однако проблема не была решена полностью в связи с регистрацией случаев ВАП. Ответом на вопрос, почему вакцина, которая содержит ослабленный вирус, вызывает заболевание, могут служить различные предположения, в т.ч. иммунодефицит IgA, IgG, реверсия вакцинного штамма, наличие смешанной инфекции (энтеровирусы Коксаки А и В, ECHO, энтеровирус 71 и др.), низкое качество вакцинных препаратов.

За последние 5 лет (2008-2012) в Саратовской области не зарегистрировано ни одного случая вакцинассоциированного полиомиелита и полиомиелита, вызванного дикими штаммами вируса (по данным Роспотребнадзора Саратовской области).

Дифтерия. Тотальная массовая вакцинация против дифтерии детского и взрослого населения страны, начавшаяся в 90-х годах прошлого столетия, привела к снижению заболеваемости до 7 случаев в 2011 г. и 6 случаев в 2012 г., в том числе 3 и 1 случай соответственно у детей в возрасте до 14 лет. Заболеваемость в целом по стране составила 0,00 на 100 тыс. населения. Заболеваемость дифтерией в Саратовской области за 2009–2012 гг. сохраняется на нулевом уровне [4].

Накопленный опыт позволяет считать, что массовая иммунизация дифтерийным анатоксином, входящим в состав комбинированных отечественных препаратов (АКДС, АДС, АДС-М, Бубо-Кок, Бубо-М), позволит решить задачу ликвидации дифтерийной инфекции. Оказалось, что формирование только антитоксического (но не антимикробного) противодифтерийного иммунитета влияет на носительство токсигенных коринобактерий.

Важность дальнейших усилий по охвату иммунизацией анатоксином лиц декретированных возрастов очевидна. Но с другой стороны, это не исключает необходимости продолжить работу над созданием бактериальных вакцин, позволяющих формировать как антитоксичекий, так и антимикробный иммунитет.

Столбняк. В результате целенаправленной активной иммунопрофилактики в России с 1975 г. столбняк новорожденных не регистрируется. Показатели заболеваемости столбняком стабилизировались на уровне 0,01 на 100 тыс. населения: ежегодно регистрируются от 10 до 15 случаев заболевания, 30–45% заболеваний приходятся на жителей сельской местности. В последние десятилетия болеют главным образом лица старшего возраста, ранее не привитые или утратившие иммунитет против столбняка. В Саратовской области за последние 5 лет был зарегистрирован единственный случай столбняка в 2011 г. Уровень заболеваемости составляет 0,00 на 100 тыс.

населения (по данным Роспотребнадзора Саратовской области).

При сохранении достигнутого уровня охвата прививками в течение последних 3–5 лет станет реальной задача полной ликвидации заболеваемости столбняком на всей территории России.

Коклюш. В последние годы отмечается рост заболеваемости среди детей старшего возраста и подростков, что принято объяснять ограниченной длительностью поствакцинального иммунитета (5–7 лет). Несмотря на своевременный высокий охват прививками, возбудитель коклюша циркулирует в школьных коллективах и среди взрослого населения. В Саратовской области в 2010 г. заболеваемость коклюшем составила 2,27 на 100 тыс. населения, в 2011–2012 гг. отмечен рост заболеваемости среди детей до 14 лет в 2,5–3 раза (6,23 и 7,33 на 100 тыс. населения соответственно) [4].

Есть основания полагать, что истинная заболеваемость коклюшем намного выше, чем регистрируемая, как ввиду гиподиагностики у старших детей, где заболевание протекает часто стерто, так и вследствие недостаточной чувствительности бактериологических методов, которыми требуется подтвердить диагноз. Для защиты школьников от заболевания коклюшем во многих странах используется вторая ревакцинация — в 4–6-летнем возрасте. Эта схема не вызывает возражений и при применении в качестве второй ревакцинирующей дозы бесклеточной вакцины, поскольку считается, что цельноклеточная коклюшная вакцина обладает высокой реактогенностью и может давать осложнения. Однако ВОЗ основным препаратом для первичной иммунизации против коклюша считает цельноклеточную вакцину. На этапе ликвидации коклюшной инфекции возникнет необходимость в 3-й, а возможно, и в 4-й ревакцинирующих дозах. С учетом такой перспективы альтернативы для бесклеточной коклюшной вакцины может не оказаться [5].

Корь. В 2005 г. Европейский региональный комитет ВОЗ принял резолюцию, в которой были поставлены цели элиминации кори, краснухи и профилактики врожденной краснушной инфекции (ВКИ) к 2010 г.

Тем не менее, хотя циркуляция вирусов кори и краснухи во многих странах была прекращена благодаря осуществлению эффективных программ плановой иммунизации детей двумя дозами комбинированной вакцины, региональные цели элиминации кори и краснухи к 2010 г. не были достигнуты, о чем свидетельствуют текущие эпидемиологические данные. В России в январе-декабре 2011 г. по сравнению с аналогичным периодом 2010 г. заболеваемость корью выросла в 5 раз и составила 0,44 на 100 тыс. населения (в 2010 г. — 0,09). В общей сложности в 2011 г. был зарегистрирован 631 случай кори в 30 субъектах РФ. Более 64% случаев приходилось на территории Северо-Кавказского и Южного федеральных округов, в которых заболеваемость корью регистрировалась во всех субъектах, за исключением Краснодарского края. Большинство случаев кори были завозными. В Саратовской области, по данным Роспотребнадзора, заболеваемость корью отмечалась в 2012 г. и составила 0,16 на 100 тыс. населения (4 случая) [4]. Однако в 2013 г. ситуация изменилась, с мая регистрируются завозные случаи кори, из Франции, Санкт-Петербурга, Москвы.

Причины, вследствие которых в России произошло ухудшение эпидситуации по кори, аналогичны тем, которые вызвали вспышки на остальной территории Европейского региона. Они были сформулированы на совещании Стратегической консультативной группы экспертов по иммунизации в ноябре 2011 г. и касались в основном низкого уровня охвата прививками (<95%).

Краснуха. Несомненным достоинством прививочного Календаря России является включение с 2000 г. двукратной вакцинации против краснухи. Однако из-за отсутствия производства отечественной вакцины плановая иммунизация детей затруднена и зависит от объема закупок импортных вакцин за счет средств федерального или местных бюджетов.

ВОЗ рекомендует проведение массовой вакцинации детей против краснухи только в тех странах, где можно обеспечить высокий охват прививками, поскольку при недостаточном охвате создается опасность сдвига заболеваемости на старшие возраста, что, в свою очередь, влечет за собой увеличение частоты синдрома врожденной краснухи. Таким образом, помимо иммунизации детей раннего возраста, необходимо проводить вакцинацию девочек-подростков и женщин детородного возраста, что полностью соответствует рекомендациям ВОЗ для стран, которые только вводят иммунизацию против краснухи в календари.

Показатель заболеваемости краснухой населения России за 9 месяцев 2012 г. вырос в 3 раза по сравнению с аналогичным периодом 2011 г. и составил 0,63 и 0,21 на 100 тыс. соответственно, у детей до 17 лет — 0,48 и 0,17 соответственно. В Саратовской области заболеваемость краснухой ниже общероссийских показателей и в 2012 г. составила 0,2 на 100 тыс. населения, в 2011 г. случаев краснухи не зарегистрировано [4].

Эпидемический паротит. Стратегия борьбы с паротитом должна составлять единое целое со стратегией борьбы или элиминации кори и краснухи, особенно в тех странах, где применяется тривакцина против кори-паротита-краснухи.

Уровень заболеваемости паротитной инфекцией в Саратовской области снизился с 0,54 на 100 тыс. населения в 2009 г. до 0,08 на 100 тыс. населения в 2012 г. [4].

Так же как и при краснухе, недостаточный охват прививками против паротита может привести к эпидемиологическому сдвигу заболеваемости в сторону старших возрастных групп, что, в свою очередь, вызовет увеличение роста заболеваемости и осложнений по сравнению с допрививочным периодом. Поэтому плановая иммунизация против паротита рекомендована странам с эффективной программой иммунизации и высоким уровнем охвата прививками против кори и краснухи (более 80%). Основываясь на бремени, которое несет в себе паротитная инфекция, ВОЗ считает приоритетной борьбу с корью и профилактику синдрома врожденной краснухи.

Гепатит В. Ежегодно в мире вирусом гепатита В (ГВ) инфицируются около 2 млрд человек. Гепатит В — широко распространенное заболевание в России: около 40–50% взрослых людей оказываются серопозитивными, из них 1–2% являются носителями вируса гепатита В. Это составляет примерно 3 млн человек (для сравнения: в США 1 млн). По данным официальной статистики, в России в конце XX в. заболеваемость ГВ составила в 1993 г. 22,0, в 1995 г. 35,4, в 1997 г. 36,6 и в 2000 г. 42 на 100 тыс. населения, т.е. наблюдался рост числа заболевших и вновь зарегистрированных вирусоносителей гепатита В, несмотря на внедрение в повседневную практику

разового инструментария, централизованного автоклавирования медицинских материалов, тестирования препаратов крови на маркеры HBV-инфекции и других.

Стало очевидным, что решение проблемы вирусного гепатита В возможно только на пути поголовной иммунизации.

В настоящее время заболеваемость острым гепатитом В в России продолжает снижаться: за 9 месяцев 2011 и 2012 гг. у детей до 17 лет она составила 0,10 на 100 тыс. В Саратовской области также отмечается снижение заболеваемости: 0,69 и 0,46 на 100 тыс. населения до 17 лет в 2011 и 2012 гг. соответственно [4]. Однако реализация программы массовой вакцинопрофилактики новорожденных сдерживается рядом факторов, среди которых на первом месте стоит не столько отсутствие средств, сколько недостаточная изученность вопроса, настороженность и сохранившееся предубеждение врачей практического звена здравоохранения против дополнительной вакцинации в календаре профилактических прививок, а также опасение неонатологов вводить вакцину против ГВ почти одновременно с вакциной БЦЖ. В первую очередь данное положение затрагивает недоношенных, у которых имеет место тяжелое или среднетяжелое состояние при рождении за счет тяжелой соматической патологии.

Однако полученные нами результаты свидетельствуют о том, что вакцинация против ГВ недоношенных детей безопасна, так как клинические проявления вакцинальных реакций практически отсутствуют, и приводит к выработке протективного иммунитета у детей, рожденных с массой 1500–2000 г в 100% случаев [6]. Не подтвердилось также и мнение части педиатров о том, что широкая вакцинация против ГВ новорожденных ведет к увеличению частоты выявления у них конъюгационных желтух [7].

Вместе с тем сегодня требуют изучения ряд узловых вопросов, касающихся вакцинации лиц с нарушенным иммунным статусом (пациенты отделений гемодиализа, онкогематологические больные, ВИЧ-инфицированные и др.), у которых частота распространения маркеров HBV-инфекции доходит до 29–76%.

Грипп. Доля гриппа в структуре общей инфекционной заболеваемости не высока, не более 5–6%, однако тяжелое течение, особенно у детей первых трех лет жизни, и высокий риск развития осложнений в любые сроки от начала болезни выдвигают грипп в число наиболее актуальных проблем педиатрии. Очевидно, что решить проблему можно с помощью вакцинопрофилактики, тем более что эффективность и безопасность отечественной вакцины «Гриппол плюс» доказана многими исследователями, в том числе и у лиц с хронической патологией.

В соответствии с Федеральным законом от 30 июня 2006 г. № 91-ФЗ «О внесении изменений в статью 9 Федерального закона «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» в национальный Календарь профилактических прививок включены прививки против гриппа, которые проводятся начиная с 6-месячного возраста.

ВОЗ рекомендует включение вакцинации против гриппа в календари прививок всех стран. С марта 2003 г. США проводят поголовную вакцинацию против гриппа детей с 6 до 23 месяцев жизни, а также детей из групп риска с 24 месяцев до 18 лет. Страны Европейского Союза, за исключением Латвии, Литвы и Эстонии, в обязательном порядке вакцинируют против гриппа детей старше 6 месяцев из групп риска (с хронической соматической патологией) и лиц старше 65 лет. В Бельгии рекомендуется вакцинация беременных женщин инактивированными препаратами. В ряде стран прививки проводятся медицинским работникам и лицам, ухаживающим за больными, т.е. лицам с профессиональным риском заражения.

Гемофильная инфекция. Ежегодно в мире регистрируются по меньшей мере 3 млн случаев инвазивных заболеваний Хиб-инфекции и приблизительно 386000 случаев летальных исходов. Наибольшие показатели заболеваемости и смертности, обусловленные Хиб-инфекцией, имеют место в развивающихся странах. Самое тяжелое бремя ложится на детей в возрасте от 4 до 18 месяцев жизни, однако иногда болезнь может поражать младенцев младше 3 месяцев и детей старше 5 лет. Менингит Хиб-этиологии доминирует среди всех бактериальных менингитов на первом году жизни ребенка. Даже при условии своевременного и адекватного лечения антибиотиками, 3–20% пациентов с Хиб-менингитом погибают, а у оставшихся в живых детей часто наблюдаются серьезные неврологические осложнения (до 30–40%). Помимо менингита, частыми проявлениями гемофильной *b*-инфекции являются сепсис, септический артрит, остеомиелит, перикардит, целлюлит и, особенно в промышленно развитых странах, эпиглоттит.

Заболевание, обусловленное Хиб, квалифицируется как инвазивное в том случае, когда возбудитель выделяется из тканей или жидкости организма, которые априори являются стерильными (кровь, спинномозговая, брюшная, плевральная жидкости и аспирационный материал из легких).

Серьезные заболевания, обусловленные Хиб, были практически элиминированы за несколько лет в большинстве стран, где иммунизация против гемофильной *b*-инфекции была внедрена в программу национальной плановой иммунизации. Европейский региональный комитет ВОЗ в 1998 г. поставил в качестве одной из задач снижение к 2010 г. или раньше частоты инфекции, вызванной гемофильной палочкой типа *b* в Европейском регионе до уровня <1/100000 населения. На 2006 г. 108 стран ввели программы массовой вакцинации детей против Хиб-инфекции.

Внедрение конъюгированных вакцин против *Hib* в конце 1980-х — начале 1990-х годов привело практически к полной элиминации инвазивных форм Хиб-инфекции в большинстве стран, в которых удалось достигнуть широкого охвата прививками детей декретированных возрастов.

В национальный календарь профилактических прививок России вакцинация против гемофильной инфекции была включена в 2011 г. приказом Минздравсоцразвития от 31 января и проводится детям из групп риска, начиная с 3-месячного возраста.

В настоящее время для нашей страны является актуальным включение в национальный Календарь прививок вакцинации против таких инфекционных болезней, как пневмококковая инфекция, ветряная оспа, ротавирусная инфекция и др. Эпидемиологическая ситуация по этим заболеваниям в стране диктует необходимость создания вакцин собственного производства.

Пневмококковая инфекция. Пневмококковая инфекция является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире. В 2005 г., по оценке ВОЗ, число случаев смерти по причине пневмококковой инфекции достигло 1,6 млн, включая

0,7–1 млн случаев смерти детей в возрасте младше 5 лет. Большинство летальных исходов регистрируется в развивающихся странах, где высокий процент летальных исходов приходится на долю детей в возрасте младше 2 лет. В Европе и Соединенных Штатах *S.pneumoniae* является наиболее распространенной причиной бактериальной пневмонии у взрослых. В этих регионах мира ежегодная заболеваемость инвазивной пневмококковой инфекцией колеблется от 10 до 100 случаев на 100 тыс. жителей.

Наиболее частыми проявлениями инвазивной пневмококковой инфекции являются пневмония с эмпиемой легких и/или бактериемией, бактериемия с лихорадкой и менингит. Исследования, проведенные в странах Европы, показали, что частота возникновения пневмококкового менингита у детей в возрасте до 2 лет, составляет в среднем 10 на 100000 в год, что аналогично показателю заболеваемости в США до введения в педиатрическую практику массовой пневмококковой иммунизации [8].

Пневмококки часто являются возбудителями пневмоний, протекающих без бактериемии. В развивающихся странах большинство случаев смерти от пневмококковой инфекции среди детей происходит по причине пневмонии без бактериемии. Инфекции среднего уха, синуситы и бронхиты представляют неинвазивные и менее тяжелые проявления пневмококковой инфекции, но их частота значительно выше.

Ротавирусная инфекция. Во всем мире ротавирусы являются ведущей причиной тяжелых диарей у детей младше 5 лет, приводящих к обезвоживанию организма; расчетные данные показывают, что ежегодно регистрируются более 25 млн амбулаторных обращений и более 2 млн госпитализаций. В развивающихся странах три четверти детей имеют эпизод ротавирусной диареи уже в первый год своей жизни; в развитых странах — в возрасте до 2–5 лет.

Тяжелые гастроэнтериты, вызванные ротавирусами, в основном наблюдаются у детей в возрасте 6–24 месяцев. Ежегодное число летальных исходов достигает 527000 (475000–580000) случаев, основная доля которых приходится на страны с низкими уровнями доходов населения. Часто встречается повторное инфицирование ротавирусами, хотя наиболее клинически значима именно первичная инфекция. В регионах с умеренным климатом пик заболеваемости ротавирусными гастроэнтеритами обычно приходится на зимний период; в странах с тропическим климатом случаи ротавирусных инфекций регистрируются круглогодично, а сезонные вспышки инфекции могут скрываться за высокими уровнями фоновой заболеваемости.

В нашей стране удельный вес ротавирусной инфекции в структуре всех диарейных заболеваний у детей раннего возраста составляет от 9 до 50% (по данным различных исследователей), а в период сезонного подъема заболеваемости (декабрь — март) доходит до 75%. В Саратовской области отмечается рост заболеваемости ротавирусной инфекцией с 36,15 на 100 тыс. населения в 2011 г. до 61,01 на 100 тыс. населения в 2012 г. (по данным Роспотребнадзора). Ротавирусная инфекция регистрируется в течение всего года, с подъемом заболеваемости в холодное время.

Широкое распространение и нередко тяжелое течение ротавирусной инфекции с летальным исходом, особенно у детей раннего возраста, требуют активной профилактики и создания эффективных вакцин. По мнению экспертов ВОЗ, с помощью вакцины можно ежегодно предотвращать от 500000 до 1 млн смертельных случаев среди детей от этой инфекции.

Заключение. Сегодня, как никогда, актуальна проблема инфекционных заболеваний, управляемых средствами специфической профилактики. Весь мировой и отечественный опыт показывает, что только с помощью проведения ежегодных широкомасштабных вакцинальных кампаний мы можем добиться решающих успехов в борьбе с инфекционными болезнями. Несомненно, что Календарь профилактических прививок будет и дальше расширяться за счет включения новых нозологических форм. При этом закономерно встает вопрос о возможности иммунной системы ребенка адекватно ответить на все увеличивающееся число вводимых вакцинных антигенов, а также о реализации такого календаря на практике. Ответом на этот вопрос могут быть многочисленные зарубежные и отечественные исследования, доказавшие безопасность такого подхода и способность иммунной системы ребенка ответить на одновременное введение многих антигенов продукцией специфических антител. Необходимо также помнить, что независимо от того, получит ребенок вакцину или нет, он встретится с дикими штаммами возбудителя, в результате чего разовьется манифестная инфекция, в том числе и тяжелая с возможным летальным исходом.

Задача врача — информировать родителей о бремени этих заболеваний и безопасности и высокой профилактической эффективности вакцин.

Библиографический список

1. Аксенова В.А. Современные подходы к противотуберкулезной вакцинации // Детские инфекции. 2004. № 4. С. 4–6.

2. Вундцеттель Н.Н. Поствакцинальные осложнения при массовой вакцинации против полиомиелита, туберкулеза, коклюша и столбняка: автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2006.

3. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А., Федоров А.М. Иммунопрофилактика-2011: справ. М., 2011.

4. URL: http://64.rospotrebnadzor.ru/

5. Учайкин В.Ф. Национальный календарь профилактических прививок: достоинства и недостатки // Детские инфекции. 2004. № 2. С. 4–8.

6. Соннов В.Н., Шамшева О.В. Вакцинопрофилактика гепатита В у недоношенных детей / Детские инфекции. 2006. Т. 5, № 3. С. 36–39.

7. Современные эпидемиологические особенности и состояние вакцинопрофилактики гепатита В в Российской Федерации / И.В. Шахгильдян, М.И. Михайлов, В.А. Хухлович // Детские инфекции. 2005. Т. 4, № 2. С. 3–10.

8. J. Pediatr. Vol. 145. P. 698–700. 2004.

Translit

1. Aksenova V.A. Sovremennye podhody k protivotuberkuleznoj vakcinacii // Detskie infekcii. 2004. № 4. S. 4–6.

2. Vundcettel» N.N. Postvakcinal»nye oslozhnenija pri massovoj vakcinacii protiv poliomielita, tuberkuleza, kokljusha i stolbnjaka: avtoref. dis. … kand. med. nauk. M., 2006.

3. Tatochenko V.K., Ozereckovskij N.A., Fedorov A.M. Immunoprofilaktika-2011: sprav. M., 2011.

4. URL: http://64.rospotrebnadzor.ru/

5. Uchajkin V.F. Nacional»nyj kalendar» profilakticheskih privivok: dostoinstva i nedostatki // Detskie infekcii. 2004. № 2. S. 4–8.

6. Sonnov V.N., Shamsheva O.V. Vakcinoprofilaktika gepatita V u nedonoshennyh detej / Detskie infekcii. 2006. T. 5, № 3. S. 36–39.

7. Sovremennye jepidemiologicheskie osobennosti i sostojanie vakcinoprofilaktiki gepatita V v Rossijskoj Federacii / I.V. Shahgil»djan, M.I. Mihajlov, V.A. Huhlovich // Detskie infekcii. 2005. T. 4, № 2. S. 3–10.

8. J. Pediatr. Vol. 145. P. 698–700. 2004.

УДК 616.98:578.825.11–06:616.517] –085.37 (045) Оригинальная статья

РОЛЬ ЛИНИМЕНТА ЦИКЛОФЕРОНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ВТОРИЧНОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ НА ФОНЕ ПСОРИАЗА

А.А. Шульдяков *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующий кафедрой инфекционных болезней, профессор, доктор медицинских наук;* ***Т.С. Бархатова*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, аспирант кафедры инфекционных болезней;* ***О.Б. Лиско*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, ассистент кафедры инфекционных болезней, кандидат медицинских наук;* ***С. А. Сатарова*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры инфекционных болезней, кандидат медицинских наук;* ***Т.А. Перминова*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, ассистент кафедры инфекционных болезней, кандидат медицинских наук;* ***Т.Д. Царева*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, ассистент кафедры инфекционных болезней, кандидат медицинских наук.*

EFFICACY OF CIKLOFERON LINIMENT IN COMPLEX THERAPY OF SECONDARY HERPES ASSOCIATED WITH PSORIASIS

A.A. Shuldyakov — *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Infectious Diseases, Professor, Doctor of Medical Science;* ***T.S. Barkhatova —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Infectious Diseases, Post-graduate;* ***O.B. Lisko —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Infectious Diseases, Assistant, Candidate of Medical Science;* ***S. A. Satarova*** *– Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Infectious Diseases, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;* ***T.A. Perminova —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Infectious Diseases, Assistant, Candidate of Medical Science;* ***T.D. Tsareva —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Infectious Diseases, Assistant, Candidate of Medical Science.*

Дата поступления — 11.02.2013 г. Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Шульдяков А.А., Бархатова Т.С., Лиско О.Б., Сатарова С. А., Перминова Т.А., Царева Т.Д. **Роль линимента циклоферона в комплексной терапии вторичной герпетической инфекции на фоне псориаза // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 197–200.**

Цель: модификация лечения обострений герпетической инфекции на фоне псориаза. *Материал и методы*. Исследовано 30 больных, разделенных на две группы. В 1-й группе к лечению герпетической инфекции (ГИ) был добавлен линимент циклоферона (лЦ) по 2 аппликации в день в течение 7 дней, во 2-й группе терапия проводилась в соответствии со стандартными рекомендациями. Длительность наблюдения за пациентами составила 6 месяцев. Дизайн исследования: открытое рандомизированное. *Результаты.* Общеинфекционные симптомы ГИ на фоне псориаза купировались при применении лЦ достоверно быстрее, чем в группе с общепринятыми методами терапии; также применение данного топического иммуномодулятора позволило сократить период высыпаний. Обострение ГИ у больных псориазом отмечалось в течение 6 месяцев в 1-й группе в 10%, во 2-й — в 30% случаев. Переносимость лЦ была хорошей, побочных явлений при применении препарата у больных 1-й группы не зафиксировано. *Заключение:* использование лЦ в терапии больных с рецидивом ГИ на фоне псориаза способствует более динамичному исчезновению общеинфекционного синдрома, уменьшает сроки высыпаний, длительность локального воспаления, ускоряет эпителизацию герпетических эрозий, снижает частоту рецидивов инфекции в катамнезе.

Ключевые слова: герпес, псориаз, циклоферон.

Shuldyakov A.A., Barchatova T. S, Lisko O.B., Satarova S. A., Perminova T.A., Tsareva T.D. **Efficacy of cikloferon liniment in complex therapy of secondary herpes associated with psoriasis // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 197–200.**

The aim of the study: Modification in the treatment of patients with herpes associated with psoriasis. *Materials and methods:* 30 patients were included in the study divided into two groups. In the 1st group the patients received standard treatment for herpes and two daily applications of cikloferon liniment for seven days. In the 2nd group the patients received only standard treatment for herpes. The patients were followed-up for six months. The study was open-label randomized. *Results:* The results obtained show that general infectious symptoms of herpes subsided considerably faster in the 1st group of patients treated with cikloferon liniment. The applications with the topical immunomodulator enhanced more dynamic disappearance of erosions. During the six months follow-up exacerbations of herpes were noted in 10% of patients in the 1st group and in 30% of patients in the second group. Cikloferon liniment was well tolerated and no side effects were noted. *Conclusion:* Cikloferon liniment used for the treatment of patients with herpes exacerbation associated with psoriasis contributes to more dynamic disappearance of infectious syndrome, enhances epithelization of herpetic erosions, and lowers the duration of erosions and local inflammation as well as the number of exacerbations in catamnesis.

Key words: herpes, psoriasis, cikloferon.

Введение. Герпетическая инфекция (ГИ) имеет четкую тенденцию к росту. Наиболее частые клинические варианты вторичной формы заболевания, вызываемые вирусом герпеса 1-го типа (HSV-1): гингивит, стоматит, везикулярный дерматит, фаринготонзиллит [1–7]. Обострения вторичной ГИ развиваются на фоне иммуносупрессивных состояний различного генеза, которые все чаще встречаются в патологии человека и являются одними из факторов, значительно усложняющих ведение пациентов с ГИ в связи с возможным взаимоотягчающим характером течения коморбидных патологий [1, 2, 5, 7, 8].

До настоящего времени в современной дерматовенерологии остается актуальной проблема псориаза, который представляет собой хронический эритематозно-сквамозный дерматоз [9]. В лечении псориаза применяют различные медикаментозные и немедикаментозные средства, обладающие иммунодепрессивным действием, что может спровоцировать обострение и существенно осложнить лечение ГИ, вызванной различными вирусами этой группы [5, 7, 10, 8]; поскольку только противовирусные препараты не всегда могут обеспечить достаточный клинический результат, а иммуномодулирующие средства, обладающие системными эффектами на иммунитет,

Ответственный автор — Лиско Ольга Борисовна
Адрес: 410000, г. Саратов, ул. Чернышевского, 141.
Тел: +79272789607
E-mail: olga-lisko@yandex.ru

часто имеют негативные последствия в отношении течения сопутствующих иммунопатологических состояний [5, 8, 10]. При ГИ одним из способов потенцирования клинических возможностей антивирусных средств является использование топических иммунокорректоров [11–13], при этом удается избежать возможных негативных эффектов местной терапии на иммунитет, а модуляция локального иммунного ответа улучшает качество лечебного процесса у больных с рецидивом ГИ [11, 12].

С учетом изложенного актуальной представляется оценка особенностей обострений ГИ у больных псориазом и разработка новых методов комбинированной терапии ГИ при коморбидной патологии.

Цель: модификация лечения обострений герпетической инфекции на фоне псориаза

Материал и методы. Клинико-лабораторно обследовано 30 больных с псориазом и обострением ГИ.

Критерии включения в исследование: пациенты с обострением рецидивирующей ГИ (HSV-1), локализованной формой (герпес кожи, гингивит, стоматит), мужчины и женщины в возрасте 30–40 лет с установленным диагнозом «Ограниченный (площадь поражения менее 40%) псориаз (вульгарный или блямшечный), регрессирующая/стационарная стадия», в лечении которых использовались топические глюкокортикоиды (не позднее чем за месяц до включения в настоящее исследование).

Критерии исключения: больные с другими формами герпетической инфекции, псориаза, острыми инфекционными заболеваниями, хроническими заболеваниями внутренних органов в стадии обострения, хроническими вирусными гепатитами, диффузными заболеваниями соединительной ткани, онкологическими заболеваниями любой локализации, хроническим алкоголизмом, острой коронарной недостаточностью, инфарктом миокарда в анамнезе, психическими и поведенческими расстройствами в анамнезе, беременность, период лактации, отказ больного от участия в исследовании на любом этапе, индивидуальная непереносимость препарата (для больных с лЦ).

Диагноз «Рецидивирующая форма ГИ, вызванная HSV-1», подтверждался исследованиями крови на ПЦР к HSV-1, IgM-HSV-1, IgG-HSV-1.

Для оценки эффективности включения в комплексное лечение обострений ГИ у больных псориазом топического иммуномодулятора линимента циклоферона (лЦ) больные были разделены на две группы: в 1-й группе (15 человек) к проводимому комплексному лечению был добавлен лЦ, во 2-й группе (15 человек) терапия осуществлялась общепринятыми методами. Курс лЦ составил 7 дней по 2 аппликации препарата на пораженные слизистые и кожные покровы.

Линимент 5% циклоферона — жидкая мазь, содержащая 5% М-метилглюкаминовую соль акридонуксусной кислоты (активное начало) и 0,1% катапола (антисептик). В качестве вспомогательного вещества выступает пропиленгликоль (до 100%). Препарат разработан и производится научно-технологической фармацевтической фирмой «Полисан» (Санкт-Петербург), утвержден ФГК МЗ РФ.

Дизайн исследования: открытое рандомизированное. Комплексное лечение обострения ГИ включало местную терапию кремом ацикловир и курс таблеточной формы ацикловира 5 дней. Длительность наблюдения за пациентами составила 6 месяцев.

Статистический анализ проводился с помощью компьютера Pentium IV и пакетов программ для статистической обработки Microsoft Excel for Windows 4,0 (Microsoft Corp) и Statistika 6,0 с указанием средних значений, стандартной ошибки среднего (m), формат (M±m), достоверности различий с использованием критерия Манна — Уитни.

Результаты. При постановке диагноза ГИ, оценке клинических признаков заболевания у больных с рецидивом инфекции на фоне псориаза учитывались основные клинические проявления заболевания (табл. 1): общеинфекционный синдром (температурная реакция, головная боль, слабость, недомогание и др.) и локальные изменения (элементы герпетической сыпи в различной стадии, гиперемия, зуд, боль, площадь высыпаний и др.). Сопоставлялись также давность заболеваний, длительность и частота предшествующих обострений ГИ в группах. При сравнении 1-й и 2-й групп существенных различий до начала лечения (см. табл. 1) по возрасту, полу, основным клиническим и анамнестическим данным не зафиксировано.

Обострения вторичной ГИ у больных псориазом характеризовались общеинфекционными признаками (головная боль, температура, недомогание, слабость), которые на фоне применения лЦ (табл. 2) исчезали достоверно быстрее, чем в группе с общепринятыми методами терапии: так, продолжительность температурной реакции составила в 1-й группе 1,0±0,2 дня, во 2-й группе 1,6±0,1 дня ($p<0,05$).

Применение топического иммуномодулятора циклоферона в виде линимента позволило сократить период высыпаний с 1,3±0,2 дня во 2-группе до 0,9±0,3 дня в 1-й (см. табл. 2), боль, зуд или жжение исчезали в 1-й группе через 2,3±0,2 дня, во 2-й группе через 3,6±0,2 дня ($p<0,05$), эпителизация герпетических эрозий происходила соответственно через 6,4±0,3 дня и 7,8±0,2 дня ($p<0,05$), исчезновения симптомов локального воспаления через 7,1±0,3 дня и 8,5±0,2 дня ($p<0,05$) соответственно.

Обострение ГИ у больных псориазом отмечалось в течение 6 месяцев в 1-й группе в 10%, во 2-й — в 30% случаев.

Переносимость ЛЦ была хорошей, побочных явлений при применении препарата у больных 1-й группы не выявлено.

Обсуждение. У больных ГИ, протекающей на фоне иммунодефицитных состояний, течение хронического процесса характеризуется более тяжелыми, частыми и продолжительными обострениями в сравнении с группой больных ГИ без сопутствующих заболеваний [1, 2, 3]. В связи с этим возникает необходимость форсификации терапии, в том числе с применением иммунотропных препаратов. Нами установлено, что модификация традиционной терапии ГИ у больных псориазом топическим иммуномодулятором (лЦ) при практически отсутствующих побочных эффектах препарата позволяет достичь более динамичного исчезновения основных клинических симптомов заболевания, снижения числа рецидивов инфекции, вызванной HSV-1, в сопоставлении с группой больных, где были использованы только общепринятые методы лечения. Таким образом, применение лЦ, наряду с традиционной терапией, позволяет существенно повысить качество лечебного процесса, улучшить прогноз заболевания.

Позитивные клинические эффекты лЦ в отношении течения ГИ у больных псориазом, по всей видимости, связаны с тем, что препарат обладает

Таблица 1

Клинико-анамнестические данные больных с рецидивирующим течением герпетической инфекции на фоне псориаза до начала лечения в группах (M±m)

Показатель		1-я группа (лЦ) (n=15)	2-я группа (n=15)
Длительность рецидивирующей герпетической инфекции (лет)		5,3±1,8	5,2±2,2
Частота рецидивов герпетической инфекции (раз/год)		4,3±1,7	4,2±1,8
Возраст (лет)		37,2±5,1	38,1±5,7
Длительность псориаза (лет)		3,7±1,3	3,5±1,4
Пол (%)	Мужской	50	55
	Женский	50	45
Клинические проявления ГИ (%)	Дерматит	15%	20%
	Гингивит	35%	30%
	Стоматит	10%	15%
	Смешанные формы	40%	35%
Температура (%)	<37^{O}C	35	35
	37-37,5^{O}C	45	50
	>37,5^{O}C	20	15
Общее недомогание (%)	Нет	10	10
	Минимальное	75	70
	Выраженное	15	20
Число элементов сыпи	2-5	30	35
	6-10	45	45
	>10	25	20
Болезненность, зуд, жжение в очаге высыпаний (%)	Нет	5	10
	Минимальные	80	75
	Выраженные	15	15

Примечание: * – различия достоверны (p<0,05) при сравнении 1-й и 2-й групп.

Таблица 2

Клинические симптомы герпетической инфекции в динамике в зависимости от метода лечения

Симптом	1-я группа (лЦ) (n=15)	2-я группа (n=15)
Продолжительность подсыпаний (дни)	0,9±0,3	1,3±0,2
Сроки эпителизации эрозий (дни)	6,4±0,3*	7,8±0,2
Сроки исчезновения жжения, зуда, боли (дни)	2,3±0,2*	3,6±0,2
Продолжительность недомогания (дни)	1,3±0,2*	2,2±0,1
Продолжительность температурной реакции (дни)	1,0±0,2*	1,6±0,1

Примечание: * — различия достоверны (p<0,05) при сравнении 1-й и 2-й групп.

иммуномодулирующими, противовоспалительными и слабыми антимикробными потенциями [11, 3, 12] и усиливает действие противовирусных средств. Особенно важным представляется, что использование иммуномодулятора в виде линимента позволяет минимизировать риски и осложнения иммунокоррекции на течение псориаза.

Выводы. В комплексной терапии обострения вторичной герпетической инфекции у больных псориазом помимо противовирусных средств (ацикловир и др.) целесообразно использовать топическую иммуномодуляцию с применением линимента циклоферона по две аппликации в день на пораженные слизистые и кожные покровы курсом 7 дней, что снижает частоту рецидивов инфекции, обусловленной HSV-1, и способствует более энергичной регрессии основных клинических проявлений герпес-инфекции.

Конфликт интересов. Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список

1. Баринский И.Ф. Герпес: этиология, диагностика, лечение. М.: Медицина, 1994. 342 с.

2. Исаков В.А., Коваленко А.Л., Краснов В.В., Романцов М.Г., Рыбалкина Т.С. Терапия различных клинических проявлений герпетической болезни // Клиническая дерматология и венерология 2010. № 4. С. 25–31.

3. Исаков В.А., Рыбалкин С. Б., Романцов М.Г. Герпесвирусная инфекция: Рекомендации для врачей. СПб., 2006. 96 с.

4. Нестеренко В.Г., Бежало В.А., Ловенецкий А.Н. Клиника, лечение и лабораторная диагностика герпесвирусных заболеваний человека: рук-во для врачей. М., 1998. 46 с.

5. Boyd A.S., King L.E. Herpes simplex virus-induced psoriatic flares in a patient previously treated with tamoxifen: a follow-up // J.Am. Acad. Dermatol. 2002. № 46 (5). P. 797–805.

6. Jancin B. Associated Herpes Zoster Risk Varies With Psoriasis Therapies Internal Medicine News Digital Network.

7. Keaney TC, Kirsner RS. New insights into the mechanism of narrow-band UVB therapy for psoriasis // J. Invest Dermatol. 2010. № 130 (11). P. 2534.

8. Takahashi H., Sugita S., Shimizu N., Mochizuki M.A. High viral load of Epstein-Barr virus DNA in ocular fluids in an HLA-B27-negative acute anterior uveitis patient with psoriasis // Jpn. J. Ophthalmol. 2008. № 52 (2). P. 136–144.

9. Krueger J.G., Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis // Ann. Rheum. Dis. 2005. № 64 (Suppl. 2) P. 30–36.

10. Eisen D. The clinical characteristics of intraoral herpes simplex virus infection in 52 immunocompetent patients // Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod., 1998. Vol. 86. P. 432–437.

11. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. 2-е изд. М.: Медицина, 2006. 237 с.

12. Соболева Л.А., Шульдяков А.А., Хламова О.Г., Романцов М.Г. Совершенствование терапии воспалительных заболеваний полости рта // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2011. № 8. С. 41–45.

13. Т.В. Сологуб, М.Г. Романцов, Т.С. Рыбалкина [и др.] Модифицированная терапия герпетической инфекции // Клиническая медицина. 2011. № 3. С. 54–57.

Translit

1. Barinskij I.F. Gerpes: jetiologija, diagnostika, lechenie. M.: Medicina, 1994. 342 s.

2. Isakov V.A., Kovalenko A.L., Krasnov V.V., Romancov M.G., Rybalkina T.S. Tera-pija razlichnyh klinicheskih proyavlenij gerpeticheskoj bolezni // Klinicheskaja dermato-logija i venerologija 2010. № 4. S. 25–31.

3. Isakov V.A., Rybalkin S. B., Romancov M.G. Gerpesvirusnaja infekcija: Rekomendacii dlja vrachej. SPb., 2006. 96 s.

4. Nesterenko V.G., Bezhalo V.A., Loveneckij A.N. Klinika, lechenie i laboratornaja diagnostika gerpesvirusnyh zabolevanij cheloveka: ruk-vo dlja vrachej. M., 1998. 46 s.

5. Boyd A.S., King L.E. Herpes simplex virus-induced psoriatic flares in a patient previous-ly treated with tamoxifen: a follow-up // J.Am. Acad. Dermatol. 2002. № 46 (5). P. 797–805.

6. Jancin B. Associated Herpes Zoster Risk Varies With Psoriasis Therapies Internal Medi-cine News Digital Network.

7. Keaney TC, Kirsner RS. New insights into the mechanism of narrow-band UVB therapy for psoriasis // J. Invest Dermatol. 2010. № 130 (11). P. 2534.

8. Takahashi H., Sugita S., Shimizu N., Mochizuki M.A. High viral load of Epstein-Barr vi-rus DNA in ocular fluids in an HLA-B27-negative acute anterior uveitis patient with psoriasis // Jpn. J. Ophthalmol. 2008. № 52 (2). P. 136–144.

9. Krueger J.G., Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis // Ann. Rheum. Dis. 2005. № 64 (Suppl. 2) P. 30–36.

10. Eisen D. The clinical characteristics of intraoral herpes simplex virus infection in 52 im-munocompetent patients // Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod., 1998. Vol. 86. P. 432–437.

11. Ershov F.I. Antivirusnye preparaty. 2-e izd. M.: Medicina, 2006. 237 s.

12. Soboleva L.A., Shul»djakov A. A., Hlamova O.G., Romancov M.G. Sovershenstvova-nie terapii vospalitel»nyh zabolevanij polosti rta // Jeksperimental»naja i kliniche-skaja farmakologija. 2011. № 8. S. 41–45.

13. T.V. Sologub, M.G. Romancov, T.S. Rybalkina [i dr.] Modificirovannaja terapija gerpeticheskoj infekcii // Klinicheskaja medicina. 2011. № 3. S. 54–57.

ГИГИЕНА

УДК 616–074:616.44:622.87–055.2 Оригинальная статья

ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ У РАБОТНИЦ ОБОГАТИТЕЛЬНОЙ ФАБРИКИ

Е.В. Лозовая *— ФБУН Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека, аспирант;* ***М.К. Гайнуллина*** *— ФБУН Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека, ведущий научный сотрудник отдела охраны здоровья работающих, доктор медицинских наук;* ***Л.М. Масягутова*** *— ФБУН Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека, заведующая клинико-диагностической лабораторией, кандидат медицинских наук;* ***Л.К. Каримова*** *— ФБУН Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека, главный научный сотрудник отдела гигиены и физиологии труда, доктор медицинских наук, профессор.*

LABORATORY ASSESSMENT OF THE THYROID SYSTEM IN WOMEN WORKING AT CONCENTRATING FACTORY

E.V. Lozovaya *— Ufa Scientific Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Post-graduate;* ***M.K. Gaynullina*** *— Ufa Scientific Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Department of Health Protection of Working Population, Chief Research Assistant, Doctor of Medical Science;* ***L.M. Masyagutova*** *— Ufa Scientific Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Head of Laboratory of Clinical Diagnostics, Candidate of Medical Science;* ***L.K. Karimova*** *— Ufa Scientific Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Department of Hygiene and Occupational Physiology, Senior Research Assistant, Professor, Doctor of Medical Science.*

Дата поступления — 9.04.2013 г. Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Лозовая Е.В., Гайнуллина М.К., Масягутова Л.М., Каримова Л.К. **Лабораторная оценка состояния тиреоидной системы у работниц обогатительной фабрики // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 201–203.**

Цель: изучить состояние тиреоидной системы у работниц обогатительной фабрики, работающих во вредных условиях труда. *Материал и методы.* Изучены условия труда 407 работниц обогатительной фабрики (основная группа) и 128 женщин-работниц энергоцеха (контрольная группа). Определен уровень гормонов тиреотропного и свободного тироксина, антител к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину у 88 работниц основной группы и 82 контрольной группы. Также у 80 работниц основной группы исследовали содержание йода в волосах. *Результаты.* Установлено, что условия труда работниц при обогащении медно-цинковых руд характеризуется воздействием на них химического фактора, пыли, производственного шума, неблагоприятного микроклимата. При исследовании сыворотки крови и волос работниц обнаружены снижение уровня йода в волосах и отклонения, соответствующие снижению функциональной активности щитовидной железы, а также усилению аутоиммунных процессов организма. *Заключение.* Вредные условия труда обогатительной фабрики обусловливают риск возникновения патологии щитовидной железы.

Ключевые слова: обогатительная фабрика, условия труда, работницы, щитовидная железа, содержание йода в волосах.

Lozovaya E.V., Gaynullina M.K., Masyagutova L.M., Karimova L.K. **Laboratory assessment of the thyroid system in women working at concentrating factory // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 201–203.**

The purpose of the article is to examine the state of thyroid system in workers of mining and processing plant, working in harmful conditions. *Materials and Methods*: The working conditions of 407 workers of concentrator (study group) and 128 women workers of energy department (control group). The level of thyroid stimulating hormone and free thyroxine, anti-thyroid peroxidase and thyroglobulin has been determined in 88 women-workers of the main group and 82 women workers of control group. 80 women-workers of main group have been examined on the iodine content in the hair. *Results*: It has been found that the conditions of workers at enrichment of copper-zinc ore are characterized by the influence of these chemical factors, dust, industrial noise, adverse climate. In the study of blood serum and hair decreased levels of iodine in their hair and deviations due to decrease of thyroid function, and strengthening of the body»s autoimmune processes have been revealed. *Conclusion:* Harmful working conditions in concentrating factory cause the risk of pathology of the thyroid gland.

Key words: concentrating factory, working conditions, women-workers, thyroid gland, iodine content in the hair.

Введение. Заболеваемость щитовидной железы у жителей Российской Федерации за последние 10 лет возросла вдвое. Выделяемые в кровь гормоны щитовидной железы контактируют практически с любой клеткой организма, но действуют только «на клетки-мишени», обладающие генетически детерминированной способностью узнавания отдельных химических веществ с помощью соответствующих рецепторов [1]. Концепция о ключевой роли йода в функциональной и структурной реорганизации щитовидной железы в настоящее время считается общепризнанной. Йод обладает высокой физиологической активностью и является обязательным структурным компонентом тиреотропного гормона и тиреоидных гормонов щитовидной железы. Дефицит данного микроэлемента приводит к иммунодефицитным состояниям, снижению основного обмена и увеличению развития опухолей. К хорошо изученным аспектам описываемой проблемы можно отнести роль йодного дефицита в нарушении функции щитовидной железы, включая данные о патогенетических механизмах

Ответственный автор — Лозовая Елена Валентиновна
Адрес: 450073, г. Уфа, ул. К. Маркса, 9/1 кв. 8
Тел.: 89272344446
E-mail: lotus0511@mail.ru

на уровне тиреоидной ткани и гипоталамо-гипофизарной нейроэндокринной системы (ГГНС) [2].

При воздействии внешних раздражителей, в частности промышленных ядов, на работающих важную роль в обеспечении адаптации организма к окружающим условиям, поддержания гомеостаза играет эндокринная система. Она является наиболее чувствительной и активной системой в организме, отвечает потребностям, обеспечивая регуляцию активности отдельных клеток и органов [3]. Большинство производственных факторов физической и химической природы вызывает изменения функциональной деятельности щитовидной железы, которые носят неспецифический характер [4]. Известно, что соли тяжелых металлов (кобальта, марганца, свинца, кадмия, хрома, стронция) являются антагонистами йода в организме человека и при накоплении в результате трудового процесса могут вызывать отклонения в работе щитовидной железы и приводить к ее заболеваниям [5].

Материал и методы. Комплексные клинико-гигиенические, лабораторные исследования проведены у работниц обогатительной фабрики на крупнейшем горно-обогатительном комбинате, расположенном на Южном Урале, где добывается 70% цинка и 30% российской меди.

Изучены условия труда 407 работниц обогатительной фабрики (основная группа) и 128 женщин-работниц энергоцеха (контрольная группа). Обследованные нами группы были однородны по возрасту и стажу работы. На момент осмотра все обследованные были здоровы, активных жалоб не предъявляли, на учете у эндокринолога не состояли. Обследованные нами работницы основной группы заняты в следующих профессиях: дробильщик, машинист, аппаратчик, флотатор и др.

Исследование волос на содержание йода (референтные значения содержание йода 0,27–4,2 мкг/л) проводилось у 80 работниц методами атомно-эмиссионной масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой (ИСП-МС и ИСП-АЭС) по методике, утвержденной МЗ и СР РФ (МУК 4.1.1482–03, МУК 4.1.1483–03).

Для оценки функционального состояния тиреоидной системы у 88 работниц основной группы и 82 в контроле определяли уровень сывороточного свободного тироксина (св. T_4, границы нормы для базального уровня составляют 10–23,2 пмоль/л), тиреотропного гормона (ТТГ, границы нормы 0,23–3,4 мкМЕ/мл), содержание антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО, границы нормы 0–30 Ед/мл) и к тиреоглобулину (АТ-ТГ, границы нормы менее 65 Ед/мл ЕД/мл) методом твердофазного иммуноферментного анализа (реактивы ЗАО «Вектор-Бест») в клинико-диагностической лаборатории ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека».

Полученные материалы обработаны с использованием общепринятых методов вариационной статистики с помощью пакета анализа программы Microsoft Excel. Вычислены средняя величина показателей, ошибка средней величины, стандартное отклонение. Достоверность установлена при помощи критерия Стьюдента.

Результаты. Гигиеническими исследованиями установлено, что условия труда на различных этапах технологического процесса неодинаковы. При дроблении руды на обслуживающий персонал воздействуют пыль сложного состава, производственный шум и технологическая вибрация. Рудничная пыль носит высокодисперсный характер, при этом частицы пыли диаметром более 5 мкн составляют более 90% по их числу. Известно, что вредное действие пыли на организм работниц обусловливается не только количеством ее в воздухе рабочей зоны, но, что еще важнее, ее качественным составом. В связи с этим, был проведен анализ содержания в медно-сульфидных рудах диоксида кремния и других химических веществ. Анализ пыли позволил установить, что содержание в ней диоксида кремния составляет 3–4%. Кроме того, в пробах пыли руды методом атомно-абсорбционной спектрометрией определены токсичные металлы: медь (26 мкг/м^3), цинк (74 мкг/м^3), кадмий (0,13 мкг/м^3) и свинец (1,6 мкг/м^3).

Операции, связанные с приготовлением растворов флотореагентов, могут быть источником загрязнения воздушной среды реагентных отделений и дозировочных площадок пылью сухих реагентов и парами жидких летучих реагентов: спиртов, фенола, скипидара, керосина, серной кислоты и др. Кроме того, водные растворы некоторых флотореагентов (цианистых солей, ксантогената и сернистого натрия) при определенных условиях (под влиянием влаги и углекислоты воздуха) разлагаются с выделением более токсичных продуктов. Значительным пылеобразованием сопровождается операция загрузки кальцинированной соды и негашеной извести в растворные чаны. Следует также отметить, что у флотомашин обнаружены аэрозоли тяжелых металлов, превышающие ПДК в 2–3 раза.

Лабораторными исследованиями установлено, что содержание йода в волосах у работниц основной группы было в 3 раза меньше, чем в контрольной группе, соответственно 0,4±0,06 и 1,2±0,26 мкг/г ($p<0,05$), хотя эти значения не выходили за пределы референтных значений. Данный факт может указывать на воздействие токсических веществ обогатительной фабрики на организм женщин-работниц, приводящих к снижению усвоения йода в организме.

При изучении функционального состояния щитовидной железы в основной и контрольной группах отмечено, что уровень свободного тироксина (св. T_4) не отличался в обеих группах (таблица).

Содержание тиреотропного гормона в основной группе было в 1,6 раза выше по сравнению с контролем, что может указывать на снижение функции щитовидной железы. Аутоантитела к тиреоидной пероксидазе в основной группе были выше референтных значений и достоверно различались с уровнем данных показателей в контрольной группе в 2,6 раза.

Уровень гормонов гипофиза и щитовидной железы, антител к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину в сыворотке крови работниц обогатительной фабрики (M±m)

Группы	Показатели			
	ТТГ, мкМЕ/мл	св.T_4, пмоль/л	АТ ТПО, Ед/мл	АТ ТГ, Ед/мл
Основная	2,4±0,2*	12,25±2,71	64,34±6,4*	16,16±3,4
Контрольная	1,5±0,1	14,4±1,4	24,8±4,5	13,2±2,2

Примечание: * — достоверность различий, $p<0,05$.

Судя по среднему уровню содержания антител к тиреоидной пероксидазе в сыворотке крови у обследуемых женщин, можно предположить формирование аутоиммунного процесса в щитовидной железе работниц основной группы, имеющих контакт с токсичными веществами обогатительной фабрики по

сравнению с контрольной группой, не имеющих такового контакта.

Уровень антител к тиреоглобулину в сыворотке крови укладывался в нормальные значения и не имел достоверных различий в исследованных группах женщин.

Обсуждение. Изменение функционального состояния тиреоидной системы у работниц обогатительной фабрики может быть обусловлено влиянием на них вредных условий труда, что способно приводить к дефициту и снижению усвоения йода в организме. Это отмечали и другие авторы, изучавшие воздействие на данную систему токсических факторов окружающей и производственной среды. Хорошо изучена патогенетическая роль в развитии тиреоидной патологии избытка или дефицита таких микроэлементов, как медь, цинк, свинец, кадмий, которые не только влияют на усвоение йода в организме, но и сами способны в той или иной степени влиять на работу щитовидной железы [6]. При этом на начальных этапах возникает ее гиперфункция, которая в дальнейшем перерастает в гипофункцию вследствие истощения адаптационных механизмов [7].

На этапах дробления и обогащения руды на работниц обогатительной фабрики воздействуют производственный шум, технологическая вибрация, флотореагенты и высокодисперсная рудничная пыль сложного состава, содержащая 3–4 % диоксида кремния, 26 мкг/мі меди, 74 мкг/мі цинка, 0,13 мкг/мі кадмия и 1,6 мкг/мі свинца. Общая оценка факторов рабочей среды и трудового процесса работниц обогатительной фабрики, согласно Р. 2.2.2006–05, соответствует вредному классу условий труда (3.2) [8].

Об участии биоэлементов в регуляции иммунобиологических реакций свидетельствуют высокая избирательная концентрация йода, кобальта, меди, цинка в иммунокомпетентных органах, а также прямые наблюдения об активирующем либо ингибирующем воздействии их биотических доз на синтез антител и реакции клеточного иммунитета [9]. Таким образом, тяжелые металлы способны запускать аутоиммунный механизм.

У большинства работниц обогатительной фабрики имелось увеличение титра антител к ткани щитовидной железы, что указывало на активацию аутоиммунных процессов, способных привести к развитию аутоиммунного тиреоидита и гипофункции щитовидной железы.

Заключение. У работниц обогатительной фабрики под воздействием вредных факторов рабочей среды и трудового процесса имеется риск возникновения патологии щитовидной железы, выражающийся в ее гипофункции и аутоиммунном поражении.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»: «Развитие методологических подходов к комплексному анализу состояния факторов риска среды обитания и сохранению здоровья населения России».

Библиографический список

1. Йододефицитные заболевания в России: простое решение сложной проблемы / Г.А. Герасимов, В.В. Фадеев, Н.Ю. Свириденко [и др.] // М.: Адамантъ, 2002.

2. Поздняк А.О. Роль экологических и производственных факторов в формировании патологии щитовидной железы в условиях йоддефицитной местности: автореф. дис. … д-ра мед. наук. М., 2002. 47 с.

3. Кузьмина Л.П., Безрукавникова Л.М. Значение исследования гормонов щитовидной железы в профпатологии // I Всерос. съезд профпатологов. Тольятти, 2000. С. 200.

4. Состояние щитовидной железы под воздействием токсикантов / С. Н. Аухатова, Ю.Ф. Ишбульдин, Н.Г. Фенченко // Современные вопросы ветеринарной медицины и биологии: сб. науч. трудов по материалам I Междунар. конф. посвящ. 70-летию Башкир. гос. аграр. ун-та. Уфа. 2000. С. 14–15.

5. Макотченко В.М., Сонкин И.С., Цюхно З.И. Эндокринная система при профессиональных заболеваниях. Киев, 1985. 160 с.

6. Влияние микроэлементов на морфофункциональные показатели щитовидной железы / С. В. Нотова, Е.С. Барышева, С. В. Лебедев [и др.] // Вестн. Оренбург. гос. ун-та. 2006. № 2 (Биоэлементология). С. 64–67.

7. Ирмякова А.Р., Сивочалова О.В. Роль факторов рабочей среды в возникновении патологии щитовидной железы // Профессия и здоровье: сб. материалов VIII Всерос. конгресса. М., 2010. С.225–227.

8. Гигиеническая оценка факторов рабочей среды и трудового процесса: критерии и классификация условий труда: рук-во. Р. 2.2.2006–05. М.: Роспотребнадзор, 2005. 137 с.

9. Кадричева С. Г., Савченко А.А., Догадин С. А. Активность неспецифической эстеразы и б-глицерофосфатдегидрогеназы в лимфоцитах крови у больных аутоиммунным тиреоидитом // Проблемы эндокринологии. 2003. Т. 49, № 3. С. 14–17.

Translit

1. Jododeficitnye zabolevanija v Rossii: prostoe reshenie slozhnoj problemy / G.A. Gerasimov, V.V. Fadeev, N.Ju. Sviridenko [i dr.] // M.: Adamant», 2002.

2. Pozdnjak A.O. Rol» jekologicheskih i proizvodstvennyh faktorov v formirovanii patologii shhitovidnoj zhelezy v uslovijah joddeficitnoj mestnosti: avtoref. dis. … d-ra med. nauk. M., 2002. 47 s.

3. Kuz»mina L. P., Bezrukavnikova L.M. Znachenie issledovanija gormonov shhitovidnoj zhelezy v profpatologii // I Vseros. s#ezd profpatologov. Tol»jatti, 2000. S. 200.

4. Sostojanie shhitovidnoj zhelezy pod vozdejstviem toksikantov / S. N. Auhatova, Ju. F. Ishbul»din, N.G. Fenchenko // Sovremennye voprosy veterinarnoj mediciny i biologii: sb. nauch. trudov po materialam I Mezhdunar. konf. posvjashh. 70-letiju Bashkir. gos. agrar. un-ta. Ufa. 2000. S. 14–15.

5. Makotchenko V.M., Sonkin I.S., Cjuhno Z.I. Jendokrinnaja sistema pri professional»nyh zabolevanijah. Kiev, 1985. 160 s.

6. Vlijanie mikrojelementov na morfofunkcional»nye pokazateli shhitovidnoj zhelezy / S. V. Notova, E.S. Barysheva, S. V. Lebedev [i dr.] // Vestn. Orenburg. gos. un-ta. 2006. № 2 (Biojelementologija). S. 64–67.

7. Irmjakova A.R., Sivochalova O.V. Rol» faktorov rabochej sredy v vozniknovenii patologii shhitovidnoj zhelezy // Professija i zdorov»e: sb. materialov VIII Vseros. kongressa. M., 2010. S.225–227.

8. Gigienicheskaja ocenka faktorov rabochej sredy i trudovogo processa: kriterii i klassifikacija uslovij truda: ruk-vo. R. 2.2.2006–05. M.: Rospotrebnadzor, 2005. 137 s.

9. Kadricheva S. G., Savchenko A.A., Dogadin S. A. Aktivnost» nespecificheskoj jesterazy i b-glicerofosfatdegidrogenazy v limfocitah krovi u bol»nyh autoimmunnym tireoiditom // Problemy jendokrinologii. 2003. T. 49, № 3. S. 14–17.

УДК 616.33–002.33.251–089 Оригинальная статья

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СПОСОБА МОДЕЛИРОВАНИЯ ИНФИЦИРОВАННОЙ ОЖОГОВОЙ РАНЫ КОЖИ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Е.А. Добрейкин — *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, аспирант.*

EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF METHODS OF MODELING OF INFECTED BURN WOUNDS OF SKIN IN LABORATORY ANIMALS

E.A. Dobrejkin — *Saratov State Medicai University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Post-graduate.*

Дата поступления — 22.03.2013 г. Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Добрейкин Е.А. **Экспериментальное обоснование способа моделирования инфицированной ожоговой раны кожи у лабораторных животных // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 204–208.**

Цель: разработать способ моделирования инфицированной контролируемой по глубине и площади ожоговой раны с помощью применения лазерного излучения. *Материал и методы.* В условиях хирургического эксперимента на 50 белых лабораторных крысах, под контролем тепловизора, на медную лазерную насадку, установленную на коже животного, осуществлялся контакт световода хирургического лазера в режиме нагрева 220 градусов С в течение 2 с. Проводилось инфицирование ожоговой раны. *Результаты.* Однократное контролируемое лазерное воздействие разработанным способом позволяет ускорить моделирование и последующее инфицирование ожоговой раны последовательно всех слоев кожи. *Заключение.* Созданная модель инфицированной ожоговой раны пригодна для разработки эффективной тактики комбинированного хирургического лечения.

Ключевые слова: моделирование, ожоги, лазерное излучение, инфицированная рана.

Dobrejkin E.A. **Experimental substantiation of infected burn wounds of skin in laboratory animals // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 204–208.**

Objective: To develop a method of simulation of infected area and depth-controlled burn wound through the use of laser radiation. *Material and methods:* The contact surgical fiber laser at heating mode of 220˚C within 2 c. has been used in a surgical experiment on 50 white lab rats under the control of a thermal imager, copper laser nozzle on the skin of an animal. Burn wounds have been infected. *Results:* Controlled single laser effect by the developed method helps speed up the simulation and subsequent infection of burn wounds, all layers of the skin. *Conclusion*. The infected burn wound model is suitable for the development of effective combined surgical treatment.

Key words: modeling, burns, laser radiation, infected wound.

Введение. В литературе описано множество способов создания ожоговых ран в условиях эксперимента, однако лазерные технологии при этом не использовались. Наиболее простым из известных способов моделирования ожоговой раны является применение контактного воздействия нагретых металлических пластин. Известна экспериментальная модель создания ожоговой раны, полученная с помощью бытового электрического паяльника (220 В) мощностью 100 Вт в межлопаточной области спины крысы с полным поражением всей толщи кожи площадью 320 мм^2 [1]. При данном способе моделирования ожога невозможна оценка заданной площади ожоговой раны и характеристика процедуры послойного нагрева кожи. Описано также создание ожоговой раны участка кожи поясничной области путем воздействия водяным паром в течение 5 с [2]. Подобную модель ожоговой раны в межлопаточной области у крыс получали при использовании наполненной кипятком плоскодонной стеклянной колбы с экспозицией 35 с [3]. Недостатками указанных способов является использование в качестве нагревателя водяного пара, что не позволяет точно рассчитать как глубину, так и площадь ожоговой раны.

Новый способ моделирования гнойной (инфицированной) хирургической раны в эксперименте предложили Г.Е. Афиногенов и соавт. [4]. Для моделирования гнойной раны авторы использовали самцов морских свинок, которым на коже межлопаточной области создавали рану длиной 5 см и раневой канал, в который вводили 0,1 мл физиологического раствора с монокультурой тест-микроорганизмов или микробной ассоциацией. Моделирование раны подобным образом позволяло избежать дополнительной контаминации её поверхности, а также провести контаминацию строго регламентированными дозами патогенных микроорганизмов. Г.Е. Григорьев и соавт. [5] для создания инфицированной раны иссекали кожный покров с последующим подшиванием краев раны к подлежащим тканям. Образовавшийся струп и некротизированные ткани иссекали в пределах здоровых тканей и устанавливали полупроницаемую мембрану, под которую вводили бактериальную взвесь, содержащую 0,5 мл E.coli 10^9 и 0,5 мл Ps.aeraginosa 10^9. Способ обеспечивает получение модели инфицированной кожной раны с заданной бактериальной обсемененностью, по своим характеристикам максимально приближенной к реальному клиническому те-

Ответственный автор — Добрейкин Евгений Алексеевич
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.
Тел.: 89379657733
E-mail: dr_dea@mail.ru

чению раневого процесса. Однако для инфицирования моделированной ожоговой поверхности данный способ не пригоден.

Одним из современных способов моделирования ожоговой раны кожи, позволяющих быстро воспроизвести ожоговую рану точно заданной площади и глубины поражения кожи экспериментального животного, является предложение использовать излучение хирургического лазера [6]. Однако при воздействии световодом хирургического лазера «Лазермед 0110» обеспечивается недостаточная площадь лазерного воздействия на кожу, так как световод лазера имеет диаметр 2 мм, и, таким образом, для получения заданной площади ожога требуется многократное воздействие на кожу. Данный способ взят нами за прототип, доработан и апробирован в условиях эксперимента. Других способов моделирования инфицированных ожоговых ран в современной литературе не найдено.

Цель исследования: разработка современного способа моделирования инфицированной контролируемой по глубине и площади ожоговой раны кожи экспериментального животного. Данная проблема остаётся актуальной задачей экспериментальной комбустиологии, практически важной для определения тактики хирургического лечения в зависимости от морфологических особенностей заживления гнойной раны.

Материал и методы. Экспериментальные исследования проведены на 50 белых лабораторных крысах линии «Вистар» мужского пола массой 190±30 г. Возраст лабораторных животных составлял 9 месяцев. Все крысы проходили необходимый карантин в виварии, где они содержались в индивидуальных клетках, в закрытом, теплом помещении на сбалансированном пищевом и свободном водном режиме. Работы с животными проводились в соответствии со всеми современными стандартами Этического комитета и требованиями биоэтических норм [7, 8].

При изучении особенностей течения раневого процесса на протяжении 14 суток после моделирования ожога и инфицирования раны было проведено две серии экспериментов на крысах. В первой серии экспериментов на 25 животных был моделирован ожог III Б степени по разработанному нами способу [9]. 25 животным второй серии проводили инфицирование моделированной термической раны.

Животным под внутримышечным наркозом (Sol. Zoletili 0,5%) в межлопаточном пространстве спины сбривалась шерсть, кожа обрабатывалась спиртом, размечался и брился участок кожи, к коже подводили насадку — медную пластинку площадью 400 мм^2 и толщиной 1 мм. В работе был использован серийный переносной лазер «Лазермед 10–01», и через торец световода лазера контактно, с помощью насадки, воздействовали на кожу излучением длиной волны 1064 нм в постоянном режиме, мощностью на торце световода 7,8–8,2 Вт. Под контролем тепловизора пластинка нагревалась до 220^{O}C, после чего выдерживалась на коже ещё в течение 2 секунд. В результате создавали ожоговую рану последовательно всех слоев кожи до подкожной клетчатки (ожог IIIБ степени) площадью, соответствующей площади медной пластинки (рис. 1).

При инфицировании ожоговых ран животным второй серии эксперимента пользовались лабораторными штаммами Pseudomonas aeruginosa и Staphylococcus aureus. Для этого из суточных агаровых культур по оптическому стандарту мутности Мак-Фарланда готовили суспензию в физиологическом растворе хлорида натрия в конечной концентрации 3Ч10^7 КОЕ/мл и суспензией в объеме 0,1 мл взвеси однократно орошали рану. В результате формировались инфицированные ожоговые раны. Для изучения гистологической картины заживления инфицированной ожоговой раны животных выводили из эксперимента в соответствующие сроки и забирали материал для исследования.

На протяжении 14 суток эксперимента в динамике визуально оценивали деструктивные процессы в ране, проводили планиметрию, макроскопически изучали выделенные участки кожи ожоговой поверхности и пограничной области раневого дефекта. Для проведения гистологического исследования объекты фиксировали в 12%-ном растворе формалина, проводили в спиртах и заливали в целлоидин-парафин. Выполненные парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, азур-эозином по Романовскому, на фибрин по Шуенинову. Гистологические срезы толщиной 5 мкм изучали светооптически с помощью светового микроскопа Nicon Alphaphot-2 YS2-H (Japan).

Результаты. При исследовании гистологических препаратов через сутки после создания ожога во всех сериях экспериментов в зоне термического воздействия были обнаружены выраженные альтеративные изменения: в эпидермисе отсутствовали ядра, границы между отдельными кератиноцитами практически не определялись, эпидермальный пласт представлял собой вакуолизированную массу. Роговой слой окрашивался фуксином в темно-красный цвет. В дерме нарушалось расположение сосочков, под базальной мембраной появлялись полиморфно-ядерные лейкоциты, сетчатый слой резко отечен, коллагеновые волокна образовывали грубые конгломераты и фрагментировались, разрушались сальные железы и волосяные фолликулы (рис. 2).

На 3-й день после воспроизведения ожога у животных рана покрывалась толстым, жестким струпом буровато-коричневого цвета, спаянным с подлежащими тканями. Струп заходил за края раны, наслаиваясь на кожу на расстояние 2–3 мм. Края раны у животных первой серии были утолщены и резко возвышались над струпом (рис. 3). Крысы отказывались от еды, практически не двигались по клетке. В данный период наблюдения начиналось размягчение

Рис. 1. Крыса 0–3. Ожоговая рана, воспроизведенная путем нагрева лазером медной насадки (температура нагрева 220^{0}C, время экспозиции 2 с). Ожог III Б степени

струпа, при надавливании из-под струпа выдавливался серозно-гнойный экссудат.

При исследовании гистологических препаратов обнаружено, что струп состоял из двух слоев: наружного (высохший экссудат местами со скоплениями нейтрофильных лейкоцитов) и внутреннего (с некротизированной тканью, нейтрофильными лейкоцитами и экссудатом).

В дне раны определялись признаки активного экссудативного воспаления, проявляющегося в лимфоцитарно-лейкоцитарной инфильтрации и отеке тканей, нарушении микроциркуляторного русла в виде расширенных сосудов, выраженной периваскулярной инфильтрации. Капилляры, посткапиллярные венулы и мелкие вены в дне раны паралитически расширены, эндотелиальные клетки в них набухшие, с мутной цитоплазмой. Отмечался застой крови, сопровождающийся краевым стоянием лейкоцитов. Характерно наличие мощного лейкоцитарного вала, в котором преобладают нейтрофильные лейкоциты и продукты их распада. Макрофаги и тучные клетки единичные. Края раны резко утолщены за счет отека, эпидермис в состоянии дегенерации (рис. 4).

На 7-е сутки эксперимента ожоговая поверхность оставалась бледной, с редкими грануляциями, фибриновым налетом и подрытыми краями. На 14-е сутки размеры раны в целом уменьшились, но ее края оставались подрытыми, местами сохранялся трудноотделяемый струп. Таким образом, изучение особенностей течения раневого процесса у белых лабораторных крыс, у которых была смоделирована ожоговая рана разработанным методом, показало типовое течение патологического процесса при 100%-ной выживаемости животных в условиях спонтанного (без лечения) заживления.

Для изучения особенностей течения раневого процесса у животных второй серии эксперимента на 3-й день после воспроизведения ожога под местным наркозом снимали струп и инфицировали раны лабораторными штаммами Pseudomonas aeruginosa и Staphylococcus aureus. К 7-м суткам наблюдения ожоговая поверхность раны оставалась бледной, с редкими грануляциями, фибриновым налетом и подрытыми краями. На гистологических препаратах из зоны ожога выявлялись признаки альтерации: отёк дермы, деструкция коллагеновых волокон; были обнаружены небольшие по площади инфильтраты, содержащие нейтрофильные гранулоциты в области сохранившихся волосяных фолликулов. Зона коагуляционного некроза распространялась на всю кожу и подлежащие мышцы. Выявлялось проникновение микроорганизмов внутрь некротизированной ткани. На 10-е сутки после инфицирования ожоговая рана представляла собой бледную, изрытую, неживую ткань, покрытую фибрином, имела место плазморрея. В течение всего срока наблюдения крысы оставались вялыми, пищу и воду почти не принимали. К 14-м суткам эксперимента размеры раны в целом уменьшились, но ее края оставались подрытыми, местами сохранялся трудноотделяемый струп. Морфологические изменения отражали динамику процесса репаративной регенерации, причем выраженность пролиферативных процессов была различная в препаратах парацентральной и краевой зон ожоговой раны (рис. 5, 6).

Обсуждение. В рамках реализации предпринятого экспериментального исследования мы придерживались классификации течения раневого процесса, предложенной коллективом авторов Института

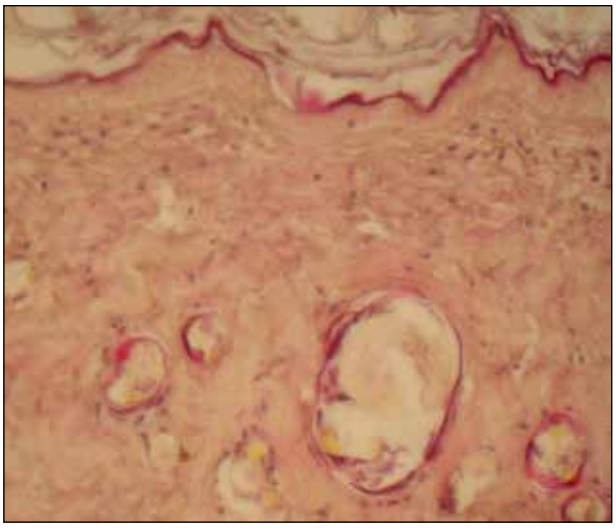


Рис. 2. Альтеративные изменения в зоне ожога. Отек дермы, деструкция коллагеновых волокон, волосяных фолликулов и сальных желез. Первые сутки опыта. Окраска пикрофуксином. Ув.х100

Рис. 3. Крыса 0–7. Ожог III Б степени на третьи сутки эксперимента (до инфицирования)

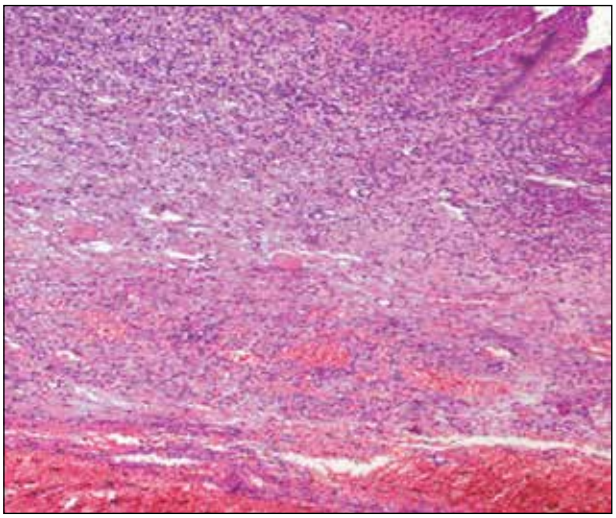


Рис. 4. Гистологический срез кожи крысы 3 с после воспроизведения ожога. Деструкция всех слоев кожи, лейкоцитарная инфильтрация, отек, венозное полнокровие, стаз. Ожог III Б степени. Окраска гематоксилин-эозином. Ув.х50

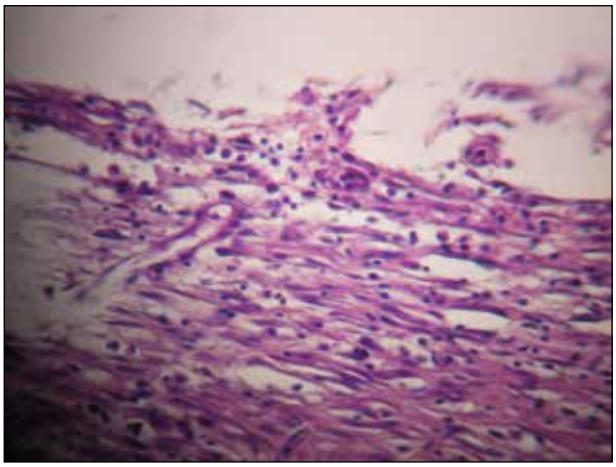


Рис. 5. Крыса 9–14. Парацентральная зона ожоговой раны. 14-е сутки эксперимента. Ожог III Б степени. Окраска гематоксилин-эозином. Ув.х100

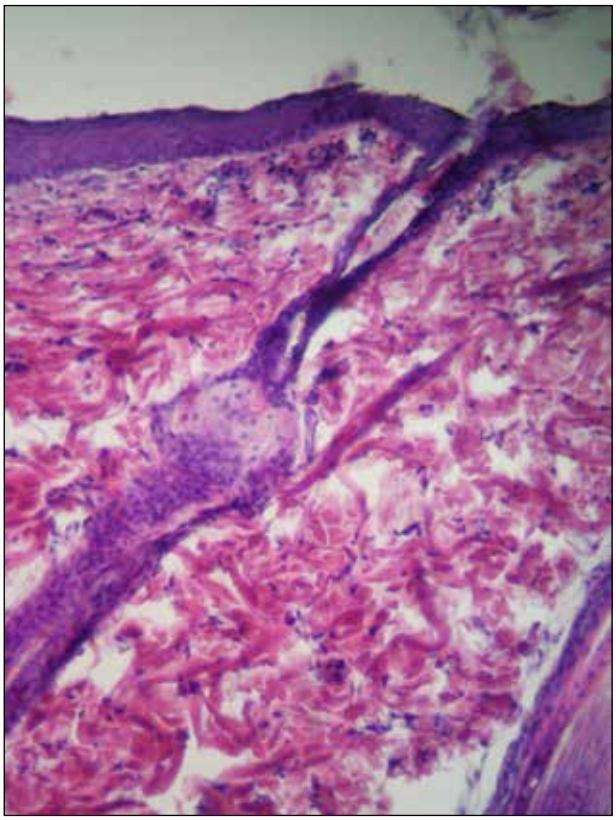


Рис. 6. Крыса 9–14. Краевая зона ожоговой раны. 14-е сутки эксперимента. Ожог III Б степени. Окраска гематоксилин-эозином. Ув.х100

хирургии РАМН им. А.В. Вишневского: 1) фаза воспаления, разделяющаяся на период сосудистых изменений и период очищения раны от некротических тканей; 2) фаза регенерации, образования и созревания грануляционной ткани; 3) фаза реорганизации рубца и эпителизации. Поставленная цель исследования предполагала решение следующих задач: 1) определить клинико-морфологические характеристики моделированной лазером ожоговой раны III Б степени, иллюстрирующие процесс регенерации раны в первые 14 суток после нанесения ожога; 2) оценить особенности течения раневого процесса моделированной термической раны после инфицирования ее указанным способом.

Двухнедельное изучение течения раневого процесса в экспериментах первой серии с использованием установленных параметров излучения хирургического лазера показало типичное течение патологического процесса, не отличающееся по визуальным и клинико-морфологическим характеристикам от ожоговых ран, полученных другими способами в условиях спонтанного (без лечения) заживления. В краях ран лишь на 14-е сутки у животных первой серии отмечена тенденция к появлению рыхлых грануляций и лишь в двух наблюдениях отмечено начало эпителизации раневой поверхности главным образом за счет пролиферации эпидермиса.

Проведенное исследование животным второй серии позволило установить некоторые особенности развития деструктивных процессов, особенно во второй и третьей фазах раневого процесса. Так, при инфицировании ожоговой раны III Б степени установлен ряд значительных отличий как в макроскопической оценке самой раны, так и в особенностях развивающихся через 7–14 суток репаративной регенерации и пролифирации. При этом обнаруживалось повреждение всей толщи эпителиального покрова, наблюдался коагуляционный некроз эпителия. Коагуляционный некроз захватывал и собственно дерму, где обнаруживались некротизированные клеточные элементы с явлениями резко выраженного кариопикноза. В большинстве срезов явления некроза дермы наблюдались вплоть до жировой клетчатки, а в ряде случаев отмечалось поражение и самой подкожно-жировой клетчатки.

При сравнительном исследовании темпов заживления ран и морфологических признаков раневого процесса во второй экспериментальной серии нами отмечено замедление фаз раневого процесса. При инфицированных ожоговых ранах удлинялись сроки демаркации некротических тканей, периода клеточной инфильтрации, резко замедлен темп разрастания сосудистой сети и развития грануляционной ткани. Так, во всех наблюдениях даже к 14-м суткам не отмечено полного очищения раны от гнойно-некротических тканей, появления полноценных грануляций и тем более признаков эпителизации раны.

Данные клинико-морфологические признаки свидетельствуют о тяжести течения раневого процесса при гнойных осложнениях глубоких ожогов, что должно найти отражение в определении адекватной лечебной тактики. Так, если в I фазе необходимо обеспечить антимикробное, некролитическое, сорбирующее, обезболивающее и защитное действие, то во II и III фазах следует создать физические условия для оптимального течения репаративных процессов.

Заключение. В результате проведенного экспериментального исследования разработана и запатентована современная модель создания ожоговых ран с помощью лазерных технологий, способная программировать как размеры, так и глубину ожогового поражения кожи. В целом разработанный способ моделирования ожоговых ран прост в техническом исполнении, значительно сокращает время термического воздействия на кожу, экономически целесообразен и доступен, позволяет стандартизировать эксперимент, четко соблюдать заданные критерии площади и глубины ожога и может применяться в экспериментальной хирургии и комбустиологии. Принципиальные клинико-морфологические особенности течения раневого процесса отме-

чены при инфицировании ожоговой раны. В перспективе продолженные нами исследования будут направлены на выбор рациональной тактики хирургического лечения, при котором в зависимости от фазы и характера раневого процесса целесообразно применение лазерных нанотехнологий.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках научно-исследовательской программы кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ. Номер государственной регистрации 01200959762. Работа поддержана грантом Инновационно-инвестиционного фонда Самарской области. Тема: «Экспериментальное обоснование сочетанного применения наночастиц меди и низкоинтенсивного лазерного облучения для лечения ожоговых ран». Номер госрегистрации 01201153381, Самара, 2011 г. Имеется патент на изобретение № 247232: «Способ моделирования термической ожоговой раны у лабораторных животных».

Библиографический список

1. Шин Ф.Е., Стрельников П.И., Странадко Е.Ф. Фотодинамическая терапия экспериментальных ожоговых ран // Лазерная медицина. 2009. № 13. С. 55–60.

2. Богатова И.П., Паничев А.М., Кокшарова В.П. Структура эндотелиоцитов лимфатических капилляров кожи в условиях коррекции раневого процесса при термическом ожоге // Бюллетень СО РАМН. 2005. № 1 (115). С. 37–42.

3. Болтовская В.В. Патоморфология раневого процесса в зоне глубокого ожога кожи в условиях применения низкоинтенсивного электромагнитного излучения: автореф. дис. … канд. мед. наук. Саратов, 2006. 14 с.

4. Способ моделирования гнойной (инфицированной) хирургической раны в эксперименте: пат. № 2195709 от 27.11.2002 / Г.Е. Афиногенов.

5. Способ моделирования инфицированной кожной раны: пат. № 2431890 от 12.09.2010 / Г.Е. Григорьев.

6. Способ моделирования ожоговых ран в эксперименте: заявка на изобр. № 2010143368 от 22.10.10. / В.В. Алипов.

7. Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных (прил. к приказу МЗ СССР от 12.08.1977 г. № 755). М., 1980.

8. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS № 123), г. Страсбург, 18.03.1986 г. М., 1990.

9. Способ моделирования термической ожоговой раны кожи у лабораторных животных: пат. № 2472232 от 24.03.2011 / А.В. Колсанов, В.В. Алипов, Е.А. Добрейкин.

Translit

1. Shin F.E., Strel»nikov P. I., Stranadko E.F. Fotodinamicheskaja terapija jeksperimental»nyh ozhogovyh ran // Lazernaja medicina. 2009. № 13. S. 55–60.

2. Bogatova I.P., Panichev A.M., Koksharova V.P. Struktura jendoteliocitov limfaticheskih kapilljarov kozhi v uslovijah korrekcii ranevogo processa pri termicheskom ozhoge // Bjulleten» SO RAMN. 2005. № 1 (115). S. 37–42.

3. Boltovskaja V.V. Patomorfologija ranevogo processa v zone glubokogo ozhoga kozhi v uslovijah primenenija nizkointensivnogo jelektromagnitnogo izluchenija: avtoref. dis. … kand. med. nauk. Saratov, 2006. 14 s.

4. Sposob modelirovanija gnojnoj (inficirovannoj) hirurgicheskoj rany v jeksperimente: pat. № 2195709 ot 27.11.2002 / G.E. Afinogenov.

5. Sposob modelirovanija inficirovannoj kozhnoj rany: pat. № 2431890 ot 12.09.2010 / G.E. Grigor»ev.

6. Sposob modelirovanija ozhogovyh ran v jeksperimente: zajavka na izobr. № 2010143368 ot 22.10.10. / V.V. Alipov.

7. Pravila provedenija rabot s ispol»zovaniem jeksperimental»nyh zhivotnyh (pril. k prikazu MZ SSSR ot 12.08.1977 g. № 755). M., 1980.

8. Evropejskaja konvencija o zashhite pozvonochnyh zhivotnyh, ispol»zuemyh dlja jeksperimentov ili v inyh nauchnyh celjah (ETS № 123), g. Strasburg, 18.03.1986 g. M., 1990.

9. Sposob modelirovanija termicheskoj ozhogovoj rany kozhi u laboratornyh zhivotnyh: pat. № 2472232 ot 24.03.2011 / A.V. Kolsanov, V.V. Alipov, E.A. Dobrejkin.

УДК 572:616.716.8 (571.5) Оригинальная статья

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНАХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ ЗОЛОТЫХ НАНОЧАСТИЦ

Г.Н. Маслякова *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующая кафедрой патологической анатомии, профессор, доктор медицинских наук;* ***С. С. Пахомий*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, ассистент кафедры патологической анатомии;* ***А.Б. Бучарская*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, руководитель Научно-образовательного центра фундаментальной медицины и нанотехнологий НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, кандидат биологических наук;* ***О.В. Злобина —*** *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава, ассистент кафедры гистологии, кандидат медицинских наук;* ***Н.А. Наволокин*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра патологической анатомии, студент 6 курса,* ***А.Н. Понукалин*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, руководитель отдела реконструктивной уронефрологии и трансплантации почки НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, кандидат медицинских наук;* ***Н.Г. Хлебцов —*** *ИБФРМ РАН, заведующий базовой кафедрой биофизики ФНП СГУ, зав. лабораторией нанобиотехнологии ИБФРМ РАН, профессор, доктор физико-математических наук;* ***Б.Н. Хлебцов —*** *ИБФРМ РАН, ведущий научный сотрудник лаборатории нанобиотехнологии ИБФРМ РАН, доктор физико-математических наук,* ***В.А. Богатырев —*** *ИБФРМ РАН, ведущий научный сотрудник лаборатории нанобиотехнологии ИБФРМ РАН, профессор базовой кафедры биофизики ФНП СГУ, доктор биологических наук.*

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE ORGANS OF LABORATORY ANIMALS DURING THE PROLONGED ORAL ADMINISTRATION OF GOLD NANOPARTICLES

G.N. Maslyakova *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Pathological Anatomy, Professor, Doctor of Medical Science;* ***S. S. Pakhomiy*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Pathological Anatomy, Assistant;* ***A.B. Bucharskaya —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Uronephrology, Head of Scientific Educational Centre of Fundamental Medicine and Nanotechnologies, Candidate of Biological Science;* ***O.V. Zlobina****- Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Histology, Assistant, Candidate of Medical Science;* ***N.A. Navolokin*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Medical Faculty;* ***A.N. Ponukalin —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Uronephrology, Head of Department of Reconstructive Uronephrology and Kidney Transplantation, Candidate of Medical Science;* ***N.G. Khlebtsov —*** *Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms, Head of Laboratory of Nanobiotechnology, Professor, Doctor of Physico-Mathematical Science;* ***B.N. Khlebtsov —*** *Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms, Laboratory of Nanobiotechnology, Chief Research Assistant, Doctor of Physico-Mathematical Science;*

V.A. Bogatyrev *— Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms, Laboratory of Nanobiotechnology, Chief Research Assistant, Doctor of Biological Science.*

Дата поступления — 26.03.2013 г. Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Маслякова Г.Н., Пахомий С. С., Бучарская А.Б., Злобина О.В., Наволокин Н.А., Понукалин А.Н., Хлебцов Н.Г., Хлебцов Б.Н., Богатырев В.А. **Морфологические изменения в органах лабораторных животных при длительном пероральном введении золотых наночастиц // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 208–213.**

Цель: оценить выраженность морфологических изменений во внутренних органах лабораторных животных при длительном пероральном введении золотых наночастиц разного размера. *Материал и методы.* Эксперимент выполнен на 40 белых беспородных крысах, разделенных на 4 группы. Животные опытных групп получали перорально золотые наночастицы по соответствующей схеме. *Результаты.* При сравнении морфологических изменений во внутренних органах лабораторных животных установлено, что введение золотых наночастиц разного размера приводит к однотипным нарушениям морфологической структуры, при этом наиболее выраженные изменения вызывают золотые наночастицы размером 1–3 и 50 нм. *Заключение.* Наиболее выраженные морфологические перестройки во внутренних органах вызывают золотые наночастицы размером 1–3 и 50 нм, что свидетельствуют о размерно-зависимом влиянии золотых наночастиц.

Ключевые слова: золотые наночастицы, морфология, морфометрия, токсичность.

Maslyakova G.N., Pakhomiy S. S., Bucharskaya A.B., Zlobina O.V., Navolokin N.A., Ponukalin A.N., Khlebtsov N.B., Khlebtsov B.N., Bogatyrev V.A. **Morphological changes in the organs of laboratory animals during the prolonged oral administration of gold nanoparticles // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 208–213.**

The purpose of the article is to assess the severity of the morphological changes in the internal organs of laboratory animals with prolonged oral administration of gold nanoparticles of different sizes. *Material and methods*: The experiment was carried out on 40 albino rats which were divided into 4 groups. Animals of the experimental group received oral gold nanoparticles by the appropriate scheme. *Results*: At comparing the morphological changes in the internal organs of laboratory animals it was established that the introduction of gold nanoparticles of different sizes leads to the same type of disturbances of morphological structure, the gold nanoparticles of 1–3 and 50 nm cause the most expressive changes. *Conclusion:* The most significant morphological modifications in the internal organs were caused by gold nanoparticles of 1–3 and 50 nm. It points out to the size-dependence of the effect of gold nanoparticles.

Key words: gold nanoparticles, morphology, morphometry, toxicity.

Введение. В последние годы отмечается резкое увеличение количества публикаций, посвященных наномедицине [1]. Предполагается, что в ближайшем будущем применение наноматериалов приведет к революционным достижениям в лечении многих заболеваний. Уже сегодня коллоидное золото используют в качестве носителя для доставки лекарственных веществ, генетического материала, антигенов и как собственно лекарственное или диагностическое средство при терапии опухолей или ревматоидного артрита [1, 2].

Однако активное внедрение нанотехнологий в практическую медицину требует тщательного изучения потенциальных рисков и возможных побочных эффектов, связанных с их применением. Несмотря на то что наноматериалы в мире уже используются более десяти лет, ни один вид наночастиц не был изучен в полном объеме на безопасность ни в одной из стран мира [3, 4].

По отношению к золотым наночастицам (ЗНЧ) остаются нерешенными вопросы биораспределения и циркуляции в кровяном русле, их фармакокинетики и выведения из организма, а также потенциальной токсичности с учетом размеров, длительности и способов введения. В рамках данной проблемы актуальным является определение характера и выраженности повреждающего влияния ЗНЧ на организм лабораторных животных с обязательным морфологическим исследованием внутренних органов. Это связано с тем, что оценка морфологического состояния органов, в первую очередь ответственных за метаболизм и экскрецию, непосредственно после окончания введения исследуемого вещества позволяет визуально оценить патологические изменения в структуре органа и охарактеризовать их количественно [5].

Ответственный автор — Маслякова Галина Никифоровна
Адрес: 410012, г. Саратов, Б. Казачья, 112.
Тел: 8 (8452) 66-97-51
E-mail: gmaslyakova@yandex.ru

Цель: оценить выраженность морфологических изменений во внутренних органах лабораторных животных при длительном пероральном введении ЗНЧ разного размера. Актуальность задачи продемонстрирована недавно в работе [6], в которой также изучались эффекты размера и заряда золотых наночастиц при длительном пероральном введении самкам крыс. В частности, авторы указали, что на сегодняшний день пока трудно сделать какие-либо общие выводы из результатов их исследования.

Материал и методы. Экспериментальное исследование выполняли на базе Научно-образовательного центра фундаментальной медицины и нанотехнологий Саратовского государственного медицинского университета. Эксперименты на животных проводили в соответствии с Женевской конвенцией «International Guiding principles for Biomedical Research Involving Animals» (Geneva, 1990). Принимая во внимание тот факт, что биологические эффекты наночастиц зависят от нескольких параметров, в нашем исследовании использовались частицы коллоидного золота диаметром 1–3 нм, 15 нм и 50 нм (концентрация золота 57 мкг/мл), синтезированные в лаборатории нанобиотехнологии ИБФРМ РАН (г. Саратов) (зав. лабораторией д-р физ.-мат. наук проф. Н.Г. Хлебцов). Средний размер ЗНЧ определяли по электронно-микроскопическим изображениям на микроскопе Libra-120 (Carl Zeiss, Jena, Germany).

Эксперимент выполнен на сорока здоровых белых беспородных половозрелых крысах-самцах с массой тела 180–260 г, полученных из вивария ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. При разработке модели экспериментального исследования за основу положено «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [5]. Исследование выполнено на четырех группах животных. Первая группа — контрольная. Вторая, третья и четвертая группы — опытные. Крысам опытных групп ЗНЧ вводили перорально через день из расчета 190

мкг/кг массы животного в течение 8 дней по следующей схеме: 1-я опытная группа — ЗНЧ диаметром 1–3 нм, 2-я опытная группа — ЗНЧ размером 15 нм, 3-я опытная группа — ЗНЧ 50 нм. Крысам контрольной группы вводили через день перорально по 1 мл физиологического раствора.

Для проведения морфологического исследования проводился забор кусочков внутренних органов (селезенки, печени, почек, легких, желудка). Забор материала осуществляли через 24 часа после окончания введения. Гистологические срезы готовили по стандартной методике и окрашивали гематоксилин-эозином. Морфометрический анализ гистологических препаратов проводили с помощью микровизора медицинского проходящего света μVizo-101 ЛОМО.

Для обработки полученных в ходе исследований данных использовали пакет прикладных статистических программ Statistica 10.0 (Stat Soft Inc, США). Представленная статистическая обработка данных заключалась в проверке соответствия формы распределения количественных признаков нормальному с помощью применения теста Колмогорова — Смирнова. Нулевую гипотезу отвергали в случае $p<0.05$. Для каждого показателя в исследуемых группах вычисляли среднее арифметическое (M), среднюю ошибку среднего арифметического (m), среднеквадратичное отклонение (σ). Показатель достоверности различий (P) определялся с использованием критериев Стьюдента (t). Различия оценивались как достоверные при вероятности 95% ($p<0.05$) и выше. Исследование взаимосвязи между количественными признаками осуществляли при помощи метода Пирсона, при этом определяли наличие связи, ее направление и силу.

Результаты. Проведенные исследования показали, что морфологические изменения, возникающие во внутренних органах лабораторных животных при длительном пероральном введении ЗНЧ, носят размерно-зависимый характер.

В легких строение бронхиального дерева сохранялось, в просвете бронхов разного калибра содержалась слизь, в группе введения ЗНЧ размером 50нм в просвете так же обнаружены слущенные клетки мерцательного эпителия. В области корней легкого располагались клеточные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоцитов, немногочисленных бластных клеток, макрофагов, плазматических клеток. Во всех группах отмечается увеличение средней площади перибронхиальных инфильтратов: ЗНЧ размером 1–3 нм — 1580, ЗНЧ диаметром 15 нм — 1480, ЗНЧ 50нм — 1620, что статистически значимо превышало контрольные значения (1098±70) (табл. 1).

В респираторном отделе легких во всех опытных группах отмечалось образование очагов острой эмфиземы с истончением и разрывом межальвеолярных перегородок. В группе введения ЗНЧ размером 50 нм также были обнаружены участки утолщения межальвеолярных перегородок за счет незначительного отека и полнокровия.

В печени гистоархитектоника органа была сохранена, в гепатоцитах развивалась различной степени выраженности белковая дистрофия. При введении ЗНЧ размером 15 нм в цитоплазме гепатоцитов появлялась незначительная зернистость. В группе животных, получавших ЗНЧ диаметром 1–3 нм и 50 нм, обнаружена более выраженная зернистая дистрофия, а в некоторых случаях помимо зернистой дистрофии появлялись единичные клетки с вакуолизацией цитоплазмы. Фрагментация цитоплазмы на отдельные глыбки была обнаружена только в группе введения ЗНЧ размером 50 нм (в 70% случаев).

При анализе морфометрических показателей печени определяли коэффициент нормализации паренхимы (КНП), абсолютное число лимфоцитов и непаренхиматозных элементов (НПЭ) — клеток Купфера, эндотелиоцитов, клеток Ито. При пероральном введении ЗНЧ во всех опытных группах отмечается значительное снижение количества нормальных гепатоцитов и увеличение числа клеток паренхимы с признаками дистрофии и некроза (дегенерирующих) по сравнению с группой контроля (табл. 2).

Число дегенерирующих гепатоцитов при размерах ЗНЧ 15 нм составило 82.7±6.2 ($P<0.001$), при введении ЗНЧ размером 50 нм — 99.1±10.9 ($P<0.001$).

Таблица 1

Средняя площадь перибронхиальной инфильтрации при 8-дневном введении ЗНЧ разного размера

Показатель	Контроль	ЗНЧ перорально (190 мкг/кг) *(M±m)*		
		ЗНЧ 1–3 нм	ЗНЧ 15 нм	ЗНЧ 50 нм
Средняя площадь перибронхиальной инфильтрации, мм^2	1098±70	1580±130	1480±130	1620±120

Таблица 2

Изменение клеточного состава печени при пероральном введении ЗНЧ разного размера в течение 8 дней

Группы наблюдения	Морфометрические показатели в поле зрения. Ув. 400			
	Общее число дегенерирующих гепатоцитов	Нормальные гепатоциты	Кол-во некротизиро-ванных гепатоцитов	КНП
1. Контрольная	37.2±4.1	431.5±24.9	- —	11.7±1.7
2. ЗНЧ 1–3 нм	124.58±9.7	143.7±11.9	43.9±6.0	1.15±0.12
3. ЗНЧ 15 нм	82.7±6.2	243±21.2	26.3±3.2	2.9±0.23
4. ЗНЧ 50 нм	99.08±10.9	122.8±9.8	31.6±6.4	1.2±0.13
Достоверность различий	P 1–2<0.001 P 1–3<0.001 P 1–4<0.001	P 1–2<0.001 P 1–3<0.001 P 1–4<0.001	P 1–2<0.001 P 1–3<0.001 P 1–4<0.001	P 1–2<0.001 P 1–3<0.001 P 1–4<0.001

Максимальное количество дегенерирующих гепатоцитов наблюдалось при введении ЗНЧ размером 1–3 нм (124.6±9.7, P<0.001). Кроме того, в группе введения ЗНЧ 1–3 нм и 50 нм выявляются умеренно выраженные некробиотические изменения в виде фокальных некрозов гепатоцитов с вовлечением в процесс нескольких клеток. Число очаговых некрозов единичных гепатоцитов и групп клеток (3–5 гепатоцитов) составило 9–12 в поле зрения (х400).

Для оценки выраженности дистрофических и некробиотических изменений в печени применяли коэффициент нормализации паренхимы КНП, показывающий отношение нормальных гепатоцитов к дегенерирующим. Наиболее наглядно реакцию гепатоцитов в ответ на введение ЗНЧ разных размеров иллюстрирует рис. 1.

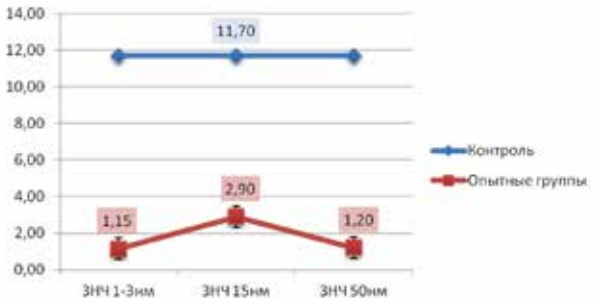


Рис. 1. Изменение КНП при пероральном введении ЗНЧ разного размера в течение 8 дней

Количество НПЭ печени во всех опытных группах увеличивалось по сравнению с группой контроля (табл. 3).

Как видно из табл. 3, в группе крыс, получавших ЗНЧ диаметром 1–3 нм, по сравнению с контрольной группой, абсолютное число клеточных элементов было статистически значимо увеличено за счет лимфоцитов (38.2±3.0, P1-2<0.001). Аналогичная морфологическая картина наблюдалась и при введении ЗНЧ диаметром 15 нм и 50 нм (38.3±9.1 и 23.9±4.5 соответственно).

При корреляционном анализе обращает на себя внимание большое количество достоверных отрицательных взаимосвязей, что в целом указывает на то, что максимальное повреждающее действие оказали ЗНЧ размером 1–3 нм. Умеренную отрицательную корреляционную зависимость с размером ЗНЧ показали такие параметры, как количество дегенерирующих гепатоцитов (r=–0.57, P<0.01), количество некрозов (r=0.58, P<0.01), абсолютное число НПЭ (r=–0.59, P<0.01) и количество лимфоцитов (r=–0.69, P<0.01).

Сила и направление корреляционных зависимостей изменяется в зависимости от сравниваемых показателей. Наиболее выраженная положительная корреляционная зависимость обнаружена между количеством нормальных гепатоцитов и КНП (r=0.95, P<0.01), при этом важным моментом является тот факт, что повышение количества дегенерирующих гепатоцитов и некрозов приводит к снижению КНП (r=–0.74, P<0.01 и r=–0.56, P<0.01 соответственно). Кроме того, стоит отметить, что увеличение количества дегенерирующих гепатоцитов приводит к уменьшению количества нормальных гепатоцитов (r=–0.50, P<0.01) и увеличению количества некрозов (r=–0.67, P<0.01). Повышение количества НПЭ печени сопровождается повышением количества лимфоцитов (r=0.97, P<0.01) и клеток РЭС (r=0.47, P<0.01)

При гистологическом исследовании почек существенных отличий морфологической картины между группами не обнаружено. В почках развивается дистрофия эпителия канальцев, отмечается некроз отдельных клеток. Просвет извитых канальцев был сужен, имел звездчатый вид, в некоторых полях зрения в просвете отмечался слущенный эпителий. Клубочки имели нормальные размеры или были незначительно увеличены за счет полнокровия, просвет капсулы свободный. Капиллярные петли клубочков были умеренно расширены, заполнены эритроцитами. В мелких артериолах отмечалось плазматическое пропитывание.

В желудке грубых нарушений структуры органа не выявлено, слизистая оболочка во всех исследуемых случаях была сохранена, инфильтрировна эозинофилами.

В селезенке в группах введения ЗНЧ размером 1–3 и 15 нм отчетливо различалась граница между красной и белой пульпой, лимфоидные фолликулы были обычных размеров, округлой или овальной формы, единичные фолликулы содержали светлые центры размножения, представленные несколькими крупными клетками. В группе введения ЗНЧ 50 нм практически во всех случаях граница между красной и белой пульпой отчетливо не различалась, наружные контуры лимфатических фолликулов были размытые. В белой пульпе отмечалось увеличение размеров лимфатических фолликулов, появлялись светлые центры размножения.

При сравнении морфологических изменений во внутренних органах лабораторных животных можно отметить, что, введение ЗНЧ разного размера приводит к однотипным нарушениям морфологической

Таблица 3

Абсолютное количество лимфоцитов и непаренхиматозных элементов в печени крыс контрольной и опытных групп

Группы наблюдения	Морфометрические показатели абсолютного числа НПЭ в поле зрения. Ув. 400		
	Общее число клеток	Лимфоциты	Клетки РЭС
Контрольная	26.2±5.9	17.6±4.2	8.5±2.39
Введение ЗНЧ диаметром 1–3 нм	47.5±3.7	38.2±3.0	9.33±1.5
Введение ЗНЧ диаметром 15 нм	51.4±11.0	38.3±9.1	13.4±2.6
Введение ЗНЧ диаметром 50 нм	34±4.2	23.9±4.5	10±20
Достоверность различий	P 1–2<0.001 P 1–3<0.001 P 1–4<0.001	P 1–2<0.001 P 1–3<0.001 P 1–4<0.05	P 1–2<0.001 P 1–3<0.001 P 1–4<0.001

структуры, причем наиболее выраженные изменения вызывают ЗНЧ размером 1–3 и 50 нм.

Обсуждение. Сведений о влиянии ЗНЧ на морфологию внутренних органов крайне мало. Основная масса исследований, направленных на изучение токсичности ЗНЧ, выполнена в экспериментах с клеточными культурами in vitro. Количество данных, полученных в экспериментах с животными in vivo, весьма незначительно. Оценке токсического действия ЗНЧ различного диаметра (от 3 до 100 нм) посвящена работа Chen et al. [7]. По их данным, внутрибрюшинное введение ЗНЧ диаметром 3, 5, 50 и 100 нм не сопровождалось какими-либо изменениями в состоянии животных, в то время как введение ЗНЧ диаметром 8, 12, 17 и 37 нм приводило к повышенной утомляемости, потере аппетита, изменению окраса, потере веса. В работе Cho et al. [8] при внутривенном однократном введении 13 нм ЗНЧ в дозах 0.17, 0.85 и 4.26 мг/кг обнаружены признаки острого воспаления и апоптоза в клетках печени.

Исследованию закономерностей распределения ЗНЧ в организме лабораторных животных и изучению морфологических изменений, развивающихся под их влиянием в мягких тканях и внутренних органах, посвящена работа Масляковой и др. [9] (см. также работу Terentyuk et al. [10] по размерной зависимости циркуляции, биораспределения и морфологическим эффектам золотых наночастиц и нанооболочек). Установлено, что морфологические изменения во внутренних органах при внутривенном введении ЗНЧ носят размерно-зависимый характер. По данным авторов, морфофункциональное состояние органов в большей степени обусловлено размером ЗНЧ и в меньшей степени их количественным содержанием.

Проведенное нами исследование показало, что морфологические изменения во внутренних органах при длительном пероральном введении ЗНЧ носили размерно-зависимый характер, при этом наиболее выраженные изменения вызывали ЗНЧ размером 1–3 и 50 нм. На гистологических препаратах печени во всех группах зафиксированы признаки повреждения гепатоцитов. Морфологическим подтверждением размерно-зависимого влияния ЗНЧ на строение печени служит снижение КНП, который является одним из важнейших критериев в морфологической оценке состояния печени, так как позволяет оценить интенсивность дистрофических и некробиотических изменений в органе на основе отношения количества нормальных гепатоцитов к дегенерирующим [11]. Минимальные значения КНП были получены в группах введения ЗНЧ размерами 1–3 и 50 нм (рис. 2).

В легких лабораторных животных отмечается увеличение средней площади перибронхиальных инфильтратов, максимальные показатели зафиксированы для групп введения ЗНЧ размером 1–3 и 50 нм (рис. 3).

В почках развивается дистрофия эпителия канальцев, отмечается некроз отдельных клеток. В селезенке в группе введения ЗНЧ 50 нм найдены признаки усиления процессов пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток, что выражалось в повышении количества иммунобластов в белой пульпе селезенки.

Описанная морфологическая картина вполне согласуется с литературными данными о морфологических перестройках внутренних органов лабораторных животных под влиянием различных воздействий. Таким образом, выявленные морфологические изменения во внутренних органах указывают на вполне определенную и отчетливую тенденцию к развитию размерно-зависимого повреждающего действия ЗНЧ.

Заключение. Резюмируя изложенные данные, можно прийти к заключению, что пероральное введение ЗНЧ разного размера в течение 8 дней приводит к изменению морфологического строения внутрен-

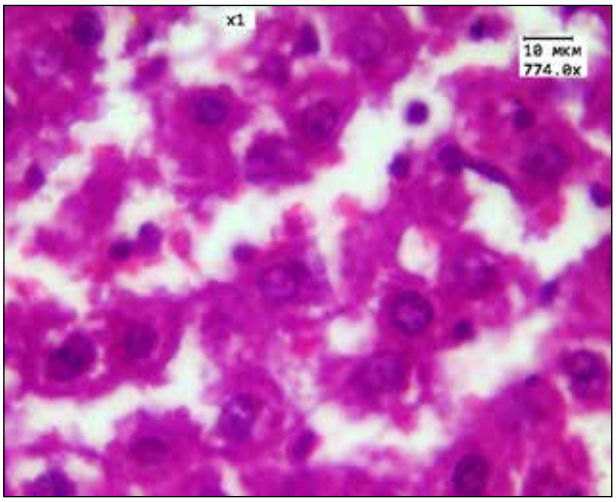
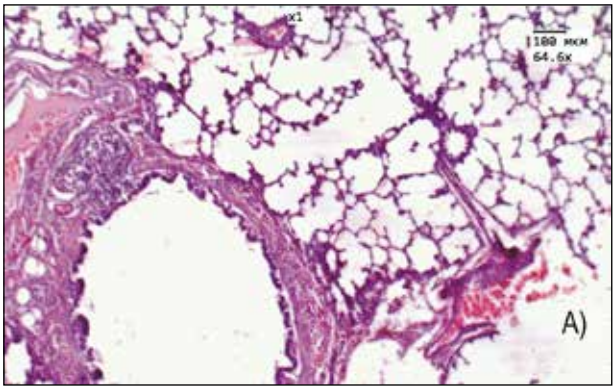
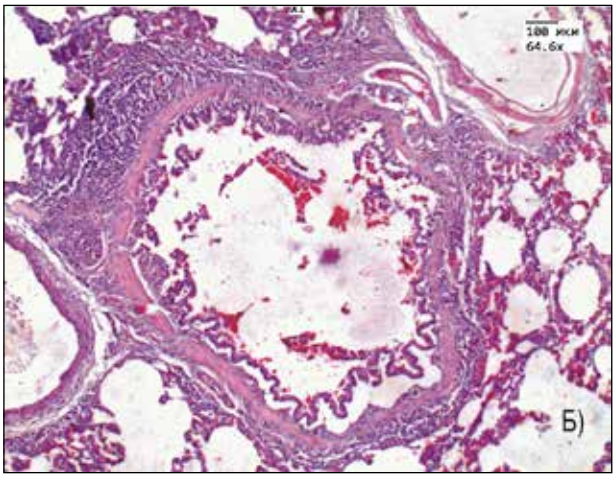


Рис. 2. Морфологическая картина печени при пероральном введении ЗНЧ 50 нм



А



Б

Рис. 3. Морфологическая картина легкого:
А) контрольная группа, Б) группа перорального введения ЗНЧ размером 50 нм

них органов лабораторных животных, которое имеет обратимый характер. Наиболее выраженные морфологические перестройки во внутренних органах вызывают ЗНЧ размером 1–3 и 50 нм, что свидетельствуют о размерно-зависимом влиянии ЗНЧ.

Конфликт интересов. Отсутствует.

Библиографический список

1. Dykman L., Khlebtsov N. Gold nanoparticles in biomedical applications: Recent advances and perspectives // Chem. Soc. Rev. 2012. Vol. 41. P. 2256–2282.

2. The golden age: gold nanoparticles for biomedicine / E. C. Dreaden, A. M. Alkilany, X. Huang [et al.] // Chem. Soc. Rev. 2012. Vol. 41. P. 2740–2779.

3. Khlebtsov N. G., Dykman L. A. Biodistribution and toxicity of engineered gold nanoparticles: a review of in vitro and in vivo studies // Chem. Soc. Rev. 2011. Vol. 40. P. 1647–1671.

4. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 31 октября 2007 г. № 79 «Об утверждении Концепции токсикологических исследований, методологии оценки риска, методов идентификации и количественного определения наноматериалов». М., 2007.

5. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ М.: Медицина, 2005. 86 с.

6. Schleh C., Semmler-Behnke M., Lipka J., Wenk A., Hirn S., Schäffler M., Schmid G., Simon U., Kreyling W. G. Size and surface charge of gold nanoparticles determine absorption across intestinal barriers and accumulation in secondary target organs after oral administration // Nanotoxicology. 2012. Vol. 6. P. 36–46.

7. Chen Y.-S., Hung Y.-C., Liau I., Huang G. S. Assessment of the in vivo toxicity of gold nanoparticles // Nanoscale Res. Lett. 2009. Vol. 4. P. 858–864.

8. Cho W.-S., Cho M., Jeong J., Choi M., Cho H.-Y., Han B. S., Kim S. H., Kim H. O., Lim Y. T., Chung B. H., Jeong J. Acute toxicity and pharmacokinetics of 13 nmsized PEG-coated gold nanoparticles // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2009. Vol. 236. P. 16–24.

9. Морфологические изменения во внутренних органах крыс после внутривенного введения золотых наночастиц / Г. Н. Маслякова, Л. В. Сулейманова, Г. С. Терентюк [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. 2009. Т. 8, № 1. С. 21.

10. Circulation and distribution of gold nanoparticles and induced alterations of tissue morphology at intravenous particle delivery / G. S. Terentyuk, G. N. Maslyakova, L. V. Suleymanova [et al.] // J. Biophotonics. 2009. Vol. 2. P. 292–302.

11. Проблема регенерации патологически измененных органов и обратимости патологических изменений / под ред. Б. П. Солопаева // Регенерация, адаптация, гомеостаз: сб. науч. трудов. Горький, 1990. С. 6.

Translit

1. Dykman L., Khlebtsov N. Gold nanoparticles in biomedical applications: Recent advances and perspectives // Chem. Soc. Rev. 2012. Vol. 41. P. 2256–2282.

2. The golden age: gold nanoparticles for biomedicine / E. C. Dreaden, A. M. Alkilany, X. Huang [et al.] // Chem. Soc. Rev. 2012. Vol. 41. P. 2740–2779.

3. Khlebtsov N. G., Dykman L. A. Biodistribution and toxicity of engineered gold nanoparticles: a review of in vitro and in vivo studies // Chem. Soc. Rev. 2011. Vol. 40. P. 1647–1671.

4. Postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha RF ot 31 oktjabrja 2007 g. № 79 «Ob utverzhdenii Koncepcii toksikologicheskih issledovanij, metodologii ocenki riska, metodov identifikacii i kolichestvennogo opredelenija nanomaterialov». M., 2007.

5. Habriev R. U. Rukovodstvo po jeksperimental»nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskih veshhestv M.: Medicina, 2005. 86 s.

6. Schleh C., Semmler-Behnke M., Lipka J., Wenk A., Hirn S., Schäffler M., Schmid G., Simon U., Kreyling W. G. Size and surface charge of gold nanoparticles determine absorption across intestinal barriers and accumulation in secondary target organs after oral administration // Nanotoxicology. 2012. Vol. 6. P. 36–46.

7. Chen Y.-S., Hung Y.-C., Liau I., Huang G. S. Assessment of the in vivo toxicity of gold nanoparticles // Nanoscale Res. Lett. 2009. Vol. 4. P. 858–864.

8. Cho W.-S., Cho M., Jeong J., Choi M., Cho H.-Y., Han B. S., Kim S. H., Kim H. O., Lim Y. T., Chung B. H., Jeong J. Acute toxicity and pharmacokinetics of 13 nmsized PEG-coated gold nanoparticles // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2009. Vol. 236. P. 16–24.

9. Morfologicheskie izmenenija vo vnutrennih organah krys posle vnutrivennogo vvedenija zolotyh nanochastic / G. N. Maslјakova, L. V. Sulejmanova, G. S. Terentjuk [i dr.] // Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal. 2009. T. 8, № 1. S. 21.

10. Circulation and distribution of gold nanoparticles and induced alterations of tissue morphology at intravenous particle delivery / G. S. Terentyuk, G. N. Maslyakova, L. V. Suleymanova [et al.] // J. Biophotonics. 2009. Vol. 2. P. 292–302.

11. Problema regeneracii patologicheski izmenennyh organov i obratimosti patologicheskih izmenenij / pod red. B. P. Solopaeva // Regeneracija, adaptacija, gomeostaz: sb. nauch. trudov. Gor»kij, 1990. S. 6.

УДК 615.099.091:616–006.6:615:635.6 **О**ригинальная статья

МОРФОЛОГИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ И ОПУХОЛИ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС С ПЕРЕВИТЫМ РАКОМ ПЕЧЕНИ РС-1 ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ ФЛАВОНОИДСОДЕРЖАЩИХ ЭКСТРАКТОВ АВРАНА ЛЕКАРСТВЕННОГО (GRATIOLA OFFICINALIS L.) И КУКУРУЗЫ АНТОЦИАНОВОЙ (ZEA MAYS L.)

Н. А. Наволокин *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, студент 6 курса лечебного факультета;* ***Н. В. Полуконова*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры общей биологии фармакогнозии и ботаники, профессор, доктор биологических наук;* ***Г. Н. Маслякова —*** *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заведующая кафедрой патологической анатомии, профессор, доктор медицинских наук;* ***А. Б. Бучарская*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, руководитель НОЦ фундаментальной медицины и нанотехнологий, кандидат биологических наук;* ***Н. А. Дурнова —*** *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заведующая кафедрой общей биологии, фармакогнозии и ботаники, доцент, доктор биологических наук.*

INTERNAL ORGANS MORPHOLOGY AND TUMORS IN LABORATORY RATS WITH TRANSPLANTED LIVER CANCER PC-1 BY ORAL INTRODUCTION CONTAINING EXTRACT OF GRATIOLA (GRATIOLA OFFICINALIS L.) AND ANTHOCYAN MAIZE (ZEA MAYS L.)

N. A. Navolokin *— Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Medical Faculty, Student;* ***N. V. Polukonova*** *— Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of General Biology, Botany and Pharmacognosy, Professor, Doctor of Biological Science;* ***G. N. Maslyakova*** *— Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Pathological Anatomy, Professor, Doctor of Medical Science;* ***A. B. Bucharskaya*** *— Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Research Center of Fundamental Medicine and Nanotechnology, Candidate of Medical Science;* ***N. A. Durnova*** *— Saratov State*

Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of General Biology, Botany and Pharmacognosy, Assistant Professor, Doctor of Biological Science.

Дата поступления — 6.03.2013 г. Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Наволокин Н.А., Полуконова Н.В., Маслякова Г.Н., Бучарская А. Б, Дурнова Н.А. **Морфология внутренних органов и опухоли лабораторных крыс с перевитым раком печени Рс-1 при пероральном введении флавоноидсодержащих экстрактов аврана лекарственного (Gratiola Officinalis L.) и кукурузы антоциановой (Zea Mays L.) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 213–220.**

Цель: в экспериментах in vivo исследовать противоопухолевую активность флавоноидсодержащих экстрактов кукурузы антоциановой и аврана лекарственного и их влияние на внутренние органы, опухоль и кровь лабораторных крыс с перевиваемым раком печени РС-1. *Материал и методы*. С помощью морфологических и биохимических методов изучено влияние экстрактов кукурузы антоциановой и аврана лекарственного в экспериментах in vivo на 30 лабораторных крысах с перевиваемым раком печени РС-1. *Результаты*. Установлено, что экстракт аврана, полученный определенным способом, обладает избирательным цитотоксическим эффектом на клетки опухоли и снижает эндогенную интоксикацию. Экстракт кукурузы только уменьшает эндогенную интоксикацию. *Заключение*. Результаты нашего исследования позволяют сделать вывод о положительных эффектах экстракта аврана лекарственного на организм животных с перевиваемым раком печени и негативном воздействии на опухолевые клетки, проявляющемся в виде как цитотоксического, так и цитостатического эффектов, что открывает перспективу дальнейшего изучения приготовленного данным способом экстракта аврана в различных экспериментальных моделях. Исследуемый экстракт кукурузы антоциановой может быть перспективен при разработке препаратов, уменьшающих эндогенную интоксикацию, при комплексной терапии онкологических заболеваний.

Ключевые слова: биофлавоноиды, экстракт, авран, кукуруза, рак печени, токсичность.

Navolokin N.A., Polukonova N.V., Maslyakova G.N., Bucharskaya A.B., Durnova N.A. **Internal organs morphology and tumors in laboratory rats with transplanted liver cancer PC-1 by oral intoduction containing extract of Gratiola (Gratiola Officinalis L.) and Anthocyan Maize (Zea Mays L.) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 213–220.**

The purpose of the work is to study antitumor activity of flavonoid-containing extracts of anthocyan maize and gratiola in experiments in vivo and to estimate their effects on the internal organs, tumors and blood of rats with transplanted liver cancer PC-1. *Materials and methods*: Effect of extracts of anthocyan maize and gratiola has been studied in experiments in vivo in 30 laboratory rats with transplanted liver cancer PC-1 using morphological and biochemical methods. *Results:* It has been found that extract of gratiola received by a certain way has selective cytotoxic effect on tumor cells. Anthocyan maize extract reduces endogenous intoxication. *Conclusion*: These results open the prospect of further study of the extract of gratiola in various experimental models of cancer and anthocyan maize extract use may be developed as a means of endogenous intoxication reducing for application in the treatment of cancer. Investigation of anthocyan maize extract may assist in the development of drugs that reduce the endogenous intoxication at the treatment of cancer.

Key words: bioflavonoid, extract, *Gratiola officinalis*, *Zea mays,* liver cancer, toxicity.

Введение. Недостатками синтезируемых противоопухолевых препаратов являются их токсическое влияние на нормальные органы и ткани организма и развитие к ним устойчивости опухолей [1], что стимулирует поиск новых, более безопасных и высокоэффективных лекарственных средств. В настоящее время большое внимание стало уделяться нетоксичным или слаботоксичным препаратам растительного происхождения, которые могут быть использованы как для профилактики развития опухолевого процесса, так и для протекции нормальных клеток при проведении стандартного курса химио- и радиотерапии. В терапии онкологических заболеваний часто используются алкалоидсодержащие препараты растительного происхождения с достаточно хорошо изученными механизмами цитостатического действия [1–3]. Перспективным при создании противоопухолевых препаратов может оказаться комбинирование алкалоид- и флавоноидсодержащих экстрактов, так как флавоноидсодержащие компоненты, наряду с противоопухолевой и антиоксидантной активностью, способны защищать клеточные мембраны и снижать токсическое действие алкалоидсодержащих соединений [4].

Для исследования нами выбраны два растения: авран лекарственный, содержащий, по крайней мере, четыре флавоноида (апигенин, космосиин, аврозид и кверцетин) [4, 5], и антоциановая форма кукурузы обыкновенной, изначально созданная генетиками как источник стойкого антоцианового красителя [6–9], в которой обнаружены три антоциана: цианидин, хризантемин (3-O-β-D-гликопиранозоид цианидина), идеин (3-O-β-D-галактопиранозоид цианидина) и пять флавоноидов: трицин (5,7,4» — тригидрокси-3»,5» — диметоксифлавон), кампферол (3,5,7,4» — тетрагидроксифлавонол), кверцетин (3,5,7,3»,4» — пентагидроксифлавонол), астрагалин (3-O-β-D-глюкопиранозоид кемпферола), изокверцетин (3-O-β-D- глюкопиранозоид кверцетина).

*Цель исследования***:** в экспериментах in vivo исследовать противоопухолевую активность флавоноидсодержащих экстрактов кукурузы антоциановой и аврана лекарственного и их влияние на внутренние органы, опухоль и кровь лабораторных крыс с перевиваемым раком печени РС-1.

Материал и методы. Использованы отдельно водные растворы сухого спиртового экстракта аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.), собранного в экологически чистом районе на острове Волгоградского водохранилища выше Саратова, и сухого спиртового экстракта кукурузы антоциановой (*Zea mays* L.). Сырье кукурузы антоциановой, выращенной в стандартных для данного вида условиях на территории Саратовской области, предоставлено сотрудниками кафедры генетики Саратовского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского.

Экстракты были получены нами авторским способом (заявка на изобретение № 2012105384/15 (008220), положительное решение о выдаче патента от 7.02.2013 г.), позволяющим существенно повысить выход биофлавоноидов и предус-

Ответственный автор — Наволокин Никита Александрович
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112
Тел.: +7 (845-2) — 27-33-70.
E-mail: navolokin1@rambler.ru

матривающим минимальный выход токсичных соединений (алкалоидов, гликозидов и др.) [4], что особенно актуально при получении нетоксичных экстрактов ядовитых растений, к которым относится авран лекарственный. Ранее в составе травы аврана была описана бетулиновая кислота, обладающая противоопухолевой активностью, но использованная нами технология получения экстракта исключала выход данного соединения. Химический анализ, проведенный нами на газовом хромато-масс-спектрометре Finnigan, позволил определить в полученном данным способом экстракте аврана следующие соединения: 4-винил-2-метоксифенол; 2,3-дигидро-3,5-дигидрокси-6-метил-4Н-пиран-4-он; 2,3-дигидробензофуран; 3-фуранкарбоновую кислоту; 5-гидроксиметил-2-фуральдегид; этил-a-d-рибозид; 4-пропилфенол; пирокатехин; L-луксоза (пентоза); 6-деоксигексоза L-галактозу; бензоилуксусной кислоты этиловый эфир; гексадекановую кислоту (пальмитиновая кислота); гомованилиновую кислоту; глюкозу; 1,4-ангидро-d-маннитол; бензойную кислоту; кверцетин. Экстракт кукурузы антоциановой, по данным газовой хромато-масс-спектрометрии [10], содержит: этиловый эфир гексадекановой кислоты; 5-гидроксиметил-2-фуральдегид; 1- (4-метоксифенил) — метоксипропан; 2,3-дигидро-3,5-дигидрокси-6-метил-4Н-пиран-4-он; гексадекановую кислоту (пальмитиновая кислота); этиловый эфир линоленовой кислоты; 9,12-октадекановую кислоту; 2- (5-хлор-2-метоксифенил) пиррол.

В эксперименте, проводимом в соответствии с руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [11], использовано 30 самцов белых лабораторных крыс массой 150±50 г, которым имплантировали подкожно в области лопатки по 0,5 мл 25% опухолевой взвеси в растворе Хэнкса штамма альвеолярного рака печени РС-1, полученного из банка опухолевых штаммов ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Животные с перевиваемым раком методом случайной выборки были разделены на три группы по 10 крыс: первую опытную, получавшую экстракт аврана в дозировке 110,88 мг/кг, вторую опытную, получавшую экстракт кукурузы (637,58 мг/кг), и третью контрольную. В опытных группах крысам раствор вводили перорально один раз в двое суток в течение трех недель с момента трансплантации опухоли. После отмены введения экстракта наблюдения за животными продолжались еще неделю.

Динамику роста опухоли оценивали по изменению ее объема по формуле: $V=AxBxC$, где A — ширина, B — толщина, C — высота опухоли. Измерения проводили электронным штангенциркулем каждые два дня от начала эксперимента. На 26-е сутки крыс выводили из эксперимента и производили забор образцов ткани органов, опухоли, крови для исследований.

Для изучения патоморфоза опухоли и структурных изменений в органах применялись морфологические и морфометрические методы с использованием стандартных гистологических методик окраски гематоксилином и эозином, по Романовскому — Гимзе; гистохимические методики: PAS-реакция, окраска на лектин зародышей пшеницы (WGA), визуализация с помощью пероксидазы, а также окраска метиловым зеленым пиронином по Браше для выявления ДНК и РНК. Учитывали наличие дистрофических и некробиотических изменений и такие цитоморфологические метрические показатели, как диаметр раковой клетки, соотношение диаметров раковой клетки и её ядра, ядерно-цитоплазматический индекс (ЯЦИ). Подсчет проводили на 100 клеток в 10 полях зрения каждого микропрепарата, с помощью микровизора медицинского проходящего света μVizo-101 (ЛОМО) [12, 13].

Антиоксидантную активность (АО) выявляли стандартными биохимическими методами с определением: малонового диальдегида (МДА) с помощью тиобарбитуровой кислоты, активности каталазы в эритроцитах, активности супероксиддисмутазы крови (СОД), показателя перикисного окисления липидов (ПОЛ) [14, 15]. Лейкоцитарную формулу крови анализировали по количеству палочек, сегментов, базофилов, моноцитов, лимфоцитов и индексу эндогенной интоксикации Каль-Калифа в модификации Б.А. Рейса и соавторов [16].

Работу с лабораторными животными осуществляли согласно протоколу исследований, не противоречащих Женевской конвенции 1985 г. о Международных принципах биомедицинских исследований с использованием животных. Тема и описания экспериментов одобрены этической комиссией ГБОУ ВПО «СГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России (протокол № 13 от 3 мая 2011 г.).

Статистическую обработку результатов проводили в программе «SPSS 13.0» методами медико-биологической статистики с вычислением средней и стандартной ошибки средней. Значимость различий при параметрическом распределении определяли при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок при $P<0,05$.

Результаты. В группе крыс, получавших экстракт аврана, обнаружено замедление темпа роста опухоли через неделю на 2,5%, через две недели на 28% по сравнению с контролем, а через три недели достоверно на 41%. Еще через неделю, к концу эксперимента, отмечалось замедление темпов уменьшения опухоли (на 15% по сравнению с контролем), что может быть обусловлено прекращением введения экстракта (рис. 1). В группе крыс, получавших экстракт кукурузы, выявлено, наоборот, увеличение объема опухоли через неделю на 61%, достоверно через две недели на 115%, через три недели на 59% и к концу эксперимента на 22% по сравнению с контрольной группой (рис. 1).

Данные контрольной группы достоверно отличаются при $P<0, 05$ на 14-й и 20-й день с группой, получавшей экстракт кукурузы, и на 20-й и 22-й день с группой, получавшей экстракт авран.

Перевиваемая опухоль в контроле микроскопически состояла из ячеек различной величины, разделенных тонкими прослойками соединительной ткани. Опухолевые клетки овально-округлой формы имели эксцентрично расположенные ядра. Значительная часть цитоплазмы занята крупными вакуолями, содержащими слизь. В одном и том же поле зрения можно было обнаружить клеточные элементы со слизистыми вакуолями различной величины. В клетках с небольшими эксцентричными вакуолями ядра чаще имели округлую или бобовидную форму. В клетках с крупными вакуолями в цитоплазме ядро было оттеснено к периферии, и такие клетки напоминали по своему строению перстневидные клетки слизистого рака. Выявлены единичные митозы. В небольших очагах некроза, наряду с фрагментами разрушенных клеток, обнаруживали скопления слизистых масс. Слизистые массы присутствовали также в межклеточных пространствах.

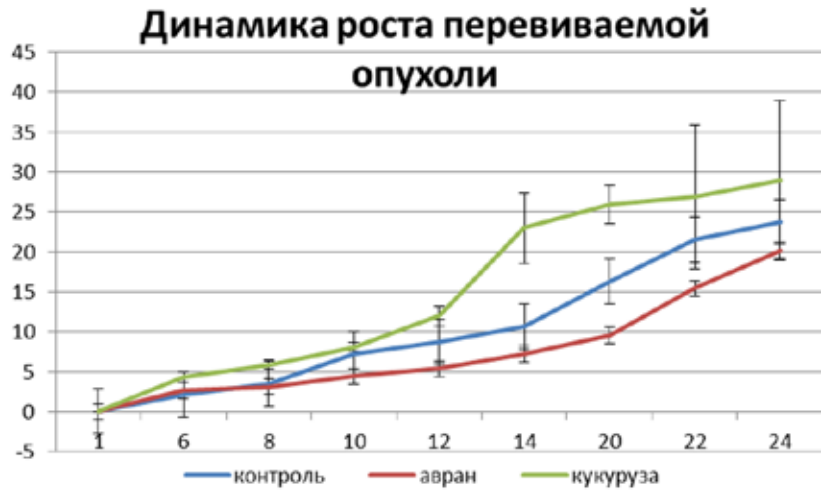


Рис. 1. Динамика роста опухоли в контрольной группе крыс и в группах крыс, получавших экстракты аврана и кукурузы

Рис. 2. Четкая зона некроза в раке печени РС-1 в группе животных, получавших экстракт аврана. Окраска гематоксилином и эозином (ув. 100)

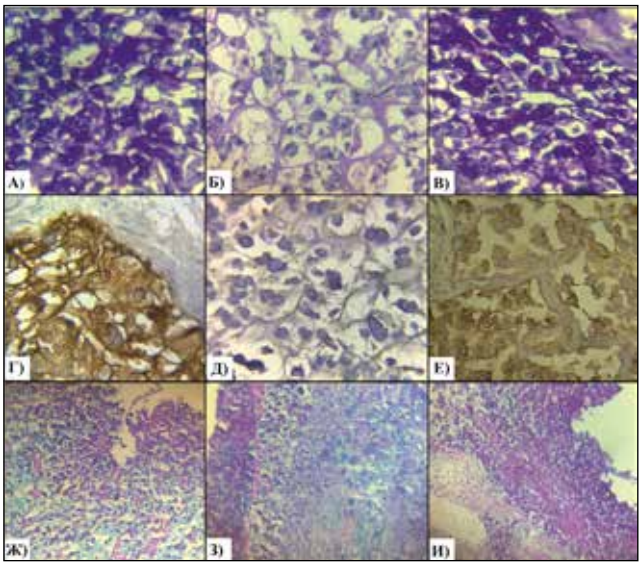


Рис. 3. Гистологические изменения в опухоли по группам животных. PAS-реакция (ув. 400): А) в контроле, Б) в эксперименте с экстрактом аврана, В) в эксперименте с экстрактом кукурузы; WGA (ув. 400),: Г) в контроле, Д) в эксперименте с экстрактом аврана, Е) в эксперименте с экстрактом кукурузы; метиловый зеленый пиронин по Браше (ув. 100),: Ж) в контроле, З) в эксперименте с экстрактом аврана, И) в эксперименте с экстрактом кукурузы

В группе крыс, получавших экстракты как аврана, так и кукурузы, опухоль в целом сохраняла строение, описанное в контрольной группе. Однако, по сравнению с контролем, в опухоли крыс из группы, получавшей экстракт аврана, наблюдалось уменьшение количества слизистого компонента и развитие атрофических и дистрофических изменений опухолевых клеток, о чем свидетельствовало появление клеток по типу «клеток-теней»; в ткани опухоли обнаружено появление четких зон некроза и отсутствие митозов (рис. 2). В группе крыс, получавших экстракт кукурузы, в опухолевой ткани зоны некроза не имели четких границ.

При гистохимической окраске опухоли с помощью лектина зародышей пшеницы WGA (положительная визуализация пероксидазой, при взаимодействии WGA с гликопротеидами) и PAS-реакции (окраска на мукополисахариды) в группе крыс, получавших экстракт аврана, отмечали значительное снижение интенсивности окраски по сравнению с контролем, что свидетельствовало о повреждении поверхностных мембран клеток. В группе крыс, получавших экстракт кукурузы, как и в группе контроля, выявлено выраженное окрашивание опухолевой ткани (рис. 3).

При окраске на ДНК и РНК метиловым зеленым пиронином по Браше в опухоли крыс, получавших экстракт аврана, отмечено снижение количества клеток, в которых окраска на РНК была положительная и, следовательно, снижение транскрипционной активности в опухолевых клетках. Под действием экстракта кукурузы выявлено увеличение количества клеток с окрашенной РНК метиловым зеленым пиронином по сравнению с контрольной группой, что указывало, наоборот, на повышение транскрипционной активности в опухолевых клетках.

Следует отметить, что в группе крыс, получавших экстракт аврана, наиболее выраженный патоморфоз опухоли наблюдали в центральных ее отделах.

При морфометрическом исследовании диаметр ядер опухолевых клеток в группе крыс, получавших авран, составил 3,4±0,15, что на 13,5% меньше диаметра ядер клеток в контроле (4,05±0,15); в группе крыс, получавших экстракт кукурузы, диаметр ядер (4,07±0,15) достоверно не изменялся. Диаметр самих клеток (5,03±0,22) в группе крыс, получавших экстракт аврана, был достоверно меньше на 32,7%, по сравнению с диаметром клеток в контроле (7,45±0,15); в группе крыс, получавших экстракт кукурузы, диаметр клеток (5,9±0,15) был на 21% меньше по сравнению с контролем (табл. 1). Значения показателя ЯЦИ под действием экстрактов увеличивались по сравнению с контролем. Снижение диаметра опухолевых клеток под действием экстракта аврана указывало на снижение их митотической активности, что также согласуется со снижением транскрипционной активности в автокаталитической интерфазе.

При гистологическом изучении органов животных, получавших экстракты, в головном мозге, сердце, легких, кишечнике, по сравнению с контролем, изменений не выявлено, и только в печени развивалась умеренная дистрофия гепатоцитов, более выраженная в группе крыс, получавших экстракт аврана, но данные изменения являлись обратимыми.

В лейкоцитарной формуле животных под действием экстрактов аврана и кукурузы по сравнению с контролем достоверно уменьшалось количество сегментоядерных нейтрофилов на 22,3% (под действием аврана) и 24,5% (под действием кукурузы) и увеличивалось количество лимфоцитов на 55% (под действием аврана) и 46% (под действием кукурузы) (табл. 2).

Таблица 1

Изменение метрических показателей клеток опухоли в контроле и под действием экстрактов

Показатели клеток опухоли	В контроле	Под действием экстрактов	
		аврана	кукурузы
Размер ядра	4,05±0,04	3,40±0,04*	4,07±0,04
Размер клетки	7,45±0,04	5,03±0,05*	5,90±0,04*
ЯЦИ	0,54±0,008	0,68±0,008*	0,69±0,007*

Примечание: * — P<0,001 достоверность различий при сравнении значений опытной и контрольной групп.

Таблица 2

Изменения лейкоцитарной формулы крови крыс в контрольной группе и группе, получавшей экстракты

Форменные элементы крови	В контроле (%)	Под действием экстрактов (%)	
		кукурузы	аврана
Палочки	3±0,28	4,5±0,56*	3±0,21
Сегменты	60,3±1,09	45,5±0,56**	46,8±1,43**
Базофилы	1,67±0,33	3±0,3*	2,75±0,33
Моноциты	10,67±0,6	13,5±0,56*	10,4±3,44
Лимфоциты	24,67±0,44	36±0,37*	38,2±0,95**

Примечание: * — P<0,05; ** — P<0,001 достоверность различий при сравнении значений опытной и контрольной групп.

Таблица 3

Биохимические показатели крови (МДА, каталазы, и СОД) у крыс с перевитой опухолью под действием экстрактов аврана и кукурузы

Показатели	Группы животных		
	контрольная	с экстрактом аврана	с экстрактом кукурузы
МДА, ммоль/л	1,933±0,14	5,248±1,3**	2,215±0,04**
Каталаза, МЕ	0,175±0,22	0,369±0,017*	0,114±0,008**
СОД, МЕ	4,527±0,28	7,188±1,46*	2,940±0,41*

Примечание: * — P<0,05; ** — P<0,005 достоверность различий при сравнении значений опытной и контрольной групп.

Таблица 4

Показатели эндогенной интоксикации

Группы животных	ЛИИ	Степень интоксикации
Контрольная	2,58±0,2	Выраженная
С экстрактом аврана	1,02±0,12*	Умеренная
С экстрактом кукурузы	1,02±0,12*	Умеренная

Примечание: * — P<0,05 достоверность различий при сравнении значений опытной и контрольной групп.

В эксперименте с экстрактом кукурузы показатель ПОЛ и АО ферментов не отличались от группы контроля (табл. 3), что свидетельствовало о слабой эффективности АО систем клеток при данном типе опухолей. В эксперименте с авраном наблюдалось повышение МДА на 171% относительно контроля, что свидетельствовало о разрушении эритроцитарных мембран под действием АФК, несмотря на то что активность ферментов также возросла: каталазы на 111%, СОД на 59% (табл. 3). Полученные данные свидетельствуют о высокой АО активности экстракта аврана.

При определении степени эндогенной интоксикации было установлено, что у животных в контрольной группе отмечалась высокая эндогенная интоксикация за счет развития опухолевого процесса, а под действием экстрактов уровень интоксикации снижался в 2,5 раза, соответствуя значениям умеренной интоксикации (табл. 4). Снижение уровня интоксикации, возможно, обусловлено наличием биофлавоноидов в обоих экстрактах.

Обсуждение. В группе крыс, получавших экстракт аврана, зафиксировано достоверное уменьшение диаметров опухолевых клеток и их ядер по сравнению с контролем. Не выявлено морфологических признаков потери дифференцировки и появления признаков атипизма клеток опухоли. Уменьшение размеров ядра и цитоплазмы раковых клеток, наряду с отсутствием митозов и низким содержанием в них РНК, указывает на низкую митотическую и транскрипционную активность клеток опухоли, и торможение клеточного цикла в период S- и G_2-фаз с последующим резким снижением их пролиферации, что в целом свидетельствует о ***цитостатическом*** действии экстракта аврана. Данный эффект экстракта аврана подтверждается значительным замедлением темпов роста опухоли, а также атрофическими и дистрофическими изменениями в опухолевых клетках, появлением в опухолях четких зон некроза по сравнению с контрольной группой.

Отсутствие выраженных изменений в органах крыс под действием экстракта аврана связано с его выраженной антиоксидантной активностью на фоне развивающейся опухоли, служащей защитным механизмом, снижающим токсическую нагрузку, и, наряду с увеличением количества лимфоцитов в крови, свидетельствует об общем благоприятном влиянии на организм животных, что характерно для флавоноидсодержащих экстрактов. Вместе с тем отсутствие выраженных изменений в органах крыс под действием экстракта свидетельствует о его избирательном цитотоксическом действии на клетки опухоли.

Появление некрозов в опухоли крыс, получавших экстракт кукурузы, может иметь другой генез, возможно связанный с недостаточным ростом сосудов, который не обеспечивает адекватного питания опухоли при ее выявленном более быстром и интенсивном по сравнению с контролем росте. Снижение значений цитометрических показателей раковых клеток под влиянием экстракта кукурузы наряду с отсутствием уменьшения размеров их ядер, возможно, происходит в результате высокой митотической активностью клеток, сопровождающейся также высокой транскрипционной активностью, о чем свидетельствует более высокое содержание РНК. Такие данные могут свидетельствовать об отсутствии включения механизмов торможения митотического цикла в клетках опухоли под действием данного экстракта кукурузы и даже о стимулирующем воздействии на рост исследуемого типа опухоли при пероральном введении. Вместе с тем уменьшение эндогенной интоксикации в целом

на фоне растущей опухоли заслуживает особого дальнейшего исследования.

Заключение. Результаты нашего исследования позволяют сделать вывод о положительных эффектах экстракта аврана лекарственного на организм животных с перевиваемым раком печени и негативном воздействии на опухолевые клетки, проявляющемся в виде как цитотоксического, так и цитостатического эффектов, что открывает перспективу дальнейшего изучения приготовленного данным способом экстракта аврана в различных экспериментальных моделях. Приготовленный авторским способом экстракт сырья кукурузы, исследованный в настоящей работе, требует дальнейших экспериментальных исследований; он может быть перспективен при разработке препаратов, уменьшающих эндогенную интоксикацию, например при комплексной терапии онкологических заболеваний.

Конфликт интересов. Отсутствует.

Библиографический список

1. Корман Д.Б. Основы противоопухолевой химиотерапии. М.: Практическая медицина, 2006. 512 с.

2. Наволокин Н.А., Полуконова Н.В., Маслякова Г.Н., Бучарская А.Б., Тырнов В.С. Морфологические изменения в органах и опухоли крыс с перевитым раком печени РС-1 при пероральном введении экстракта пурпурной кукурузы (Zea Mays L.) // Российский биотерапевтический журнал. 2012. Т. 11., № 2. С. 37.

3. Stanislaw Boryczka, Ewa Bebenek, Maria Jastrzebska, Joachim Kusz, and Maciej Zubko. Crystal structure of betulinic acid-DMSO solvate // Zeitschrift für Kristallographie — Crystalline Materials. 2012. Vol. 227, № 6. P. 379–384. doi: 10.1524/zkri.2012.1527

4. Navolokin N.A., Polukonova N.V., Maslyakova G.N., Bucharskaya A.B., Durnova N.A. Effect of extracts of Gratiola officinalis and Zea mays on the tumor and the morphology of the internal organs of rats with trasplanted liver cancer // Russian Open Medical Journal. 2012. T. 1, № 2. P. 0203.

5. Куркин В.А. Фармакогнозия: учебник для фармацевтических вузов (факультетов) 2-е изд., перераб. и доп. Самара, 2007. 1239 с.

6. Тырнов В.С., Завалишина А.Н., Смолькина Ю.В., Сериков Л.В. Создание форм кукурузы — источника пищевых красителей // Химия и технология растительных веществ. III Всерос. конф. Саратов, 2004. С. 258–259.

7. Купчак Т.В., Николаева Л.О., Шимолина Л.Л. Выделение и идентификация антоцианов из гибридной кукурузы // Фармацевтический журнал. 1995. № 6. С. 62–64.

8. Купчак Т.В. Фитохимическая характеристика гибридной формы кукурузы Zea mays L. и технология антоцианового красящего препарата: автореф. дис. … канд. фарм. наук. СПб., 1998. 23 с.

9. Полуконова Н.В., Федорова И.А., Гопиенко А.В., Тырнов В.С. Токсикологическая, канцерогенная и мутагенная безопасность антоциановой формы кукурузы Zea mays L. как источника красного красителя // Бюллетень ботанического сада СГУ. Саратов: Изд-во Сарат. ун-та, 2010. Вып. 9. С. 158–162.

10. Полуконова Н.В., Дурнова Н.А., Райкова С.В. Анализ химического состава и биологических свойств спиртового экстракта растительного сырья гибридной формы кукурузы Zea mays L. // Мат. IV Всерос. конф. «Фармобразование 2010», Воронеж, 2010. С. 306–311.

11. Хабриев Р.У. Руководство по экспериметнальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: ОАО «Изд-во «Медицина». 2005. 832 с.

12. Маслякова Г.Н., Бучарская А.Б., Наволокин Н.А., Широков А.А., Буров А.М. Применение морфологических методов исследования в наноонкологии // Вестн. биотерапевт. журн. 2011. № 4. С. 104.

13. Гельфандбейн Я.А., Каплан Б.Л., Маерович И.М. Ядерно-цитоплазматические константы малигнизированных структур // Экспериментальная медицина и анестезиология. 1973. № 3. С. 3–9.

14. Артюхов В.Г., Наквасина М.А. Биологические мембраны: структурная организация, функция, модификация физико-химическими агентами. Воронеж.: Изд-во Ворон. ун-та, 2000. 243 с.

15. Полуконова Н.В., Меркулова Е.П., Дурнова Н.А., Романтеева Ю.В., Бородулин В.Г. Изучение антиоксидантной активности экстракта аврана лекарственного на крысах с перевитой опухолью печени РС-1 // Научн.-практич. конф. «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения». Новый Свет, Крым, Украина, 23–28 мая 2011: тез. докл. Киев, 2011. С. 585.

16. Рейс Б.А., Полуэктов Л.В. Выделение токсического полипептида средней молекулярной массы при экспериментальном разлитом перитоните // Бюлл. экспер. биол. мед. 1983. № 7. С. 53–55.

17. Наволокин Н.А., Павлова А.В. Морфологические изменения в мышцах у лабораторных крыс и определение токсичности при введении экстракта аврана // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2012. Т. 2, вып. 2. С. 82.

Translit

1. Korman D.B. Osnovy protivoopuholevoj himioterapii. M.: Prakticheskaja medicina, 2006. 512 s.

2. Navolokin N.A., Polukonova N.V., Maslyakova G.N., Bucharskaya A.B., Tyrnov V.S. Morfologicheskiye izmeneniya v organakh i opukholi krys s perevitym rakom pecheni PC-1 pri peroral»nom vvedenii ekstrakta purpurnoy kukuruzy (Zea Mays L.) // Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal. 2012. T. 11., № 2. S. 37.

3. Stanislaw Boryczka, Ewa Bebenek, Maria Jastrzebska, Joachim Kusz, and Maciej Zubko. Crystal structure of betulinic acid-DMSO solvate // Zeitschrift für Kristallographie — Crystalline Materials. 2012. Vol. 227, № 6. P. 379–384. doi: 10.1524/zkri.2012.1527

4. Navolokin N.A., Polukonova N.V., Maslyakova G.N., Bucharskaya A.B., Durnova N.A. Effect of extracts of Gratiola officinalis and Zea mays on the tumor and the morphology of the internal organs of rats with trasplanted liver cancer // Russian Open Medical Journal. 2012. T. 1, № 2. R. 0203.

5. Kurkin V.A. Farmakognozija: uchebnik dlja farmacevticheskih vuzov (fakul»tetov) 2-e izd., pererab. i dop. Samara, 2007. 1239 s.

6. Tyrnov V.S., Zavalishina A.N., Smol»kina Ju.V., Serikov L.V. Sozdanie form kukuruzy — istochnika pishhevyh krasitelej // Himija i tehnologija rastitel»nyh veshhestv. III Vseros. konf. Saratov, 2004. S. 258–259.

7. Kupchak T.V., Nikolaeva L.O., Shimolina L.L. Vydelenie i identifikacija antocianov iz gibridnoj kukuruzy // Farmacevticheskij zhurnal. 1995. № 6. S. 62–64.

8. Kupchak T.V. Fitohimicheskaja harakteristika gibridnoj formy kukuruzy Zea mays L. i tehnologija antocianovogo krasjashhego preparata: avtoref. dis. … kand. farm. nauk. SPb., 1998. 23 s.

9. Polukonova N.V., Fedorova I.A., Gopienko A.V., Tyrnov V.S. Toksikologicheskaja, kancerogennaja i mutagennaja bezopasnost» antocianovoj formy kukuruzy Zea mays L. kak is-

tochnika krasnogo krasitelja // Bjulleten» botanicheskogo sada SGU. Saratov: Izd-vo Sarat. un-ta, 2010. Vyp. 9. S. 158–162.

10. Polukonova N.V., Durnova N.A., Rajkova S. V. Analiz himicheskogo sostava i biologicheskih svojstv spirtovogo jekstrakta rastitel»nogo syr»ja gibridnoj formy kukuruzy Zea mays L. // Mat. IV Vseros. konf. «Farmobrazovanie 2010», Voronezh, 2010. S. 306–311.

11. Habriev R.U. Rukovodstvo po jeksperimetnal»nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskih veshhestv. M.: OAO «Izd-vo «Medicina». 2005. 832 s.

12. Masljakova G.N., Bucharskaja A.B., Navolokin N.A., Shirokov A.A., Burov A.M. Primenenie morfologicheskih metodov issledovanija v nanoonkologii // Vestn. bioterapevt. zhurn. 2011. № 4. S. 104.

13. Gel»fandbejn Ja.A., Kaplan B.L., Maerovich I.M. Jaderno-citoplazmaticheskie konstanty malignizirovannyh struktur // Jeksperimental»naja medicina i anesteziologija. 1973. № 3. S. 3–9.

14. Artjuhov V.G., Nakvasina M.A. Biologicheskie membrany: strukturnaja organizacija, funkcija, modifikacija fiziko-himicheskimi agentami. Voronezh.: Izd-vo Voron. un-ta, 2000. 243 s.

15. Polukonova N.V., Merkulova E.P., Durnova N.A., Romanteeva Ju.V., Borodulin V.G. Izuchenie antioksidantnoj aktivnosti jekstrakta avrana lekarstvennogo na krysah s perevitoj opuhol»ju pecheni RS-1 // Nauchn.-praktich. konf. «Biologicheski aktivnye veshhestva: fundamental»nye i prikladnye voprosy poluchenija i primenenija». Novyj Svet, Krym, Ukraina, 23–28 maja 2011: tez. dokl. Kiev, 2011. S. 585.

16. Rejs B.A., Polujektov L.V. Vydelenie toksicheskogo polipeptida srednej molekuljarnoj massy pri jeksperimental»nom razlitom peritonite // Bjull. jeksper. biol. med. 1983. № 7. S. 53–55.

17. Navolokin N.A., Pavlova A.V. Morfologicheskie izmenenija v myshcah u laboratornyh krys i opredelenie toksichnosti pri vvedenii jekstrakta avrana // Bjulleten» medicinskih Internet-konferencij. 2012. T. 2, vyp. 2. S. 82.

УДК 616–071.3:611.12:611.132 Оригинальная статья

СОРАЗМЕРНОСТЬ ТОТАЛЬНЫХ РАЗМЕРОВ ТЕЛА, ОРГАНОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЦА И АОРТЫ ВЗРОСЛЫХ МУЖЧИН

Н.О. Челнокова *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, ассистент;* ***Н.В. Островский*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, профессор, доктор медицинских наук;* ***Е.А. Анисимова*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра анатомии человека, профессор, доктор медицинских наук;* ***В.В. Мурылев*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, студент 6 курса лечебного факультета.*

PROPORTIONS OF TOTAL BODY SIZES AND ORGANOMETRICAL PARAMETERS OF HEART AND AORTA OF ADULT MEN

N.O. Chelnokova *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Assistant;* ***N.V. Ostrovsky*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Professor, Doctor of Medical Science;* ***E.A. Anisimova*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Human Anatomy, Professor, Doctor of Medical Science;* ***V.V. Murylev*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Medical Faculty, Student.*

Дата поступления — 26.03.2013 г. Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Челнокова Н.О., Островский Н. В, Анисимова Е.А., Мурылев В.В. **Соразмерность тотальных размеров тела, органометрических параметров сердца и аорты взрослых мужчин // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 220–224.**

Цель: изучить корреляционные взаимоотношения тотальных размеров тела, сердца и аорты у взрослых мужчин. *Материал и методы*. Проводили органометрию сердца и аорты у 80 трупов взрослых мужчин (31–70 лет) с известными антропометрическими параметрами с последующим статистическим и корреляционным анализом результатов. *Результаты*. Выделены 3 типа телосложения мужчин, определены корреляции между возрастом, антропометрическими и органометрическими параметрами. *Заключение*. Размеры сердца наиболее значимо зависят от возраста субъекта, формы грудной клетки, а также от типа телосложения.

Ключевые слова: тотальные размеры тела, размеры сердца и аорты.

Chelnokova N.O., Ostrovsky N.V., Anisimova E.A., Murylev V.V. **Propotions of total body sizes and organometrical parameters of heart and aorta of adult men // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 220–224.**

Purpose: To study correlation of total body sizes, heart and aorta at adult men. *Material and Methods:* Heart and aorta organometry has been carried out at 80 corpses of adult men (31–70 years) with known anthropometrical parameters with the subsequent statistical and correlative analysis of results. *Results:* 3 types of constitution of men have been determined, correlations between anthropometrical, organometrical and age parameters have been defined. *Conclusion:* The heart sizes mostly depend on the age, the shape of thorax, and constitution type.

Key words: total body sizes, heart and aorta sizes.

Введение. В основе создания программных продуктов математического и компьютерного моделирования патологических процессов в организме человека лежит разработка программно-информационного комплекса базы данных по морфометрии анатомических объектов, являющаяся на современном этапе развития здравоохранения приоритетным направлением [1–3], которое строится на основе системного подхода к единству антропометрических, органометрических, структурно-функциональных исследований организма человека, составляющих фундамент современной конституциональной медицины и биотипологии. Ключевое положение данного целостного подхода заключается в том, что структурно-функциональные признаки и показатели необходимо оценивать с учетом конституциональных морфологических и органометрических особенностей и типов [4]. Изучению сопряженности формы и размеров органов с типами телосложения посвящены работы многих исследователей [5–7]. Это стало возможным благодаря созданию большого числа точных методов визуализации органов, таких, как УЗИ, КТ- и МРТ-графия, эндоскопия и др. Тем не менее изучение антропометрических и органометрических параметров на трупном материале до сих пор не теряет своей актуальности, так как позволяет доказать сопоставимость результатов исследования, полученных различными методами, и помогает интерпретировать данные современных методик исследования.

Цель: определить сопряженность органометрических признаков сердца и аорты с антропометрическими параметрами взрослых мужчин.

Материал и методы. Материалом исследования послужили 80 трупов мужчин в возрасте от 31 до 70 лет. Определяли антропометрические параметры: длину тела, длину туловища (расстояние между верхнегрудинной и лобковой точками), высоту и переднее-задний размер грудной клетки. Проводили органометрию сердца и аорты, определяли: продольный (длину), поперечный (ширину), максимальный поперечный, диафрагмальный, косой, переднее-задний (толщину) размеры сердца, удвоенную толщину аорты и ее полупериметр. Для определения относительных размеров применяли метод индексов, установленных методом сигмальных отклонений. Вычисляли:

1) индекс относительной длины туловища — отношение длины туловища к длине тела (%);

2) индекс относительной ширины грудной клетки — отношение поперечного размера грудной клетки к переднезаднему (%);

3) индекс относительной ширины сердца — отношение максимального поперечного размера сердца к продольному (%).

Проводили вариационно-статистический анализ, определяли: амплитуду (A, min-max), среднюю арифметическую величину параметров (M), ее ошибку (m), стандартное отклонение (σ), вариабельность признаков оценивали по коэффициенту вариации (Cv%). Корреляционный анализ с целью определения взаимоотношений параметров проводили с помощью коэффициента корреляции (r), при r<0,25 связи считали слабыми, при r от 0,26 до 0,50 умеренными, при r от 0,51 до 0,75 средними, хорошими или значительными, при r>0,76 сильными или тесными [8]. Доверительную оценку коэффициента корреляции определяли, отвергая нулевую гипотезу при 95%-ном (p<0,05) пороге вероятности.

Результаты. Средняя длина тела мужчин, жителей Среднего Поволжья, в возрасте от 31 года до 70 лет (M=50,2±1,5 года) в изучаемой выборке составила 172,4±0,9 см (A=156,0–188,0 см). Вариабельность данного признака средняя (Cv=13,8%) (табл. 1).

С длиной тела ниже среднего (<M-σ), менее 165,8 см, мужчин было 15,6%; со средней длиной тела (M±σ), от 165,9 до 178,9 см, 62,3%; выше среднего, более 179,0 см, 22,1%.

Длина туловища варьирует в выборке от 40,0 до 73,0 см (50,7±0,8 см), вариабельность составляет 12,0%. Индекс относительной длины туловища в среднем составляет 29,4±0,4% и колеблется в пределах от 25,3 до 40,3%, вариабельность признака ниже средней и составляет 10,5%. Методом сигмальных отклонений объекты распределены на 3 группы: мезоморфные: M±σ; долихоморфные: <M–σ; брахиморфные: >M+σ. Для мезоморфного типа телосложения характерны значения индекса от 26,3 до 32,5%, для долихоморфного — менее 26,3%, для брахиморфного — более 32,5%. Большинство (67,5% наблюдений) составили трупы мужчин мезоморфного типа телосложения; реже встречались долихоморфный (17,5%) и брахиморфный (15,0% наблюдений) типы.

Индекс относительной ширины грудной клетки варьирует от 78,3 до 138,5%, в среднем составляя 141,0±1,1%. Методом сигмальных отклонений выделили 3 формы грудной клетки: промежуточная форма: M±σ; узкая: <M — σ; широкая: >M+σ.

К группе с промежуточной форме грудной клетки относились субъекты со значениями индекса от 130,7 до 151,5%, с узкой — менее 130,7%, с широкой — более 151,5%. Наиболее часто встречается промежуточная форма грудной клетки (65,9%), в 26,4% грудная клетка была узкой и более чем в 3 раза реже (в 7,7% наблюдений) — широкая.

Максимальными размерами сердца у мужчин являются: 1) продольный диаметр, который в среднем составляет 11,7±0,2 см (A от 9,8 до 14,5 см); 2) косой диаметр, значения которого находятся в пределах 10,3–13,0 см (11,6±0,3 см); 3) максимальный поперечный размер на 0,6–0,7 см меньше и равен 11,0±0,1 см (A от 8,2 до 13,8 см). Поперечный и диафрагмальный диаметры сердца сопоставимы между собой и в среднем составляют 9,5±0,1 и 9,4±0,2 см соответственно. Толщина сердца варьирует от 2,9 до 13,8 см (4,4±0,2 см). Последний признак наиболее вариабелен (Cv=14,0%) по сравнению с другими (Cv от 8,7 до 11,9%).

Индекс относительной ширины сердца в среднем составляет 98,6±2,1%, он достаточно изменчив (Cv=14,9%), стандартное отклонение составляет 8,7; значения его варьируют в широких пределах от 78,3 до 138,5%.

По сигмальным отклонениям выделено 3 группы сердец: промежуточная форма: M±σ; узкая: <M–σ; широкая: >M+σ. В первую группу (промежуточная форма) отнесены сердца с индексом от 89,8 до 107,2%, во вторую группу (узкая форма) с индексом менее 89,7; широкая форма сердец характеризовалась индексом выше 107,1%. Сердец с промежуточной формой было 64,2%, широких и узких сердец оказалось практически поровну: 18,0 и 17,8% соответственно.

Ответственный автор — Челнокова Наталья Олеговна
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.
Тел.: 89085543338.
E-mail: nachelnokova@yandex.ru

Таблица 1

Изменчивость тотальных размеров тела, сердца, аорты взрослых мужчин

Параметр	Вариационно-статистические показатели			
	Min-max	M±m	σ	Cv%
Возраст (лет)	31,0–70,0	50,2±1,5	11,8	23,6
Антропометрия:				
Длина тела (см)	156,0–188,0	172,4±0,9	6,5	13,8
Длина туловища (см)	40,0–73,0	50,7±0,8	6,1	12,0
Относительная длина туловища (%)	25,3–40,3	29,4±0,4	3,1	10,5
Относительная ширина грудной летки (%)	113,0–169,0	141,0±1,1	9,9	11,6
Размеры сердца:				
Продольный (см)	9,8–14,5	11,7±0,2	1,0	8,7
Поперечный (см)	7,8–11,5	9,5±0,1	0,9	9,6
Максимальный поперечный (см)	8,2–13,8	11,0±0,2	1,2	10,8
Передне-задний (см)	2,9–6,8	4,4±0,2	1,1	14,0
Диафрагмальный (см)	7,2–12,3	9,4±0,2	1,1	11,9
Косой (см)	10,3–13,0	11,6±0,3	1,0	8,4
Относительная ширина сердца (%)	78,3–138,5	98,6±2,1	8,7	14,9
Размеры аорты:				
Полупериметр (см)	2,7–4,5	3,6±0,1	0,5	13,2
2 толщины (см)	0,3–0,5	0,4±0,01	0,1	16,0

Таблица 2

Матрица корреляций антропометрических и органометрических параметров

	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6	X_7	X_8	X_9	X_{10}	X_{11}	X_{12}	X_{13}
X_1	1,00	0,17	0,26	0,14	0,09	0,46	0,57	0,57	0,62	–0,08	0,52	0,28	0,73
X_2	0,17	1,00	0,29	–0,26	0,34	0,28	0,16	–0,31	0,23	0,13	0,30	0,13	–0,15
X_3	0,26	0,49	1,00	0,63	–0,31	0,48	0,54	0,58	–0,25	0,13	0,45	0,08	0,03
X_4	0,14	–0,26	0,63	1,00	–0,33	0,41	0,39	0,42	–0,27	0,09	0,38	0,03	0,11
X_5	0,09	0,34	–0,31	–0,33	1,00	0,22	0,50	–0,39	0,43	0,27	0,24	0,22	0,11
X_6	0,46	0,28	0,28	0,41	0,22	1,00	0,79	0,66	0,38	0,07	0,65	0,37	0,26
X_7	0,57	0,16	0,54	0,39	0,50	0,79	1,00	0,76	0,68	–0,01	0,60	0,31	0,26
X_8	0,57	–0,31	0,58	0,42	–0,39	0,66	0,76	1,00	0,44	0,22	0,46	0,25	0,35
X_9	0,62	0,23	–0,25	–0,27	0,43	0,38	0,68	0,44	1,00	–0,16	0,21	0,32	0,29
X_{10}	–0,08	0,13	0,13	0,09	0,27	0,07	–0,01	0,22	–0,16	1,00	0,15	–0,02	–0,14
X_{11}	0,52	0,30	0,45	0,38	0,24	0,65	0,60	0,46	0,21	0,15	1,00	0,09	0,14
X_{12}	0,28	0,13	0,08	0,03	0,22	0,37	0,31	0,25	0,32	–0,02	0,09	1,00	0,50
X_{13}	0,73	–0,15	0,03	0,11	0,10	0,26	0,26	0,35	0,29	–0,14	0,14	0,50	1,00

Размеры аорты, такие, как полупериметр и 2 толщины, в среднем соответственно составляют 3,6±0,1 см (А от 2,7 до 4,5 см) и 0,4±0,01 см (А от 0,3 до 0,5 см), изменчивость размеров аорты средняя и варьирует от 13,2 до 16,0%.

Для выявления закономерностей корреляционных взаимоотношений размеров сердца, аорты с возрастом, длиной тела и относительными размерами тела и сердца субъектов были выбраны следующие анатомические параметры: X_1 — возраст; X_2 — длина тела; X_3 — индекс относительной ширины грудной клетки; X_4 — индекс относительной длины туловища; X_5 — продольный размер сердца; X_6 — поперечный диаметр сердца; X_7 — максимальный поперечный диаметр сердца; X_8 — индекс относительной ширины сердца; X_9 — диафрагмальный размер сердца; X_{10} — переднее-задний диаметр сердца; X_{11} — косой размер сердца; X_{12} — полупериметр аорты; X_{13}–2 толщины стенки аорты (табл. 2).

При проведении корреляционного анализа выявляются прямые значительной силы связи возраста с максимальным поперечным (r=0,57), диафрагмальным (r=0,62), косым (r=0,52) размерами сердца и индексом относительной ширины сердца (r=0,57), тогда как прямые умеренной силы связи имеются с поперечным размером сердца (r=0,46), индексом

относительной ширины грудной клетки (r=0,26) и полупериметром аорты (r=0,28); удвоенная толщина аорты характеризуется тесной прямой связью с возрастом (r=0,73) (p<0,05). Определяется прямая слабая сопряженность возраста с длиной тела (r=0,17), индексом относительной длины туловища (r=0,14), продольным размером сердца (r=0,09) и обратная слабая связь — с переднее-задним размером сердца (r =–0,08) (p>0,05).

Длина тела субъектов имеет умеренную положительную связь с индексом грудной клетки, продольным, поперечным и косым размерами сердца (r от 0,28 до 0,34); проявляет обратную умеренную связь с индексами относительной длины туловища и относительной ширины сердца (r от –0,26 до –0,31); с остальными изучаемыми параметрами связь прямая слабая (r<0,23) (p<0,05).

Индекс относительной ширины грудной клетки проявляет значительную прямую сопряженность с индексами относительной длины туловища и относительной ширины сердца, а также с максимальным поперечным размером сердца (r от 0,54 до 0,63); умеренную прямую — с возрастом (r=0,26), длиной тела (r=0,49), поперечным и косым размерами сердца (r от 0,45 до 0,48) и умеренную обратную связь с продольным размером сердца (r=–0,31) (p<0,05).

Индекс относительной длины туловища характеризуется положительной умеренной связью с поперечным, максимальным поперечным, косым размерами сердца (r от 0,38 до 0,41) и индексом относительной ширины сердца (r=0,42). С продольным и диафрагмальным размерами сердца он проявляет отрицательную умеренную связь (r от –0,27 до –0,33) (p<0,05).

Между размерами сердца отмечаются следующие прямые корреляции: тесная связь поперечного размера с максимальным поперечным (r=0,79), сильная сопряженность с косым размером (r=0,65) и индексом относительной ширины сердца (r=0,66), умеренная — с диафрагмальным размером сердца, полупериметром и удвоенной толщиной аорты (r от 0,26 до 0,38). Связь продольного размера сердца с наибольшим поперечным (r=0,50), диафрагмальным (r=0,43), переднее-задним (r=0,27) диаметрами прямая умеренная. Максимальный поперечный размер сердца сопряжен прямой тесной связью с поперечным размером сердца (r=0,79) и индексом относительной ширины сердца (r=0,76), положительной сильной — с косым (r=0,60) и диафрагмальным размерами сердца (r=0,68), прямой умеренной — с продольным размером сердца (r=0,50), полупериметром (r=0,31) и удвоенной толщиной аорты (r=0,26) (p<0,05).

Таким образом, размеры сердца наиболее значимо зависят от возраста субъекта, формы грудной клетки, а также от типа телосложения.

Обсуждение. В настоящем исследовании наиболее значимые корреляции размеров сердца отмечены с возрастом, длиной тела и индексом относительной ширины грудной клетки, что согласуется с данными литературы по антропо-, сомато- и органометрии [5–7, 9, 10]. По данным Е.В. Трифонова (2012) [11], средние размеры сердца для взрослого человека следующие: длина 10÷15 см, поперечный размер 9÷11 см, переднезадний размер 6÷8 см. Наши данные, касающиеся продольного и поперечного размеров сердца, сопоставимы с приведенными и составляют 11,7±0,2 см (9,8÷14,5 см) и 9,5±0,1 см (7,8÷11,5 см) соответственно, однако передне-задний размер сердца (толщина левого желудочка в области верхушки сердца) в нашем исследовании составляет 4,4±0,2 см (2,9÷6,8 см), что ниже по сравнению с показателями, приведенными в руководстве. Данное расхождение величин можно объяснить различной методикой измерения, автор не указывает уровень определения переднее-заднего размера, возможно, что измерение было проведено в области наибольшей толщины миокарда. В материалах Центра патологии (Киев, 2011) приведены таблицы размеров нормальных органов А.И. Абрикосова, данные которых также сопоставимы с нашими результатами исследования [12].

Заключение. Значительную положительную сопряженность с возрастом проявляют такие параметры сердца, как поперечный, максимальный поперечный, диафрагмальный, косой диаметры сердца, индекс относительной ширины сердца и удвоенная толщина стенки аорты. Индекс относительной ширины грудной клетки имеет прямые тесные связи с индексом относительной длины туловища, поперечным, максимальным поперечным, косым диаметрами сердца, индексом относительной ширины сердца и обратную умеренную связь –с продольным и диафрагмальным размерами сердца. Индекс относительный ширины сердца сопряжен с поперечным, максимальным поперечным, диафрагмальным и косым диаметрами сердца.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках плана НИР кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии «Экспериментально-клиническое изучение закономерностей конструкции и биомеханических свойств органов и тканей систем организма в аспекте возрастно-половой и индивидуально-типологической изменчивости». Номер государственной регистрации 01200959766.

Библиографический список

1. Конечно-элементное моделирование ишемической болезни сердца исходя из картины морфофункциональных изменений венечных артерий и сердечной мышцы человека / А.А. Голядкина, И.В. Кириллова, Н.О. Челнокова [и др.] // Российский журнал биомеханики. 2011. Т. 15, № 4 (54). С 33–46.

2. Generation of histo-anatomically representative models of the individual heart: tools and application / G. Plank, R.A. B. Burton, P. Hales [et al.] // Phil. Trans. R. Soc. 2009. Vol. 367. P. 2257–2292.

3. Челнокова Н.О., Голядкина А.А., Щучкина О.А. Клинико-морфологические основы моделирования гемодинамики в системе венечных артерий с учетом их взаимодействия с миокардом (обзор литературы) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 4. С. 762–768.

4. Синеглазова А.В., Калев О.Ф. Клиническая антропометрия и конституциональная биотипология: рук-во для врачей. Челябинск: Челяб. гос. мед. акад., 2008. 60 с.

5. Баландина И.А., Сапегина Ф.З., Еремченко Н.В., Пимкина О.В. Возрастная органометрическая анатомия грудной клетки и туловища при разных типах телосложения // Бюл. мед. Интернет-конференций. 2011. Т. 1, № 2. С. 96–100.

6. Жуклина В.В., Горбунов Н.С., Тихонова Н.В. Размеры, форма и конфигурация передней брюшной стенки у женщин с ишемической болезнью сердца // Сибирское медицинское обозрение. 2012. Т. 76, № 4. С. 34–37.

7. Инджикулян А.А. Особенности антропометрических и соматотипологических показателей мужчин зрелого возраста // Морфологія. 2007. Т. I, № 2. С. 59–66.

8. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. М.: Медиа Сфера, 2001. 392 с.

9. Gawlikowska-Sroka A., Miklaszewska D, Czerwiński F. Analysis of the correlation between aortic diameter, heart size, and type of coronary circulation // Folia Morphol. (Warsz.). 2010. Vol. 69 (1). C. 30–34.

10. Сопряженность абсолютных и относительных размеров тела взрослых людей с индексом прочности большеберцовой кости / Е. А. Анисимова, Д. И. Анисимов, Н. В. Чупахин [и др.] // Астраханский медицинский журнал. 2012. Т. 7, № 4. С. 22–26.

11. Трифонов Е. В. Пневмопсихосоматология человека // Русско-англо-русская энциклопедия. 15-е изд. 2012. URL: http://www.tryphonov.ru/

12. Таблицы размеров и веса нормальных органов / автор: mb. Дата: июль 28, 2011. URL: http://pathology.com.ua/

Translit

1. Konechno-jelementnoe modelirovanie ishemicheskoj bolezni serdca ishodja iz kartiny morfofunkcional»nyh izmenenij venechnyh arterij i serdechnoj myshcy cheloveka / A. A. Goljadkina, I. V. Kirillova, N. O. Chelnokova [i dr.] // Rossijskij zhurnal biomehaniki. 2011. T. 15, № 4 (54). S 33–46.

2. Generation of histo-anatomically representative models of the individual heart: tools and application / G. Plank, R. A. B. Burton, P. Hales [et al.] // Phil. Trans. R. Soc. 2009. Vol. 367. P. 2257–2292.

3. Chelnokova N. O., Goljadkina A. A., Shhuchkina O. A. Kliniko-morfologicheskie osnovy modelirovanija gemodinamiki v sisteme venechnyh arterij s uchetom ih vzaimodejstvija s miokardom (obzor literatury) // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2011. T. 7, № 4. S. 762–768.

4. Sineglazova A. V., Kalev O. F. Klinicheskaja antropometrija i konstitucional»naja biotipologija: ruk-vo dlja vrachej. Cheljabinsk: Cheljab. gos. med. akad., 2008. 60 s.

5. Balandina I. A., Sapegina F. Z., Eremchenko N. V., Pimkina O. V. Vozrastnaja organometricheskaja anatomija grudnoj kletki i tulovishha pri raznyh tipah teloslozhenija // Bjul. med. Internet-konferencij. 2011. T. 1, № 2. S. 96–100.

6. Zhuklina V. V., Gorbunov N. S., Tihonova N. V. Razmery, forma i konfiguracija perednej brjushnoj stenki u zhenshhin s ishemicheckoj bolezn»ju serdca // Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2012. T. 76, № 4. S. 34–37.

7. Indzhikuljan A. A. Osobennosti antropometricheskih i somatotipologicheskih pokazatelej muzhchin zrelogo vozrasta // Morfologija. 2007. T. I, № 2. S. 59–66.

8. Vlasov V. V. Vvedenie v dokazatel»nuju medicinu. M.: Media Sfera, 2001. 392 s.

9. Gawlikowska-Sroka A., Miklaszewska D, Czerwiński F. Analysis of the correlation between aortic diameter, heart size, and type of coronary circulation // Folia Morphol. (Warsz.). 2010. Vol. 69 (1). S. 30–34.

10. Soprjazhennost» absoljutnyh i otnositel»nyh razmerov tela vzroslyh ljudej s indeksom prochnosti bol»shebercovoj kosti / E. A. Anisimova, D. I. Anisimov, N. V. Chupahin [i dr.] // Astrahanskij medicinskij zhurnal. 2012. T. 7, № 4. S. 22–26.

11. Trifonov E. V. Pnevmopsihosomatologija cheloveka // Russko-anglo-russkaja jenciklopedija. 15-e izd. 2012. URL: http://www.tryphonov.ru/

12. Tablicy razmerov i vesa normal»nyh organov / avtor: mb. Data: ijul» 28, 2011. URL: http://pathology.com.ua/

ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

УДК 618.3–06:611.013.8:577.352.3:616–001.48:612.017.1] –078.33 (045) Оригинальная статья

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ РАЗРЫВЕ ОКОЛОПЛОДНЫХ МЕМБРАН, ИХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

А.В. Михайлов — *ГУЗ Перинатальный центр Саратовской области, главный врач, доктор медицинских наук, профессор;* ***Л.И. Дятлова —*** *ГУЗ Перинатальный центр Саратовской области, заведующая отделением патологии беременности, кандидат медицинских наук;* ***Н.П. Чеснокова —*** *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры патологической физиологии им. акад. А.А. Богомольца, профессор, доктор медицинских наук;* ***Е.В. Понукалина —*** *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры нормальной физиологи им. И.А. Чуевского, профессор, доктор медицинских наук;* ***Т.Н. Глухова —*** *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, доцент, доктор медицинских наук.*

CHANGES OF CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS BLOOD WITH PREMATURE RUPTURE OF AMNIOTIC MEMBRANES AND THEIR PATHOGENIC SIGNIFICANCE

A.V. Mikhaylov — *Head Physician of Saratov Perinatal Center, Professor, Doctor of Medical Science;* ***L.I. Dyatlova —*** *Saratov Perinatal Center, Head of Department of Pathology of Pregnancy, Candidate of Medical Science;* ***N.P. Chesnokova —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Pathological Physiology, Professor, Doctor of Medical Science;* ***E.V. Ponukalina —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Normal Physiology, Professor, Doctor of Medical Science;* ***T.N. Glukhova —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Obstetrics and Gynecology, Doctor of Medical Science.*

Дата поступления — 9.04.2013 г. Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Михайлов А.В., Дятлова Л.И., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Глухова Т.Н. **Закономерности изменений цитокинового профиля крови при преждевременном разрыве околоплодных мембран, их патогенетическая значимость // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 225–229.**

Цель: патогенетическое обоснование новых диагностических и прогностических критериев оценки течения беременности по показателям цитокинового профиля крови. *Материал и методы.* Проведен анализ содержания в крови провоспалительных и противовоспалительных цитокинов крови у 50 беременных с преждевременным излитием околоплодных вод в сроки гестации 22–34 недели, находившихся на стационарном лечении в отделении патологии беременности ГУЗ «Перинатальный центр Саратовской области» в 2012 г. Использован метод твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). *Результаты.* При проведении клинико-лабораторного обследования обнаружено возрастание в крови уровня IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-α при одновременном снижении содержания IL-4, IL-10. *Заключение.* Манифестирующим признаком возможности дородового излития околоплодных вод и прерывания беременности в сроки гестации 22–34 недели является сочетанное увеличение в крови беременной уровня IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, IL-2 при одновременном снижении содержания IL-10, IL-4, что свидетельствует о необходимости мониторинга содержания этих цитокинов в крови для диагностики и прогнозирования развития беременности.

Ключевые слова: цитокины, беременность, преждевременные роды, околоплодные воды.

Mikhaylov A.V., Dyatlova L.I., Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Glukhova T.N. **Changes in the cytokine profile of patients blood with premature rupture of amniotic membranes and their pathogenic significance // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 225–229.**

Purpose: Pathogenetic study of new diagnostic and prognostic criteria for evaluation of pregnancy in terms of the cytokine profile of blood. *Materials and methods*: The analysis of anti-inflammatory and pro-inflammatory cytokines in the blood of 50 pregnant women with preterm rupture of membranes in gestation of 22–34 weeks, who were treated at the Department of Pathology in pregnancy of Saratov Perinatal Center in 2012, was performed. The method of enzyme linked immunosorbent assay using test systems «Vector — Best» (Novosibirsk, Russia). *Results:.*Clinical and laboratory examination revealed an increase levels of IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-α, while reducing the content of IL-4, IL-10 in blood. *Conclusion*: Manifest signs of possibility of prenatal rupture of membranes and premature labour in 22–34 weeks gestation are combined with increasing of IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, IL-2 and with decreasing of IL-10, IL-4 level in the blood, which indicates the need for monitoring the content of these cytokines in the blood for the diagnosis and prognosis of pregnancy.

Key words: cytokines, pregnancy, preterm delivery, premature rupture of amniotic membranes.

Введение. Угроза прерывания беременности, развитие преждевременных родов — одна из острых проблем акушерства и гинекологии.

В настоящее время очевидно многообразие этиологических факторов невынашивания беременности, включающих нарушения вегетативной и гормональной регуляции сократительной способности миометрия, аномалии развития матки, осложнения течения беременности в виде гестоза, предлежания плаценты, многоплодия и многоводия и т.д. Важная роль в инициации преждевременных родов принадлежит таким видам экстрагенитальной патологии, как железодефицитная анемия, хронические заболевания почек, эндокринопатии и др. Среди наиболее

Ответственный автор — Понукалина Елена Вячеславовна
Адрес: 410012, Саратов, ГСП, ул. Б. Казачья, 112.
Тел.: (845-2) 66-97-44.
E-mail: e.ponucalina@yandex.ru

Уровень цитокинов в крови беременных с преждевременным отхождением околоплодных вод

Уровень цитокинов в крови (пг/мл)	Группа контроля (пациентки с физиологически протекающей беременностью, n=20)	Основная группа (беременные с дородовым излитием околоплодных вод при сроке 22–34 недели гестации, n=50)	
	M±m	M±m	P
IL-1β	0±0	0,1±0,001	
IL-6	0,1±0,001	0,9±0,05	<0,001
IL-8	4,87±1,2	42,4±2,8	<0,001
TNF-α	0,02±0,002	1,06±0,01	<0,001
IL-2	0,072±0,01	1,34±0,03	<0,001
IL-4	5,04±0,30	3,7±0,28	<0,01
IL-10	3,37±0,3	1,8± 0,2	<0,001

Примечание: P рассчитано по отношению к показателям группы пациенток с физиологически протекающей беременностью в аналогичные сроки гестации.

распространенных причин, приводящих к развитию клинической картины угрозы прерывания беременности, преждевременных родов, гипоксии плода, ведущая роль принадлежит урогенитальной инфекции, в частности воспалительным процессам бактериально-вирусной природы [1, 2].

Особенностью этиологической структуры бактериально-вирусных заболеваний в акушерстве является формирование различных ассоциаций возбудителей [3]. Останавливаясь на динамике причинно-следственных отношений в патогенезе акушерской патологии, следует отметить, что действие различных факторов экзогенной или эндогенной природы, инициирующих угрозу прерывания беременности, безусловно, не ограничивается манифестирующим симптомом — преждевременным излитием околоплодных вод, а приводит к формированию типовых альтеративно-деструктивных процессов в системе «мать — плацента — плод», активации моноцитарно-макрофагальной и лимфоидной систем, сдвигам цитокинового профиля крови.

К настоящему моменту не систематизированы сведения относительно патогенетической, диагностической и прогностической значимости нарушений цитокинового профиля при дородовом отхождении околоплодных вод в сроки гестации, составляющие 22–34 недели беременности.

Цель: изучение содержания в крови цитокинов (IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α) у пациенток с преждевременным отхождением околоплодных вод в сроки гестации 22–34 недели для патогенетического обоснования новых диагностических и прогностических критериев течения беременности.

Материал и методы. Под наблюдением было 50 пациенток, находившихся на обследовании и лечении в отделении патологии беременности Перинатального центра Саратовской области, беременность у которых осложнилась преждевременным отхождением околоплодных вод при сроке гестации 22–34 недели. Контрольную группу составили 20 женщин с физиологически протекающей беременностью в аналогичные сроки гестации.

Для оценки общесоматического и акушерского статуса беременных были использованы традиционные методы клинико-лабораторного обследования, а также ультразвуковое исследование с допплерометрией кровотока в системе «мать — плацента — плод».

Содержание в крови беременных цитокинов (IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Математическую обработку полученных результатов проводили методом параметрической статистики на персональном компьютере с использованием программы «Statistica 6.0». Так как описание признаков соответствовало нормальному распределению, то для всех параметров определяли среднюю арифметическую (M), ошибку средней (m). Достоверность различий средних величин оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Критерий достоверности: p<0,05.

Результаты. Сравнительная оценка содержания в крови беременных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α) на фоне нормального физиологического течения гестационного периода, а также в группе пациенток с преждевременным отхождением околоплодных вод позволила обнаружить определенные особенности цитокинового профиля крови при физиологическом течении беременности и характерные сдвиги уровня цитокинов в крови в условиях патологии гестационного периода.

Как оказалось, нормальное течение беременности происходило на фоне отсутствия определяемого или сколько-нибудь значимого содержания в крови IL-1β и предельно низкого уровня TNF-α. При этом выявлены низкие величины IL-6 и относительно высокие показатели содержания в крови IL-4, IL-8, IL-10 (таблица).

Результаты проведенных нами исследований свидетельствовали о резком возрастании уровня IL-8 в крови беременных на фоне дородового излития околоплодных вод. Согласно данным литературы, повышение уровня IL-8 в крови, как правило, ассоциируется с развитием острого или хронического воспалительного процесса.

Как известно, к цитокинам «первого поколения» относятся IL-1β, IL-6**.** Целью последующих исследований явилось определение содержания в крови беременных с указанной патологией гестационного процесса IL-1β-цитокина первого поколения.

Проведенные нами исследования свидетельствовали о появлении в крови значимо определяемых концентраций IL-1β на фоне дородового излития околоплодных вод, в отличие от того факта, что в группе беременных с физиологическим течением гестационного периода этот цитокин не определялся.

Как указывалось ранее, к числу провоспалительных цитокинов первого поколения, наряду с IL-1β,

относится и IL-6, что определило целесообразность определения его уровня в крови беременных с исследуемой патологией гестационного периода. Полученные данные свидетельствовали о резком увеличении содержания в крови провоспалительного цитокина IL-6.

Как известно, IL-6 синтезируется разнообразными клеточными элементами моноцитарно-макрофагальной и лимфоидной систем, фибробластами, эндотелиоцитами, мезенхимальными клетками. Возрастание уровня IL-6 в крови отмечено при различных формах патологии инфекционно-воспалительного характера, аллергических реакциях, эндокринопатиях, неоплазиях [4]. Индукторами выработки интерлейкина-6 являются TNF-α и IL-1, уровень которого в крови, как уже указывалось, значительно возрастал при дородовом излитии околоплодных вод.

Особое место среди провоспалительных цитокинов занимает такой цитокин, как фактор некроза опухоли (TNF-α), обладающий способностью стимулировать продукцию других провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-6, активировать В-зависимые и Т-зависимые иммунные реакции, оказывать неспецифическое цитотоксическое действие, вызывать расстройства коагуляционного потенциала крови и микрогемодинамики в различных органах и тканях [3, 4].

Проведенные нами исследования свидетельствовали о значительном возрастании в крови уровня TNF-α при изучаемой патологии беременности (см. таблицу).

Согласно данным литературы, развитие выраженного вазодилатирующего эффекта TNF-α при инфекционной патологии является прогностически неблагоприятным признаком, а в ряде случаев в сочетании с возрастанием IL-1 в крови свидетельствует о возможном развитии прогрессирующей гипотонии вплоть до бактериально-токсического шока.

В последующем исследовании было изучено содержание в крови пациенток IL-2. Как известно, IL-2 есть Т-клеточный фактор роста с Мм 15 кД, он играет важную роль в механизмах иммунного ответа организма, продуцируется преимущественно Th-1.

Проведенные нами исследования содержания IL-2 в крови при физиологическом течении гестационного периода свидетельствовали о наличии индуцибельного синтеза этого цитокина, на что указывало наличие определяемого и достаточно высокого уровня этого цитокина в крови.

В группе беременных с дородовым излитием околоплодных вод содержание IL-2 в крови достоверно возрастало. Анализируя значимость этого феномена, следует отметить, что IL-2 в основном обеспечивает процессы дифференцировки и пролиферации Т-лимфоцитов, повышает литическую активность Т-клеток, в меньшей степени стимулирует В-систему лимфоцитов. Выявленный нами факт возрастания уровня IL-2 на фоне дородового излития околоплодных вод свидетельствует, по всей вероятности, об активации клеточно опосредованных иммунных реакций.

Целью последующих исследований явилось определение содержания противовоспалительных цитокинов (IL-10 и IL-4) в крови беременных с указанной гестационной патологией. Результаты проведенных исследований свидетельствовали о том, что уровень IL-10 и IL-4 в крови беременных с дородовым излитием околоплодных вод снижался.

Последнее свидетельствовало о развитии дисрегуляции в лимфоидной и моноцитарно-макрофагальной системе маточно-плацентарно-плодового комплекса в условиях срыва иммунологической толерантности матери против антигенов плода.

Обсуждение. Этиологические факторы угрозы прерывания беременности в связи с ранним дородовым излитием околоплодных вод чрезвычайно гетерогенны и могут быть связаны с развитием локальной или системной циркуляторной, гемической, тканевой гипоксии у матери или плацентарной недостаточности, задержки внутриутробного развития плода на фоне нарушений регионарной гемодинамики, оксигенации и трофики маточно-плацентарно-плодового комплекса и с рядом других причин [1, 2, 5].

Касаясь последующих механизмов развития синдрома системного воспалительного ответа матери, или Firs-синдрома, следует отметить, что формирование таких типовых патологических процессов в системе «мать — плацента — плод», как гипоксия, воспаление, тромбоз, эмболия, ишемия, кровоизлияние, независимо от особенностей этиологических факторов, инициирующих патологию, сопровождается освобождением плазменных и клеточных медиаторов альтерации — гистамина, серотонина, гепарина, лейкотриенов, простагландинов, нейропептидов, кининов, свободных радикалов, лизосомальных ферментов [6].

Интенсивный синтез указанных медиаторов альтерации сопровождается повышением проницаемости гистогематических барьеров, в частности маточно-плацентарного, что приводит к индукции иммунного ответа матери на антигены плода с вовлечением моноцитарно-макрофагальной, лимфоидной, эндотелиальной систем, клеточных элементов соединительной ткани с развитием реакций адаптации или дезадаптации [7, 8].

Манифестирующими признаками срыва иммунологической толерантности матери против антигенов плода являются активация клеточного и гуморального звеньев иммунитета, усиление индуцибельной секреции цитокинов, оказывающих аутокринное, паракринное и системное действие и соответственно регулирующих васкуляризацию, оксигенацию, трофику и дифференцировку тканей плода, тканей плода, регуляцию сократительной способности миометрия [1, 2, 5].

Одной из задач данного исследования являлось установление патогенетической значимости нарушения баланса цитокинов периферической крови (IL-1, IL-6, IL-8, IL-4, IL-10, TNF-α) при раннем дородовом излитии околоплодных вод.

Выбор указанных цитокинов для мониторинга их содержания в крови беременных на фоне преждевременного излития околоплодных вод не является случайным. С одной стороны, такие цитокины, как IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α, являются провоспалительными цитокинами, а IL-4 и IL-10 оказывают преимущественно противоспалительный эффект. В то же время IL-4 и IL-10 продуцируются преимущественно Th-2, а IL-1, IL-2, TNF-α секретируются Th-1, в определенной степени инициируют биологические эффекты противоспалительных цитокинов. IL-2 — центральный цитокин, включающий в иммунный ответ Т- или В-систему лимфоцитов в зависимости от специфических структур антигенных детерминант [1, 4].

Результаты проведенных исследований свидетельствовали об увеличении содержания в крови IL-1β. Установлено, что IL-1 представляет собой систему трех молекул: IL-1α, IL-1β, IL-Ra (антагонист рецепторов IL-1), которые кодируются разными тес-

но сцепленными генами. Гомологичность белковой структуры IL-1α и IL-1β составляет лишь 20 %, однако они конкурируют за один и тот же рецептор. Биологические эффекты IL-1α и IL-1β в значительной мере идентичны, преобладающей формой IL-1 в крови является IL-1β. IL-1 продуцируется преимущественно клетками моноцитарно-макрофагальной системы, а также Т- и В-лимфоцитами, эндотелиальными клетками, клетками стромы. IL-1 — индуцибельный белок, синтезируется в ответ на инфицирование или повреждение тканей при взаимодействии антигенов с группой «Toll-like» рецепторов.

Касаясь биологической значимости возрастания уровня IL-1β в крови беременных с преждевременным отхождением околоплодных вод, следует отметить, что указанный цитокин является многофункциональным цитокином, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков «острой фазы», фагоцитоз, гемопоэз, оказывает пирогенный эффект, усиливает пролиферацию СД 4+Т-лимфоцитов, рост и дифференцировку В-лимфоцитов, индуцирует продукцию таких цитокинов, как IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 и др. Согласно данным литературы, возрастание уровня IL-1 в крови имеет место при различных воспалительных процессах, аутоиммунных заболеваниях [4].

Как известно, к цитокинам первого поколения, наряду с IL-1β, относится и првоспалительный цитокин IL-6, уровень которого в крови резко возрастал при изучаемой патологии гестационного периода.

Касаясь значимости выявленного нами увеличения содержания IL-6 в крови в случае угрозы прерывания беременности, следует отметить, что указанный цитокин оказывает системное действие на организм матери и плода в виде активации В-лимфоцитов и гуморальных иммунных реакций, стимуляции синтеза острофазных белков гепатоцитами, усиливает гемопоэз. В последнее время показано, что IL-6 является костимулятором Т-лимфоцитов и тимоцитов, индуцирует продукцию IL-2 [9].

Таким образом, возрастание уровня IL-6 в крови беременных на фоне дородового излития околоплодных вод, с одной стороны, манифестирует в развитии воспалительного процесса инфекционно-аллергической природы в системе «мать — плацента — плод», а с другой — обусловливает развитие комплекса защитно-приспособительных реакций за счет активации специфических и неспецифических механизмов резистентности.

Характерной особенностью нарушений цитокинового профиля крови при дородовом излитии околоплодных вод в сроки гестации 22–34 недели явилось резкое возрастание содержания IL-8, TNF-α в крови беременных.

Касаясь биологического значения IL-8 и его происхождения, следует отметить, что IL-8 — это полипептид с ММ около 8 кДа, синтезируется преимущественно клетками моноцитарно-макрофагальной системы, эндотелиоцитами, NK-клетками, тучными клетками и другими клетками различных тканей матери, плода и плаценты. IL-8 относится к категории цитокинов второго поколения, обладает свойствами хемокина, является фактором активации нейтрофилов и моноцитов [1, 4, 10].

Таким образом, выявленный нами факт увеличения содержания в крови IL-1β на фоне дородового излития околоплодных вод одновременно с возрастанием уровня IL-8 свидетельствует с большой вероятностью о развитии воспалительного процесса инфекционно-аллергической природы в системе «мать — плацента — плод», и соответственно мониторинг этих показателей позволит использовать динамику изменения их содержания в крови в гестационный период как объективный критерий угрозы дородового излития околоплодных вод и прерывания беременности.

Одной из закономерностей нарушений цитокинового профиля крови у беременных с ранним дородовым излитием околоплодных вод является снижение содержания в крови IL-4 и IL-10.

Как известно, IL-4, или В-клеточный фактор роста, продуцируется Th-2, а также макрофагами, клетками стромы, тучными клетками. IL-4 является антагонистом IL-1, IL-6, TNF-α, усиливает экспрессию MHC-1 и MHC-2, пролиферацию NK-клеток, Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, активирует синтез иммуноглобулинов, обеспечивает развитие противовоспалительного действия.

Касаясь факта снижения уровня IL-10 в крови беременных с указанным нарушением гестации, следует отметить, что этот цитокин вырабатывается клетками Th-1-типа, моноцитами, цитотоксическими клетками, является иммуномодулятором широкого спектра действия, тормозит секрецию активированными моноцитами IL-1β, IL-6, TNF-α, в то же время стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов, IgA, IgM, IgE, усиливает экспрессию антигенов MCH-2.

Заключение. Таким образом, в ходе проведенных исследований установлено, что манифестирующим признаком возможности дородового излития околоплодных вод и прерывания беременности в сроки гестации 22–34 недели является сочетанное увеличение в крови беременной уровня IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, IL-2 при одновременном снижении содержания IL-10, IL-4, что свидетельствует о необходимости мониторинга содержания этих цитокинов в крови для диагностики и прогнозирования развития беременности.

Возрастание уровня IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, IL-2 в крови беременных с дородовым излитием околоплодных вод свидетельствует об усилении антигенной стимуляции моноцитарно-макрофагальных, лимфоидных клеточных элементов, эндотелиоцитов, фибробластов различных органов и тканей в системе «мать — плацента — плод», указывает на развитие синдрома системного воспалительного ответа и формирование адаптивных защитно-приспособительных реакций и реакций дезадаптации в сроки гестации 22–34 недели.

Прогрессирующее сочетанное увеличение уровня IL-1β и TNF-α в крови беременных с дородовым излитием околоплодных вод является прогностически неблагоприятным признаком в связи с выраженным вазодилатирующим эффектом указанных цитокинов, возможностью развития гипотонии вплоть до шокового синдрома.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках научного направления НИР СГМУ «Охрана здоровья матери и ребенка: научно-фундаментальные и клинические аспекты этиопатогенеза и создания новых технологий диагностики, лечения, организации специализированной и профилактической помощи». Номер государственной регистрации 01200959761.

Библиографический список

1. Козловская И. А. Особенности течения беременности у женщин с дородовым излитием околоплодных вод // Ма-

териалы IV съезда акушеров-гинекологов России. М., 2008. С. 225–226.

2. Максимович О.Н. Дородовое излитие околоплодных вод: причины, диагностика, ведение беременности и родов // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН (Иркутск). 2006. № 3 (49). С. 207–212.

3. Инфекционный процесс / под ред. Н.П. Чесноковой, А.В. Михайлова. М.: Академия естествознания, 2006. 434 с.

4. Кетлинский С. А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб: Фолиант, 2008. 552 с.

5. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2005. 304 с.

6. Активация липопероксидации как ведущий патогенетический фактор развития типовых патологических процессов и заболеваний / Н.П. Чеснокова, Т.А. Невважай, В.В. Моррисон [и др.] / под ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой, М.Ю. Ледванова. Саратов: Изд-во СГМУ, 2012. С. 114–162.

7. Белоцкий С. М., Авталион Р.Р. Воспаление: Мобилизация клеток и клинические эффекты. М.: БИНОМ, 2008. 240 с.

8. Патофизиологические и клинические аспекты актуальных проблем акушерства и гинекологии / под ред. Н.П. Чесноковой, А.В. Михайлова. Саратов: Изд-во СГМУ, 2003. С.407–468.

9. Ishihara K., Hirano T. IL-6 autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease // Cytokine Growth Factor Rev. 2002. Vol. 13. P. 357–368.

10. Browning D.D., Diehl W.C., Hsu M. Autocrine regulation of interleukin-8 production in human monocytes // Am.J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol. 2000. Vol. 279. P. 1129–1136.

Translit

1. Kozlovskaja I.A. Osobennosti techenija beremennosti u zhenshhin s dorodovym izlitiem okoloplodnyh vod // Materialy IV s#ezda akusherov-ginekologov Rossii. M., 2008. S. 225–226.

2. Maksimovich O.N. Dorodovoe izlitie okoloplodnyh vod: prichiny, diagnostika, vedenie beremennosti i rodov // Bjulleten» VSNC SO RAMN (Irkutsk). 2006. № 3 (49). S. 207–212.

3. Infekcionnyj process / pod red. N.P. Chesnokovoj, A.V. Mihajlova. M.: Akademija estestvoznanija, 2006. 434 s.

4. Ketlinskij S. A., Simbircev A.S. Citokiny. SPb: Foliant, 2008. 552 s.

5. Sidel»nikova V.M. Privychnaja poterja beremennosti. M.: Triada-H, 2005. 304 s.

6. Aktivacija lipoperoksidacii kak vedushhij patogeneticheskij faktor razvitija tipovyh patologicheskih processov i zabolevanij / N.P. Chesnokova, T.A. Nevvazhaj, V.V. Morrison [i dr.] / pod red. V.M. Popkova, N.P. Chesnokovoj, M.Ju. Ledvanova. Saratov: Izd-vo SGMU, 2012. S. 114–162.

7. Belockij S. M., Avtalion R.R. Vospalenie: Mobilizacija kletok i klinicheskie jeffekty. M.: BINOM, 2008. 240 s.

8. Patofiziologicheskie i klinicheskie aspekty aktual»nyh problem akusherstva i ginekologii / pod red. N.P. Chesnokovoj, A.V. Mihajlova. Saratov: Izd-vo SGMU, 2003. S.407–468.

9. Ishihara K., Hirano T. IL-6 autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease // Cytokine Growth Factor Rev. 2002. Vol. 13. P. 357–368.

10. Browning D.D., Diehl W.C., Hsu M. Autocrine regulation of interleukin-8 production in human monocytes // Am.J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol. 2000. Vol. 279. P. 1129–1136.

УДК 618.3–008.6-056-07-091 Оригинальная статья

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА ПРЕЭКЛАМПСИИ И ЭКЛАМПСИИ В СЛУЧАЯХ МАТЕРИНСКИХ СМЕРТЕЙ

М. П. Курочка — *ГБОУ ВПО Ростовский ГМУ Минздрава России, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 3 ФПК и ППС, кандидат медицинских наук.*

ANALYSIS OF PREECLAMPSIA AND ECLAMPSIA RISK FACTORS IN CASES OF MATERNAL DEATH

M. P. Kurochka — *Rostov State Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology № 3 of Raising Skills Faculty, Assistant Professor, Candidate of Medical Science.*

Дата поступления — 1.03. 2013 г. Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Курочка М. П. **Анализ факторов риска преэклампсии и эклампсии в случаях материнских смертей // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 230–234.**

*Цель***:** проанализировать факторы риска развития преэклампсии в случае летальных исходов. *Материал и методы.* Для уточнения причин летальности от преэклампсии был проведен клинико-морфологический анализ погибших за 10 лет. За исследуемый период количество погибших женщин от преэклампсии составило 37% (n=29) из общего числа умерших пациенток от осложнений беременности и родов за это время. Все погибшие были жительницами Ростова и Ростовской области. *Результаты.* Проанализированы факторы риска развития преэклампсии в случае летальных исходов по клиническим данным и при патоморфологическом исследовании. *Заключение.* Отмечается рост сочетанных форм преэклампсии, фоном для которой является тяжелая экстрагенитальная патология. Материнская летальность в настоящее время более характерна для повторнородящих позднего репродуктивного возраста, когда происходит накопление факторов риска развития преэклампсии.

Ключевые слова: преэклампсия, факторы риска, экстрагенитальная патология.

Kurochka M. P. **Analysis of preeclampsia and eclampsia risk factors in cases of maternal death // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 230–234.**

Objective: The article analyzes the risk factors of preeclampsia development in fatal cases. *Material and methods:* To clarify the causes of mortality clinical and morphological analysis of the dead women for 10 years from preeclampsia was conducted. During the study period, the number of deaths of women from preeclampsia was 37% (n = 29) of the total number of patients who died from complications of pregnancy and in childbirth. All the patients were from Rostov and Rostov region. *Results:* Risk factors of preeclampsia in the case of deaths on clinical and post mortem examination were analyzed. *Conclusion:* There has been an increase in the combined forms of preeclampsia against the background of severe extragenital pathology. Maternal mortality is currently characteristic of women in their late reproductive age, when the preeclampsia development risk factors accumulate.

Key words: preeclampsia, risk factors, extragenital pathology.

Введение. Очевидные сложности оценки современного патогенеза преэклампсии и эклампсии вполне объяснимы и связаны не с дефицитом достоверных фактов, а с мозаичностью, фрагментарностью и обилием информации, так как речь идет о генерализованном, мультифакториальном и длительном процессе, возникающем во всех компонентах развивающейся репродуктивной системы «мать — плацентарное ложе матки — плацента — плод» [1]. В настоящее время к факторам риска развития данной патологии беременности относятся: преэклампсия при предыдущей беременности, возраст, первая беременность, многоплодие, генетические факторы, социальные аспекты, профессиональные вредности, вредные привычки, неудовлетворительная экологическая обстановка, недостаточное и несбалансированное питание, осложненный акушерско-гинекологический анамнез, воспалительные заболевания гениталий, которые, как правило, сочетаются с поражением мочевыводящих путей, патология сосудистой системы [2–6].

В работе М. А. Нецеевской отмечается, что хронические воспаления гениталий, частые искусственные аборты способствовали развитию преэклампсии в 56,4% случаев. Т. Ю. Пестрикова и соавт. у 90,5% беременных с урогенитальной инфекцией выявили преэклампсию. Исследования показали, что риск развития преэклампсии более высок у женщин серонегативных до беременности в отношении вирусных инфекций. Риск развития гипертензивных состояний, индуцированных беременностью, значительно повышен в присутствии вирусов группы герпеса [1]. Для юных беременных, гестация которых осложнилась преэклампсией, характерны в анамнезе воспалительные заболевания матки, придатков, инфекции, передаваемые половым путем, и отсутствие полноценного лечения. Пациентки с преэклампсией позднего репродуктивного периода перенесли до беременности 5–6 и более соматических и инфекционно-воспалительных заболеваний [2]. М. А. Репина (2005) установила, что в среднем у каждой из погибших женщин имелось по 2–3 соматических заболевания (сердечно-сосудистой, эндокринной и других

Ответственный автор — Курочка Марина Петровна
Адрес: 344069, Ростов-на-Дону, Таганрогская, 139/1, кВ. 12
Тел.: 89289054418
E-mail: marina-kurochka@ yandex.ru

систем), которые при жизни иногда оставались невыявленными.

Риск развития преэклампсии имеет место практически у каждой беременной. Вероятность развития преэклампсии связана с количеством и сочетанием факторов риска развития этого синдромокомплекса у одной беременной.

Результаты, приведенные в Международном руководстве принципов оказания помощи при гипертензионных осложнениях, обусловленных беременностью, при наличии преэклампсии и эклампсии были разработаны на основании использования Medline, Embase, библиотеки Кохрейна и результатов клинических исследований (3 centres Collaboration Consensus Guideline-Hypertension in Pregnancy, Preeclampsia and Eclampsia, 2009 г.).

В этом руководстве определены показания для проведения профилактических мероприятий назначением низких доз аспирина (75–150 мг в день) до 16 недель беременности и кальция при доказанном его дефиците пациенткам с высоким риском развития преэклампсии: преэклампсия в предыдущей беременности, большое число беременностей в анамнезе, существующие ранее заболевания: хроническая артериальная гипертензия, сахарный диабет, заболевания почек, АФС, метаболический синдром, заболевания сосудистой системы, соединительной ткани, материнский возраст <18 или >35, первобеременные, семейная история преэклампсии, новый партнер.

Цель: выявить факторы риска развития преэклампсии и эклампсии у пациенток, составивших материнские потери.

Материал и методы. Для достижения указанной цели нами использовалась следующая документация: медицинские карты амбулаторного больного ф. № 025/у, индивидуальные карты беременной и родильницы ф. № 111/у, истории родов ф. № 096/у, медицинские карты стационарного больного ф. № 003/у, протоколы вскрытия ф. № 210, заключения ГУЗ РО «Патологоанатомическое бюро по медицинской документации» формы № 013/у, учетные формы № 003/у-МС «Карта донесения о случае материнской смерти», протоколы областных комиссий по родовспоможению. Для уточнения причин летальности от преэклампсии был проведен клинико-морфологический анализ погибших за 10 лет. За исследуемый период количество погибших женщин от преэклампсии составило 37% (n=29) из общего числа умерших пациенток от осложнений беременности и родов за это время. Все погибшие были жительницами Ростова и Ростовской области.

Результаты. По возрасту умершие женщины распределились следующим образом: 15-19 лет — 4 (13,8%) человека, 20–24 года — 5 (17,2%), 25–29 лет — 5 (17,2%), 30–34 года — 5 (17,2%), 35–39 лет — 9 (31%), более 40 лет — 1 (3,4%). Жительницами городов были 44,8% (n=13); 55,2% (n=16) женщин проживали в сельской местности. Наибольшее количество беременных были в возрасте 35–39 лет (поздний репродуктивный возраст). Полученные результаты связаны с ростом экстрагенитальной патологии в этом возрасте и накоплением факторов риска развития преэклампсии. В группе погибших женщин превалировали пациентки, проживающие в сельской местности, их родоразрешение проводилось в маломощных стационарах, которые не могли обеспечить квалифицированную помощь. Большинство из погибших женщин (62% (n=18)) не имели постоянного места работы, не состояли на учете в женской консультации по поводу беременности или встали на учет после 25 недель гестации и посещали женскую консультацию нерегулярно.

В результате проведенного ретроспективного анализа было выявлено, что все случаи преэклампсии, которые привели к летальному исходу, в 100% имели фоновые заболевания. Процент повторноберменных был несколько выше и составил 62% (n=18): в анамнезе у беременных были роды, самопроизвольное прерывание беременности, антенатальная гибель плода и искусственные аборты. Из гинекологических заболеваний чаще всего встречались воспалительные заболевания гениталий (метроэндометрит, аднексит) в 24% (n=7) случаев.

Изучаемая группа женщин погибла в послеродовом периоде, и пациентки были родоразрешены в следующие сроки: 22-27недель — 7 (24,1%), 28-32недели — 1 (3,4%), 33-37недель — 5 (17,2%), 37–41 неделя — 15 (51,7%), одна погибла во время беременности в сроке 22 недели. В центральных районных больницах были родоразрешены 15 (51,7%) женщин. Через естественные родовые пути были родоразрешены 3 пациентки, у 24 родоразрешение было проведено операцией «кесарево сечение» в нижнем маточном сегменте, в одном случае — третьим корпоральным кесаревым сечением. Экстирпация матки проводилась в трех случаях в связи с кровотечением во время кесарева сечения, в одном случае проведена надвлагалищная ампутация матки, в двух случаях проведена релапаротомия экстирпация матки, перевязка внутренних подвздошных сосудов с целью остановки кровотечения, в двух случаях проведена релапаротомия экстирпация матки по поводу метроэндометрита, в трех случаях проведена экстирпация матки в связи с развитием сепсиса, в одном случае по поводу перитонита. В трех случаях в связи с развившимся тяжелым респираторным дистресс-синдромом и длительной ИВЛ проведена трахеостомия в отделении реанимации ОКБ. При оказании экстренной медицинской помощи пациенткам возникли нежелательные последствия в виде пневмоторакса в одном случае, осложнение наркоза в одном случае.

Причиной смерти у анализируемой группы беременных и родильниц явились: отек головного мозга с дислокацией ствола и вклинением миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие в 34,5% (10) случаев; сердечно-сосудистая недостаточность, отек легких, отек мозга в 41,4% (12); острая почечная недостаточность (кортикальный некроз) в 20,7% (6) случаев; кровоизлияние в дно четвертого желудочка головного мозга в 3,4% (1) случаев. У 23 (79%) пациенток смерть непосредственно была связана с преэклампсией и ее осложнениями. У 6 (21%) пациенток смерть была связана с кровотечением и септическими осложнениями на фоне преэклампсии.

69,5% (n=16) всех родильниц (смерть которых связана непосредственно с преэклампсией) были переведены в реанимационное отделение областной больницы в связи с развитием полиорганной недостаточности (острая почечная, печеночная и легочная недостаточность). Материнская смерть 43,4% (n=10) пациенток произошла от отека головного мозга с дислокацией ствола и вклинением мозжечка в большое затылочное отверстие, и сроки их гибели составили от 1 до 19 дней от момента родоразрешения. У 7 (30,4%) пациенток, погибших в районных больницах и стационарах I уровня непосредственно от эклампсии,

Структура экстрагенитальной патологии, выявленной морфологически

Экстрагенитальная патология	Заболевания почек	Заболевания системы кровообращения	Изменения в эндокринных органах	Заболевания желудочно-кишечного тракта
% пациенток	82,8	41,4	62	48,3
Количество пациенток	24	12	18	14

смерть произошла в первые сутки от отека головного мозга с дислокацией ствола и вклинением мозжечка в большое затылочное отверстие, три пациентки погибли от аналогичной причины в стационаре областного уровня, что было связано с развитием острой почечной недостаточности.

Структура экстрагенитальных заболеваний, которые были выявлены клинически до и во время беременности, включала: хронические заболевания почек (хронический пиелонефрит, гломерулонефрит) в 68,9% (n=20) случаев (95% доверительный интервал 51,1–86,8); пороки развития почек в 10,3% (n=3) случаев (95% доверительный интервал 2,2–27,4); артериальную гипертензию в 51,7% (n=15) случаев (95% доверительный интервал 32,5–70,6); эндокринную патологию (узловой и диффузный зоб, гипотиреоз) в 38% (n=11) случаев (95% доверительный интервал 20,7–57,7); метаболические нарушения в 24% (n=7) случаев (95% доверительный интервал 10,3–43,5%); заболевания сердца (пролапс митрального клапана с регургитацией, недостаточность митрального и аортального клапанов без нарушения кровообращения) в 20,7% (n=6) случаев (95% доверительный интервал 8,0–39,7); желудочно-кишечного тракта (хронический холецистит, гастрит, панкреатит) в 20,7% случаев (n=6) случаев (95% доверительный интервал 8,0–39,7); системные заболевания (ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит) в 13,8% (n=4) случаев (95% доверительный интервал 3,6–31,7).

На основании проведенного анализа морфологических изменений в органах-мишенях установлено, что основными факторами риска развития эклампсии, выявленных морфологически, явились: хронические заболевания почек в 82,8% (n=24) случаев (95% доверительный интервал 72,9–99,6); патология эндокринных органов в 62% (n=18) случаев (95% доверительный интервал 42,3–79,3); хронический метроэндометрит в 34,5% (n=10) случаев (95% доверительный интервал 17,9–54,3%); заболевания желудочно-кишечного тракта в 48,3% (n=14) случаев (95% доверительный интервал 32,5–70,6); системы кровообращения в 41,4% (n=12) случаев (95% доверительный интервал 23,5–61,1) (таблица).

Патоморфологический анализ выявил хронические заболевания почек, которые встречались значительно чаще, чем в результате данных анамнеза и клинических проявлений, и были представлены преимущественно хроническим пиелонефритом и в одном случае гломерулонефритом. В почках были обнаружены патоморфологические признаки хронического длительно протекающего патологического процесса, который подтверждался гиалинозом стромы в 82,6% (n=19); фиброзом лоханок в 52,2% (n=12); периваскулярным и межмышечным фиброзом в 43,5% (n=10); образованием рубцов в строме почек в 8,7% (n=2) и склерозом клубочков в 8,7% (n=2) случаев. В почках выявлены характерные для преэклампсии повреждения эндотелия — гломерулярный эндотелиоз: резкий отек эндотелиоцитов и сужение просветов капилляров клубочков, который определялся у всех женщин, умерших от преэклампсии, и белковое пропитывание базальной мембраны в 65,2% (n=15) случаев. В случаях материнских смертей от преэклампсии в основной группе отмечалось значительное повреждение канальцевого аппарата почек: дистрофия извитых и прямых канальцев зернистая мелкокапельная с некрозом в 95,6% (n=22), с десквамацией эпителия в 17,3% (n=4), со спавшими участками канальцев, заполненных зернистыми или плотными массами. Проведенное исследование выявило, что в группе погибших от кровотечения и септических осложнений на фоне преэклампсии основным фоном развития осложнений беременности были хронические заболевания почек. Так, рубцы в почках в этой группе встречались в 66,7% (n=4) случаев, фиброз лоханок встречался в 83% (n=5) случаев, периваскулярный фиброз в 66,7% (n=4) случаев, склероз клубочков в 33,3% (n=2) случаев и лимфоцитарная инфильтрация встречалась в 83,3% (n=5) случаев, что подтверждает наличие воспалительного процесса в почках. В одном случае был выявлен хронический мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит.

Эндокринная патология занимала второе место по частоте встречаемости и связана была как с патологией щитовидной железы в 7 случаях, что почти совпало с клиническими данными, так и с изменениями в надпочечниках в 11 случаях, что не было клинически выявлено. По нашим данным, макрофолликулярный зоб, склерозирующий тиреоидит был обнаружен у 30,4% (n=7) умерших женщин. Вероятно, исходная патология щитовидной железы внесла свой вклад, как один из факторов риска, в развитие преэклампсии. Выявление светлоклеточных микроаденом в 17,3% (n=4), крупных светлоклеточных аденом надпочечников в 30,4% (n=7) случаев у погибших свидетельствует о патологическом процессе, который исходно мог привести к артериальной гипертензии или гиперандрогении и бесплодию до беременности.

Следующим фактором риска, выявленным морфологически, явился хронический метроэндометрит в 34,5% (n=10) случаев. В матке как органе-мишени в 34,5% (n=10) был выявлен хронический эндометрит и межмышечный фиброз в 26% (n=6) случаев, что позволяет утверждать о повреждении эндомиометрия до настоящей беременности и, как следствие, патологии прикрепления плаценты в 21,7% (n=5) случаев. Нарушения кровотока в микроциркуляторном русле привели к дистрофии гладкомышечных волокон в 26% (n=6) случаев. Некроз децидуальной ткани выявлен в 65,2% (n=15) с развитием острого гнойного эндометрита в 13% (n=3) случаев. Подтверждением присоединившейся вирусно-бактериальной инфекции явились лимфогистиоцитарные инфильтраты в 26% (n=6) и лейкоцитарные инфильтраты в 13% (n=3) случаев. Воспалительные заболевания гениталий в анамнезе встречались у 7 (24%) женщин. Столь же важна предшествующая патология эндометрия, которая определяет успешность второй волны инвазии цитотрофобласта, имплантации и плацентации [1].

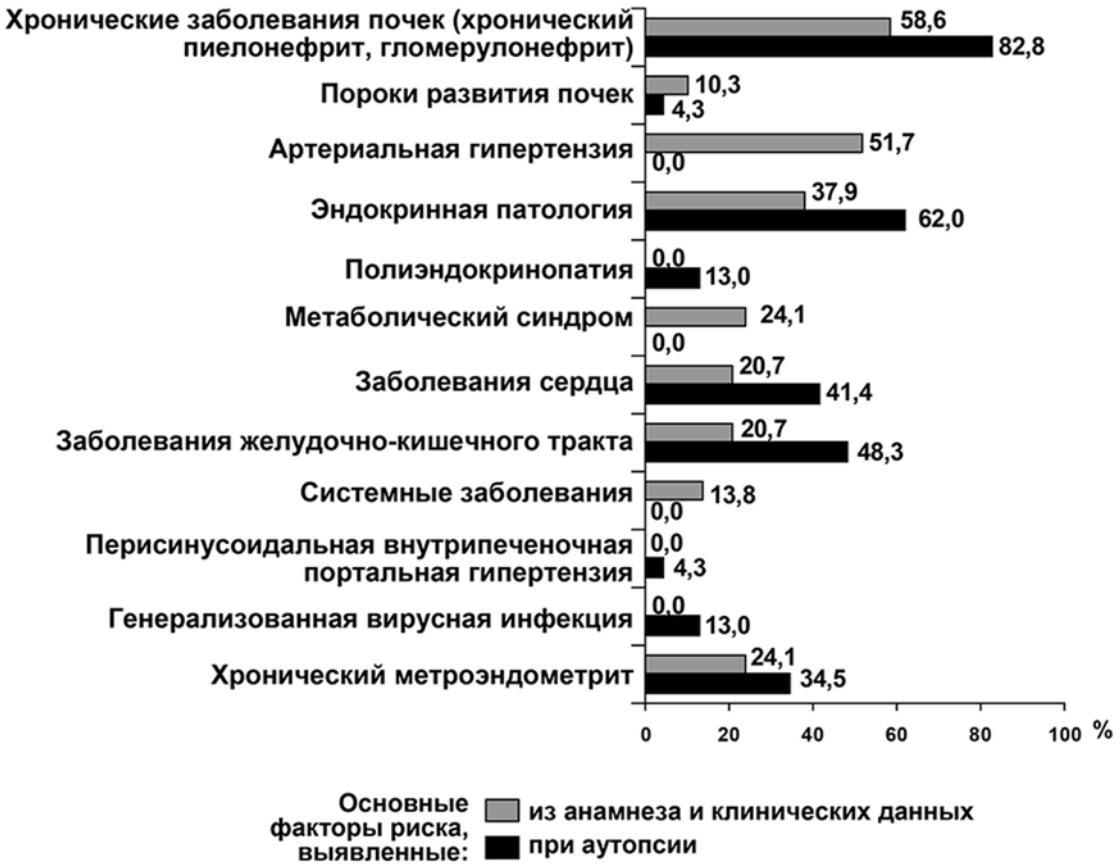
Заболевания желудочно-кишечного тракта составили 48,3% (n=14) и были связаны хроническими заболеваниями желудка и поджелудочной железы, печени, что было более чем 2 раза чаще, чем клинические данные. В поджелудочной железе при патоморфологическом исследовании выявлен фиброз ткани в 17,3% (n=4) случаев, что косвенно говорит об исходном хроническом процессе. При изучении патоморфологии желудка и печени у умерших пациенток выявлен хронический гастрит в 35% (n=8) и персистирующий гепатит в 8,7% (n=2) случаев.

Патология системы кровообращения была выявлена в 41,4% (n=12), признаками ее являлись гипертрофия левого желудочка в 34,8% (n=8) случаев и наличие выраженного диффузного кардиосклероза и распространенного субэндокардиального фиброза, генерализованного атеросклероза аорты и коронарных артерий I–II степени в 17,3% (n=4) случаев, что является подтверждением длительного патологического процесса. Гипертрофия левого желудочка сердца была связана как с эссенциальной, так и с симптоматической хронической артериальной гипертензией (эндокринной и почечной патологией) (рисунок).

В двух случаях развития эклamптической комы фоном явилась тяжелая экстрагенитальная патология: посттравматические рубцы в мягких мозговых оболочках и сильвиевой борозды; нейрокомпрессия в сочетании с аденомой гипофиза и гиперплазией коры надпочечников. Экстрагенитальная патология для развития эклампсии была представлена: аутоиммунным тиреоидитом, осложненным тяжелым течением с декомпенсацией тиреотоксикозом; фиброзирующим арахноидитом в области основания мозга в сочетании с микроаденомами гипофиза, склерозирующим тиреоидитом, гипоплазией коры надпочечников, микроаденомами паращитовидных желез, гиперплазией островкового аппарата поджелудочной железы. Фоном для развития эклампсии в трех случаях была вирусная инфекция: генерализованная герпетическая инфекция в двух случаях, генерализованная цитомегаловирусная инфекция в одном случае. Сочетанной патологией для развития тяжелой преэклампсии были: модулярное кистозное заболевание почек с формированием аплазии правой почки, гипоплазии и поликистоза левой почки с формированием хронической почечной недостаточности; перисинусоидальной внутрипеченочной портальной гипертензией, персистирующим гепатитом в двух случаях, полиэндокринопатией, включающей аденому гипофиза, светлоклеточную аденому надпочечника, многоузловой зоб. Наряду с общеизвестными факторами риска (экстрагенитальной патологией) развития преэклампсии в результате нашего анализа у 7 (24,1%) погибших женщин в результате клинико-морфологического исследования выявлены полигландулярная эндокринопатия, перисинусоидальная внутрипеченочная портальная гипертензия и генерализованная вирусная инфекция (герпетическая, цитомегаловирусная).

Обсуждение. В результате проведенного анализа материнских смертей от критических форм преэклампсии выявлены следующие закономерности:

1. Во всех случаях материнских смертей превалировали повторнобеременные, преэклампсия имела тяжелую фоновую патологию, что подтверждается



Основные факторы риска развития эклампсии, выявленные из анамнеза, клинических данных и при аутопсии

патоморфологическими изменениями в органах-мишенях. Вероятно, органы-мишени при хронических патологических процессах снижают толерантность организма к повреждающим факторам.

2. Определено, что основными факторами риска развития эклампсии, выявленными из анамнеза и клинически, явились: хронические заболевания почек в 58,6% случаев; сосудистая патология в 51,7% случаев; эндокринная патология в 38% случаев; метаболический синдром в 24% случаев; заболевания сердца и заболевания желудочно-кишечного тракта в 20,7% случаев.

3. Установлено, что основными факторами риска развития эклампсии, выявленными морфологически, явились: хронические заболевания почек в 82,8% случаев; эндокринная патология в 62% случаев; хронический метроэндометрит в 34,5% случаев; заболевания желудочно-кишечного тракта в 48,3% случаев; заболевания сердца в 41,4% случаев.

4. У 12 пациенток (41,4%) погибших женщин выявлена тяжелая декомпенсированная экстрагенитальная патология: аутоиммунный тиреоидит, осложненный тиреотоксикозом, характеризующийся тяжелым течением с декомпенсацией, перисинусоидальная внутрипеченочная портальная гипертензия, персистирующий гепатит в двух случаях, медуллярное кистозное заболевание почек; полиэндокринопатия в трех случаях, фиброзирующий арахноидит в области основания мозга, посттравматические рубцы мягких мозговых оболочек и сильвиевой борозды, генерализованная герпетическая и цитомегаловирусная инфекция. По данным Г.Т. Сухих [1], риск развития гипертензивных нарушений, индуцированных беременностью, значительно повышен в присутствии вирусов группы герпеса, что может быть связано как с потенциально вредным влиянием на эндотелий сосудов, так и воздействием на систему иммунитета.

Заключение. Итогом прегравидарной подготовки служит выявление группы риска развития преэклампсии. Акцент комплексного обследования пациенток из группы риска смещен на догестационный период. Эти пациентки должны быть обеспечены доступной квалифицированной консультативной помощью и возможностью обследования у специалистов всех специальностей с использованием современных методов диагностики и госпитализацией в профильный стационар для уточнения причины артериальной гипертензии, эндокринных нарушений, урогенитальной патологии, сосудистых нарушений. Необходимо проведение подобранной терапии в период планирования беременности с продолжением во время беременности. При выявлении неуправляемых факторов риска развития преэклампсии появление симптомов преэклампсии является показанием для госпитализации пациентки в родовспомогательные стационары III уровня для определения степени метаболических нарушений и органной недостаточности с целью предотвращения развития критических форм преэклампсии с последующим рациональным родоразрешением.

Конфликт интересов. Отсутствует.

Библиографический список

1. Сухих Г.Т., Мурашко Л.Е. Преэклампсия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 576 с.

2. Сидорова И.С. Гестоз. М.: Медицина, 2003. 416 с.

3. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С. В. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. М.: МИА, 2006. 448 с.

4. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 272 с.

5. Репина М.А. Преэклампсия и материнская смертность. СПб.: МАПО, 2005. 208 с.

6. Risk factors for a prolonged length of stay in women hospitalized for preeclampsia in Texas / Z.D. Mulla, B.S. Nuwayhid, K.M. Garcia [et al.] // Hypertens Pregnancy. 2010. Vol. 29, № 1. P. 54–68.

7. Нецеевская М.А. Клинико-иммунологические критерии прогнозирования гестоза: автореф. дис…. канд. мед. наук. М., 2000. 34 с.

8. Патогенетические аспекты гестоза у беременных с воспалительной патологией гениталий / Т.Ю. Пестрикова, И.А. Блощинская, Е.А. Юрасова, Н.Ю. Витько // Проблемы беременности. 2001. № 3. С. 57–58.

Translit

1. Suhih G.T., Murashko L.E. Prejeklampsija. M.: GJeOTAR-Media, 2010. 576 s.

2. Sidorova I.S. Gestoz. M.: Medicina, 2003. 416 s.

3. Makacarija A.D., Bicadze V.O., Akin»shina S. V. Sindrom sistemnogo vospalitel»nogo otveta v akusherstve. M.: MIA, 2006. 448 s.

4. Ajlamazjan Je.K., Mozgovaja E.V. Gestoz: teorija i praktika. M.: MEDpress-inform, 2008. 272 s.

5. Repina M.A. Prejeklampsija i materinskaja smertnost». SPb.: MAPO, 2005. 208 s.

6. Risk factors for a prolonged length of stay in women hospitalized for preeclampsia in Texas / Z.D. Mulla, B.S. Nuwayhid, K.M. Garcia [et al.] // Hypertens Pregnancy. 2010. Vol. 29, № 1. P. 54–68.

7. Neceevskaja M.A. Kliniko-immunologicheskie kriterii prognozirovanija gestoza: avtoref. dis…. kand. med. nauk. M., 2000. 34 s.

8. Patogeneticheskie aspekty gestoza u beremennyh s vospalitel»noj patologiej genitalij / T.Ju. Pestrikova, I.A. Bloshhinskaja, E.A. Jurasova, N.Ju. Vit»ko // Problemy beremennosti. 2001. № 3. S. 57–58.

УДК 618.2: [618.29:612.64:616.681] –073.43 (045) Обзор

ВЛИЯНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОРМИРОВАНИЕ ЯИЧЕК ПЛОДА (ОБЗОР)

М.Л. Чехонацкая — *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующая кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии, профессор, доктор медицинских наук;* ***Л.К. Василевич*** *— заведующая гинекологическим отделением клинической больницы им. С. Р. Миротворцева;* ***Н.А. Бондаренко —*** *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, аспирант кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии.*

INFLUENCE OF PREGNANCY COURSE PECULIARITIES ON FORMATION OF FETAL TESTICLES (REVIEW)

M.L. Chekhonatskaya — *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Radilogic Diagnostics and Therapy, Professor, Doctor of Medical Science;* ***L.K. Vasilevich*** *— Clinical Hospital n.a. S. R. Miritvortsev, Head of Gynaecological Ward;* ***N.A. Bondarenko*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Radiologic Diagnostics and Therapy, Post-graduate.*

Дата поступления — 07.03.13 г Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Чехонацкая М.Л., Василевич Л.К., Бондаренко Н.А. **Влияние особенностей течения беременности на формирование яичек плода (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 234–240.**

Рассмотрены некоторые морфологические, метрические, гормональные, биохимические параметры антенатального онтогенеза яичек плода и новорожденных в зависимости от патологии течения беременности и родов. Проведен сравнительный анализ и представлены факторы риска развития морфофункциональных изменений в яичках у плодов и новорожденных от матерей с нормальным и патологическим течением беременности.

Ключевые слова: беременность, ультразвуковая диагностика, яичко.

Chekhonatskaya M.L., Vasilevich L.K., Bondarenko N.A. **Influence of pregnancy course peculiarities on formation of fetal testicles (review) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 234–240.**

The review gives some of morphological, metrical, hormonal and biochemical parameters of antenatal ontogenesis of fetus testicles and newborns depending on pregnancy pathology and childbirth. Comparative analysis was carried out. Risk factors of development of morphological changes in fetus testicles and newborns from mothers with normal and pathological course of pregnancy were presented.

Key words: pregnancy, ultrasound diagnostics, testicle.

В последние годы значительно усилился интерес врачей к выявлению и лечению нарушений полового развития у детей, рассматриваются проблемы регулирования рождаемости и создания условий для воспроизводства здорового потомства. Проблема фертильности заслуживает пристального внимания. Частота бесплодия в браке достигает 15%, при этом мужское бесплодие составляет от 21,8 до 50% в общей структуре бесплодия [1–3]. Весьма очевидная истина: основы для развития патологии взрослого организма закладываются на ранних этапах онтогенеза [4–6].

Учитывая, что этиологические корни таких форм мужского бесплодия, как эндокринное, врождённые аномалии, крипторхизм, приобретённые повреждения яичек во время родов, идиопатические формы, берут своё начало в эмбриональном и плодовом периодах и в родах, становится очевидным важность дальнейшего изучения связи антенатального развития яичек плода и особенностей течения беременности и родов. В литературных источниках гораздо больше работ о развитии яичников, чем яичек [2, 7–9]. Видимо, это связано с тем, что детская гинекология — активно развивающееся практическое и научное направление, а детской андрологии как таковой не существует.

До сих пор недостаточно изучена взаимосвязь между размерами яичек, развитием половых желёз мальчиков в разные сроки беременности, влиянием акушерской патологии на антенатальный онтогенез яичек плода. Экспериментальные исследования в этих направлениях почти не ведутся. В отечественной и зарубежной литературе встречаются единичные исследования о связи акушерской патологии и особенностей формирования фетальных яичек плода [3, 10].

Половая дифференцировка плода включает ряд последовательных процессов, которые можно представить в виде схемы: хромосомный — гонадный — фенотипический пол. Анализ событий, вовлечённых в фенотипическое становление пола, свидетельствует о важной доле гормонов в процессе половой дифференцировки [5, 11–13].

Хромосомный пол — первая фаза дифференцировки — устанавливается уже при оплодотворении. Это единственный неизменный параметр приведённой цепочки. У человека набор половых хромосом XY детерминирует мужской пол, а сочетание двух X-хромосом предопределяет женский пол.

Гонадный пол. На первых стадиях беременности мужские и женские эмбрионы не различаются. У человека зародышевые клетки начинают мигрировать от желточного мешка к половым складкам между 35-м и 50-м днями беременности. Этот процесс заканчивается образованием первичной гонады. Первичные гонады не имеют ещё половых различий и состоят из первичных половых клеток. Примерно к 56-му дню беременности в процесс включаются гормоны, и начинается дифференцировка гонад. Точный механизм запуска не ясен, считается, что дифференцировка первичной гонады в семенник связана со специфическим мужским антигеном клеточной поверхности, так называемым H-Y-антигеном [9, 14]. Если генетический пол окажется мужским, в соединительной ткани появляются клетки Лейдига, начинается синтез тестостерона и развитие мужского полового тракта. В отсутствие эффекта Y-хромосомы развивается женская половая система. Развитие женской половой системы происходит с задержкой во времени и практически завершается к 90-му дню беременности.

Фенотипический пол. Мужские половые гормоны непосредственно участвуют в дифференцировке системы первичных половых протоков (вольфовых и мюллеровых) и зачатка наружных половых органов. Будут ли у зародыша развиваться вольфовы или мюллеровы протоки, зависит от образования особого тестикулярного фактора, получившего название фактора ингибирования мюллеровых протоков (ФИМП), он образуется в сперматогенных канальцах и отражает первичную эндокринную функцию семенников.

Наружные половые органы формируются под воздействием тестостерона и дегидротестостерона (ДГС). В ткани гипофиза фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеонизирующий гормон (ЛГ) определяются на 8–10-й неделе беременности. Уровни этих гормонов в гипофизе постепенно нарастают до 29-й недели, после чего происходит их стабилизация и даже некоторое снижение. Динамика концентраций ФСГ и ЛГ в сыворотке крови эмбриона существенно отличается как по характеру, так и по срокам. Уровень ЛГ в сыворотке крови исключительно высок в течение всей беременности. Только к её концу концентрация ЛГ снижается и при рождении практически не определяется. Уровень ФСГ в крови эмбриона начинает повышаться с 10–12-й недели внутриутробного развития, достигая пика в середине этого срока, причем у плодов женского пола он выше, чем у плодов мужского пола. Более низкая концентрация

Ответственный автор — Бондаренко Наталия Александровна
Адрес: 410028, Саратов, ул. Радищева, 2.
Тел.: 8-905-324-91-90
E-mail: n-bondarenko@yandex.ru

ФСГ у плодов мужского пола объясняется высоким уровнем тестостерона, который по принципу обратной связи регулирует гонадотропины. Если это так, то механизм действия андрогенов на гипоталамическом и/или гипофизарном уровнях уже развит к 20-й неделе беременности. Следует отметить, что целым рядом работ доказано нарушение динамики концентраций ФСГ и ЛГ при гестозах и при внутриутробной гипоксии плода, что может явиться причиной нарушения полового созревания [4, 10, 11, 13, 15, 16].

Формирование внутренних и наружных половых органов находится под контролем гормональной функции семенника. К 8-й неделе эмбрионального развития в семенниках между половыми тяжами клеток мезенхимы появляются клетки Лейдига. Их количество и размеры особенно увеличиваются между 10-й и 11-й неделями внутриутробного развития, что свидетельствует об интенсивной продукции тестостерона, необходимого для дифференцировки урогенитального тракта (до 10 недель). Максимальная концентрация тестостерона в семенниках и плазме крови обнаруживается между 17-й и 20-й неделями гестации. Высокий уровень тестостерона необходим и для последующего, не менее ответственного, периода формирования половой функции.

Во второй половине беременности на смену тестостерона приходят андрогены надпочечникового происхождения, концентрация которых нарастает с 9–11-й недели беременности до срока родов, затем резко падает в крови новорожденного к 7–11-му дню постнатального развития.

Во второй половине беременности продолжается формирование яичек и такой важный процесс, как миграция их в мошонку. На эти процессы влияют андрогены надпочечникового происхождения. Подтверждением активного участия надпочечников в формировании пола является врождённая гиперплазия надпочечников (ВГН), которая приводит к повышенной продукции андрогенов. У плодов женского пола врождённая гиперплазия надпочечников вызывает вирилизацию; у мальчиков — преждевременное половое созревание в постнатальном периоде [2, 3, 17, 18]. Гипоплазия фетальной коры надпочечников приводит к недоразвитию яичек и нарушению их миграции [8, 11, 15, 19].

На развитие фетальных яичек во вторую половину беременности активно влияет хорионический гонадотропный гормон человека (ХГТЧ). ХГТЧ обеспечивает миграцию яичек в мошонку, улучшает васкуляризацию яичек и соседних структур, способствует удлинению семявыводящего протока, усиливает секрецию тестостерона клетками Лейдига, который в свою очередь стимулирует клетки Сертоли. На этом основано гормональное лечение крипторхизма. Причиной нарушения нормального хода созревания и миграции яичек является недостаточность клеток Лейдига.

Эстрогены тоже оказывают влияние на формирование яичек плода. При их повышенном содержании появляются кисты в придатке яичка, атрофия семенных пузырьков, простаты и семенников [5, 8, 19]. Клинические данные доказывают, что при применении во время беременности экзогенных женских половых гормонов значительно повышается показатель соотношения клеток Лейдига и сперматозоидных клеток, развиваются гипоспадия и гипоплазия яичек, спайки препуциальной области, т.е. эстрогены задерживают формирование яичек [5, 8, 10, 15, 19]. Отдалённые результаты — задержка полового развития в пубертатном периоде. Следовательно, яички во второй половине беременности развиваются, дифференцируются, мигрируют под действием тестостерона, ХГТЧ, андрогенов, ФСГ, ЛГ и эстрогенов, т.е. гормонов фетоплацентарной системы.

Яички состоят из двух компонентов: семенных канальцев и интерстициальных клеток Лейдига. Все семенники можно классифицировать на три типа: эупластические (часто встречающиеся); гиперпластические (характеризуются наличием просвета в канальцах); гипопластические (картина фиброза), причём прослеживается четкая корреляция между наличием в анамнезе патологии беременности и родов у матери и последним типом семенников новорожденного [10, 12, 15, 16, 20, 21].

В отечественной и зарубежной литературе встречаются единичные работы, посвященные воздействию акушерской патологии на особенности формирования фетальных яичек. В работах П.А. Эфендиева, Н.В. Кобозевой (1982) изучено влияние тазового предлежания на морфологические и гистохимические характеристики яичек плода. Так, значительные патоморфологические изменения в тестикулах происходят уже с периода 16–17 недель при тазовом предлежании плода мужского пола. Отмечен отек межканальцевой ткани и в местах отека — отсутствие интерстициальных клеток Лейдига. Кровеносные сосуды при этом переполнены кровью, местами имеет выход форменных элементов в паренхиму органа. Канальцы сдавлены отеком и поэтому занимают меньший объем, чем в норме. Клеточные элементы канальцев находятся на разной степени дифференциации. За счет гибели клеточных элементов в канальцах создается разряженность. В период с 20–21 недель беременности степень дифференциации клеточных структур в тестикулах плодов, находящихся в тазовом предлежании, не соответствует данному сроку беременности в контрольной группе — имеется отставание развития в пределах 4–5 недель. Отек паренхимы яичка способствует отслойке клеточных элементов канальцев от базальной мембраны. Клеточные элементы канальцев находятся в компрессионном состоянии, часть их разрушается. Отек стромы менее выражен, чем отек канальцев. Яички плодов 25–26 недель не обнаруживают значительных различий по сравнению со сроком 20–21 неделя, что свидетельствует о цитологической задержке развития тестикул по сравнению с нормой. Белочная оболочка яичек утолщается, ее соединительная ткань переходит в межканальцевую и междольковую область без разграничений. Количество долек в яичке прогрессивно уменьшается. К сроку 32–34 недели отмечается отек белочной оболочки, просвет канальцев минимален, вплоть до полного его исчезновения. Отмечается гибель сперматозоидов. К 38–40-й неделе большую площадь тестикул занимает резко отечная междольковая и межканальцевая ткань. При тазовом предлежании плода ферментативная активность яичек становится очень низкой. Снижается содержание нуклеиновых кислот, что может быть обусловлено гибелью клеток. Похожие изменения гистоструктуры тестикул отмечены и при позднем токсикозе в сочетании с острой инфекцией при сроке 39–40 недель беременности. Подобные результаты получены и в исследовании В.Л. Стрельцовой (1995), показавшей, что тазовое предлежание плода является выраженным повреждающим фактором, приводящим к задержке антенатального онтогенеза яичек на 3–4

недели от гестационного возраста. Это отмечается даже при неосложненном течении беременности, тогда как при сочетании с хронической фетоплацентарной недостаточностью повреждение фетальных гонад максимально. Однако, кроме тазового предлежания плода, другая патология и другие повреждающие факторы не были рассмотрены.

Женские и мужские половые органы по-разному реагируют на патологию беременности. Это подтверждает положение о том, что гилюсные клетки яичника и тестикулярные клетки Лейдига не эквивалентны, по крайней мере по ответам на гормональные стимулы [4, 7, 11, 22]. Рядом работ доказано, что среднее количество клеток Лейдига у плодов мужского пола значительно больше при осложнениях беременности [3, 15, 21, 23, 24].

Внутриутробное развитие яичек предполагает не только рост и дифференцировку, но и миграцию в мошонку. Без этого невозможен в дальнейшем процесс созревания полноценных сперматозоидов. Крипторхизм — патология антенатального периода, которая приводит к бесплодию в фертильном возрасте, задержке полового развития, формированию определённого типа телосложения, гипогонадизму, андрогенной недостаточности, снижению уровня тестостерона и подъёму гонадотропинов, а также к малигнизации не опустившегося яичка [21, 24]. Отсутствие эффективного лечения до двух лет приводит к необратимости процесса.

Гормональная зависимость крипторхизма подтверждается эффективным лечением этой патологии ХГТЧ, особенно до двух лет, пока ещё сохранены клетки Лейдига, т.е. имитируется процесс физиологической миграции яичек. Для перемещения яичек из брюшной полости в мошонку необходимо действие андрогенов, которые вырабатываются интерстициальными клетками яичек. Механические факторы, которым раньше уделялось большое значение, видимо, тоже связаны с гормональным фоном, так как рост семенного канатика происходит под действием гонадотропинов и андрогенов [11, 19, 21, 24].

Крипторхизм — нередкая патология, среди новорожденных встречается от 3,7 до 12% случаев. У недоношенных он встречается в 7 раз чаще, по некоторым данным у 15–33% мальчиков. Односторонний крипторхизм встречается в 3–5 раз чаще, чем двусторонний. При этом правосторонний крипторхизм встречается чаще левостороннего [8, 24, 25]. Давно замечено, что при патологии беременности (тазовое предлежание плода, тяжелые гестозы, хроническая фетоплацентарная недостаточность) процент крипторхизма статистически достоверно более высокий, чем при нормально протекающей беременности [1, 8, 25]. Крипторхизм при недоношенности можно объяснить тем, что яички ещё не опустились, но при сравнении миграции яичек в норме по срокам беременности с помощью УЗИ видно, что идёт явная задержка, связанная, скорее всего, с эндокринной патологией, патологией фетоплацентарной системы, которая почти всегда сопровождает невынашивание беременности [7, 8, 13].

Экспериментальные исследования на животных доказывают реакцию яичек на гипоксию [10, 16]. Через 1 час после перекрута семенного канатика происходит гиперемия и отёк интерстиции, десквамация сперматид в единичных канальцах, увеличение площади ядер сперматогоний и сперматоцитов на 25–30% (отёк ядер). После двух часов отмечаются кровоизлияния в интерстиций и десквамация сперматогенного эпителия, увеличение площади ядер сустентоцитов и сперматоцитов. После четырех часов выявляется некроз сперматоцитов и сперматид. После шести часов происходит парциальный некроз сустентоцитов и клеток интерстиция. После 10–12 часов происходит полный некроз яичек [10, 16]. В клинике ишемия яичек исследована при паховых грыжах, и хотя при этом присоединяется температурный дискомфорт, но патоморфологические признаки практически те же, а клинически развивается гипогонадизм, снижение фертильности. И, наоборот, при бесплодии неясного генеза, гипогонадизме, гипоспермии при биопсии яичек находят подобные изменения, что может перенесённую острую или хроническую гипоксию [10, 16, 18, 21, 24]. Результаты исследований свидетельствуют о высокой ранимости репродуктивной системы в условиях гипоксии, гемодинамических сдвигов и механической травмы.

Водянка оболочек яичка, или гидроцеле, — это состояние, при котором жидкость, продуцируемая брюшиной, накапливается между оболочек яичка [1, 8, 21, 24, 25]. Водянка яичка возникает в результате нарушения облитерации влагалищного отростка брюшины, участвующего в миграции яичка из брюшной полости в мошонку. В норме закладка яичка происходит в брюшной полости, затем сформированное яичко мигрирует в мошонку под воздействием мужских гормонов с участием «гунтерова» тяжа в окружении влагалищного отростка брюшины. Просвет этого отростка к моменту рождения ребенка должен полностью закрыться. В том случае, когда происходит нарушение процессов облитерации (закрытия), возникают сообщающаяся водянка яичка или паховая грыжа в зависимости от диаметра отростка. При этом жидкость из брюшной полости по протоку свободно попадает в оболочки яичка [8, 24].

Иногда происходит только частичное закрытие вагинального отростка. В этом случае влагалищный отросток брюшины облитерируется на разных уровнях пахового канала и яичка. Это приводит к таким заболеваниям, как изолированная водянка яичка (*киста яичка*), изолированная водянка семенного канатика (*киста семенного канатика*) и изолированная водянка семенного канатика и яичка (*киста семенного канатика и яичка*). Влагалищная оболочка яичка вырабатывает жидкость, которая служит как бы смазкой для яичка и способствует его свободному перемещению внутри мошонки. В норме поддерживается баланс между выработкой этой жидкости и её обратным всасыванием. С нарушением этого механизма связана так называемая физиологическая водянка. Она встречается примерно у 10% новорожденных и больше чем в половине случаев исчезает самостоятельно к первому году жизни ребёнка. Причина ее развития заключается в несовершенстве лимфатического аппарата паховой области у новорожденных и грудных детей, что ведет к замедленному обратному всасыванию (абсорбции) образующейся серозной жидкости между оболочками яичка. По мере роста ребенка возможны завершение облитерации вагинального отростка и увеличение абсорбционных свойств его оболочек, что у значительной части детей приводит к самостоятельному излечению водянки.

В настоящее время доказано, что имеется сопряженность функции эндокринной системы матери и плода [1, 2, 7, 12, 26]. Плацента — уникальная железа внутренней секреции, которая регулирует механизмы организма матери и плода. Эндокринная

функция плаценты заключается в выработке ряда гормонов белковой и стероидной структуры. В процессе органогенеза гормональная активность плаценты возрастает [1, 27]. Из всей массы гормонов на формирование яичек плода оказывают влияние ХГТЧ и стероидные гормоны [17, 23, 24].

Плацента является основным источником стероидных гормонов, и в то же время биосинтез стероидов обеспечивается всей фетоплацентарной системой, поскольку ферментные системы плода, его надпочечников и плаценты, обеспечивающие стероидогенез, несовершенны и дополняют друг друга [6, 14, 15, 28]. В связи с этим Disfalisy (1962) разработал концепцию о единой фетоплацентарной единице как интегральной системе гормонального генеза. В продукции стероидов, которые представлены прежде всего эстрогенами, участвуют фетальная зона коры надпочечников плода и синцитиотрофобласт плаценты. К концу беременности за сутки секретируется до 300 мг эстрогенов [14].

Кора надпочечников является источником стероидов фетоплацентарной системы, контролирующим рост и развитие внутриутробных органов [6, 11, 14]. Надпочечники плода в отличие от надпочечников взрослого относительно велики (0,5% от общего объёма тела у плода по сравнению с 0,01% у взрослого). Большая масса надпочечников объясняется наличием обширной фетальной зоны, которая быстро регрессирует после рождения. Кора надпочечников синтезирует в плодном периоде большое количество 16-оксигенированных андрогенов (главным образом дегидроэпиандростерона (ДЭА) и дегидроэпиандростерон сульфата (ДЭАС)), предшественников синтеза эстрогенов в плаценте. ДЭА в крови начинает обнаруживаться у 9–11-недельных плодов, концентрация его прогрессивно нарастает к концу беременности. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что надпочечники плода принимают непосредственное участие в формировании фетальных яичек [6, 7, 26]. В настоящее время не ясно, как происходит развитие и дифференцировка яичек и других половых органов плода под действием ДЭА и ДЭАС в норме и с учетом акушерской патологии. Небольшие количества эстрогенных предшественников продуцируются в надпочечниках беременных женщин и тоже используются для синтеза. Гормональная активность фетоплацентарной системы значительно изменяется в течение последних недель нормальной беременности [6, 14, 19, 23]. Предполагают, что это связано с изменением функции надпочечников плода и играет важную роль в развитии спонтанной родовой деятельности. После 34 недель быстро увеличивается масса надпочечников плода, а после 36 недель прогрессивно повышается содержание кетостероидов и в крови плода. Примерно в 36 недель беременности в крови матери отмечается резкое повышение уровня 17-В-эстрадиол Э2 и эстриол Э3, что связано с повышением синтеза дегидроэпиандростерона и дегидроэпиандростерон сульфата надпочечниками плода. Уровень ДЭА максимально повышается к началу родов и способствует созреванию шейки матки, особенно у первородящих женщин. При перенашивании беременности надпочечники плодов вырабатывают ДЭА меньше в 2–3 раза, а уровень эстриола снижается в 2–2,5 раза. Во время родов уровень ДЭА и ДЭАС в пуповинной крови выше, чем при кесаревом сечении, что связывают со стрессом в I и II периодах родов. По данным А. М. Фоя (1966), концентрация тестостерона резко увеличивается в родах. При кесаревом сечении уровень тестостерона достоверно ниже, чем в родах [2, 12, 14].

При гестозах ДЭА и ДЭАС синтезируются надпочечниками в больших количествах, а концентрация тестостерона при этом снижается [4, 14, 19]. При этом соотношение ДЭА / ДЭАС повышалось в основном за счет ДЭА. Тестостерон, как и эстрогены, является первым производным ДЭА и ДЭАС, поэтому для оценки состояния фетоплацентарной системы производится функциональная проба с ДЭА, который вводится в количестве 50 мг. При физиологическом течении беременности уровень тестостерона увеличивается в 1,5 раза через 5 минут, а при гестозе только через 15–60 минут, причем одинаково как у мальчиков, так и у девочек. При этом тесте резко возрастал и уровень эстрадиола (400%) и эстриола (1480%) при неосложненном течении беременности. При тяжелых формах гестоза, когда развиваются органические изменения в плаценте, надпочечниках и печени плода, концентрация андрогенов надпочечникового происхождения снижается довольно значительно [2, 11, 12, 14].

Рядом работ доказано, что при патологии надпочечников плода снижается секреция ДЭА и ДЭАС и, следовательно, уменьшается концентрации основных эстрогенов. Например, при низком уровне эстрогенов у матери обнаружен значительно сниженный стероидогенез у плода, причем в этой группе достоверно выше был перинатальный риск. И, наоборот, при гиперплазии надпочечников плода резко повышался уровень ДЭА и ДЭАС.

ДЭА и ДЭАС тесно связаны с прогестероном (П), так как эти гормоны синтезируются плацентой из одного источника — прегненолона. Прогестины до 16 недель беременности синтезируются желтым телом, а затем эту функцию берёт на себя плацента, которая вырабатывает прогестерон в 30–40 раз больше, чем желтое тело. Биологическая роль прогестерона велика. Он участвует в имплантации плодного яйца, подавляет сокращения матки, поддерживает тонус истмико-цервикального отдела, стимулирует рост матки при беременности и участвует в стероидогенезе [14, 27].

Прогестерон — промежуточное звено синтеза эстрогенов и андрогенов. При гипоксии плода уровень прогестерона в крови матери и в околоплодных водах значительно снижается, что объясняется функциональным поражением ткани надпочечников и печени плода в сочетании с органическими поражениями плаценты. При лёгкой и средней степени тяжести гестоза концентрация прогестерона увеличивается в 2 раза, а при тяжелых формах, наоборот, снижается, что указывает на истощение фетоплацентарной системы [1, 11, 28].

Эстрогены воздействуют на обменные процессы и регулируют рост матки, вызывая гиперплазию эндометрия, принимают непосредственное участие в развитии родового акта и оказывают воздействие на растущий плод. Масса плода прямо пропорциональна количеству эстрогенов. Чем ниже уровень эстрогенов, тем больше патологические сдвиги в функциональном состоянии плода. При угрозе преждевременных родов продукция эстрогенов находится в прямой зависимости от маточно-плацентарного кровотока и наличия их предшественников, вырабатываемых в организме матери и плода [2, 13]. Концентрации эстрогенов снижаются при гестозах, при перенашивании, при угрозе прерывания, при гемолитической болезни. Если уровень Э3 снижается при

гестозах до 4–5,2 нг/мл — это серьёзный прогноз для плода, а ниже 4 нг/мл — угроза для жизни плода в связи с нарушением функции плаценты [2, 13].

Кроме стероидных гормонов плацента вырабатывает ХГТЧ — пептидный гормон, состоящий из двух субъединиц — альфа и бета, последняя индивидуальна и состоит из 30 аминокислот. Пик ХГТЧ приходится на 56–60-й день (40–60 МЕ/мл), который к 80-му дню снижается до уровня 10 МЕ/ мл и так и остается стабильным до родов. Его функциональная роль заключается в том, что он вызывает персистенцию желтого тела; регулирует стероидогенез в надпочечниках плода; способствует созреванию клеток Лейдига в тестикулах плода; тормозит сократительную активность миометрия.

Связь между ХГТЧ и андрогенами подтверждается работами, в которых доказано, что тестостерон ингибирует, а ДЭАС стимулирует продукцию ХГТЧ. Этим объясняется то, что в III триместре беременности у женщин с мужским плодом уровень ХГТЧ значительно ниже, чем у женщин, которые вынашивали плод женского пола. При гестозах концентрация ХГТЧ повышается, что носит компенсаторный характер, при тяжелых формах возможно снижение уровня ХГТЧ, причем при курении концентрация ХГТЧ резко снижается [7, 12].

В ряде клинических и экспериментальных исследований показано влияние патологии беременности и родов на гормональную активность гипоталамо-гипофизарно-яичковой системы, хотя в основном представлены данные периода новорожденности [7, 12, 28]. Фундаментальными отечественными работами в этом направлении являются труды О.Н. Савченко, Н.С. Ханкевич и Л.М. Скородка. Исследуя тропную функцию гипофиза новорожденных в зависимости от течения беременности, ученые показали, что неблагоприятные перинатальные факторы по-разному влияют на функцию сформированной к периоду новорожденности гипоталамо-гипофизарной системы, как правило, снижая её гонадотропную и повышая соматотропную активность. У новорожденных, родившихся в асфиксии, уровень СТГ в 2 раза превышает таковой у здоровых детей. Интерес представляет тот факт, что осложнения в течение беременности и родов мало сказываются на ЛГ-активности гипофиза новорожденных, исключение составляют лишь недоношенные дети, в крови которых уровень данного гормона ниже контрольного. В отличие от лютеонизирующего гормона ЛГ, концентрация фолликулостимулирующего гормона ФСГ в крови новорожденных мальчиков, имевших неблагоприятные перинатальные факторы, значительно ниже, чем в контроле. У новорожденных недоношенных детей, наоборот, концентрация ФСГ тем выше, чем больше степень недоношенности.

Изучение гормональной активности яичек у новорожденных, матери которых имели осложнения в течение I половины беременности, или у недоношенных детей показало, что уровень тестостерона в их крови значительно ниже, чем у здоровых новорожденных [2, 8, 28]. Следует подчеркнуть, что у детей, имевших перечисленные перинатальные факторы, не только снижена концентрация тестостерона в крови, но и отмечаются выраженные половые различия в содержании этого гормона. Несомненно, что подобные изменения связаны с повреждением гонад в период их максимальной андрогенной активности, совпадающей с концом I половины беременности или в момент закладки и дифференцировки этих эндокринных желез в I триместре внутриутробного развития. Механизм подобных изменений не до конца ясен. Вероятно, здесь играет роль непосредственное действие на тестикулы продуктов, образующихся в результате токсикоза беременности [9, 10, 14].

Несомненно и влияние развивающейся вследствие хронической плацентарной недостаточности внутриутробной гипоксии, угнетающей процессы секреции и выделения гормонов яичками. Однако у всех детей, рожденных в асфиксии, уровень андрогенов в крови повышен, что объясняется активацией коры надпочечников в момент родового стресса [6, 14, 16, 28].

Экспериментальные работы на животных показывают, что состояние острой гипоксии плода, обусловленное острой плацентарной недостаточностью различного генеза, способствует повышению выработки и выделению гипофизотропных гормонов в ядрах гипоталамуса, а хроническая плацентарная недостаточность, вызывающая длительную внутриутробную гипоксию плода, понижает функциональную активность гипоталамуса, преимущественно его паравентрикулярных ядер [6]. Хроническая перинатальная гипоксия, особенно в последние недели гестации, нарушает половую дифференциацию мозга, и, как показывают эксперименты на животных, вызывает нарушения в функционировании мужской половой системы, выражающиеся в задержке полового развития, неполной маскулинизации и уменьшению количества эякуляций [18, 21, 23, 24].

В заключение следует отметить, что все приведенные работы, являющиеся результатом экспериментальных и клинических исследований, демонстрируют возможное неблагоприятное влияние различных перинатальных факторов риска на становление и функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичковой системы плода и новорожденного [2, 4, 6, 9, 11, 12, 27].

Гормоны фетоплацентарной системы участвуют в формировании, дифференцировании и миграции яичек плода и могут значительно повышаться или понижаться при целом ряде патологических состояний (гестоз, угроза прерывания беременности, перенашивание, соматическая патология, курение и т.д). При тяжелой соматической патологии и осложнениях течения беременности возможно угнетение гормональной функции плаценты и надпочечников плода [2, 6, 12, 29]. Но работ о связи нарушения развития половых органов у мальчиков и патологии течения беременности и родов, органометрических параметров яичек плодов и новорожденных от матерей при физиологическом и осложненном течении беременности явно недостаточно.

Библиографический список

1. Современные проблемы перинатологии / отв. ред. К. Гросс. Тарту, 1983. Вып. 634. С. 146.

2. Захарова О.И. Система гипофиз — кора надпочечников матери и плода при беременности и родах // Вопр. охраны материнства и детства. 1988. № 3. С. 50–53.

3. Кобозева Н.В. Становление женской половой системы в антенатальном периоде онтогенеза // Труды Ленингр. педиатр. ин-та. 1968. Т. 49. С. 5–6.

4. Аршавский И.А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития. М: Наука, 1982. С. 270.

5. Быков В.Л. Сперматогенез у мужчин в конце XX века // Пробл. репродукции. 2000. № 1. С. 6–13.

6. Войткевич А.А., Полуэктов А.И. Регенерация надпочечной железы. М.: Медицина, 1970. С. 200.

7. Гальстер М.Н. Развитие фетальных яичников при неосложненном течении беременности. М., 1979. С. 14. Деп. во ВНИИМИ МЗ РФ. № 2752.

8. Лысенко А.И., Кирпатовский И.Д. Анализ морфологических классификаций повреждений яичка при мужском бесплодии // Архив патологии. 1991. № 12. С. 63.

9. Марри Р., Греннер Д., Майес П., Родуэлл В. Биохимия человека: в 2 т. / пер. с англ. М.: Мир, 1993. 2 т. С. 384.

10. Грицуляк Б.В., Збирак Н.П., Лесин А.И. Реактивные изменения в яичках плода в условиях циркуляторной гипоксии и после коррекции в нем кровотока // Морфология. Киев. 1988. Вып. 11. С. 108–111.

11. Акперова Ф.Ф. Влияние надпочечниковой гиперандрогении на развитие и исходы беременности: автореф. дис … канд. мед. наук. Казань, 1985. С. 22.

12. Ершова С. И., Хамошина М.Б., Зызина Н.Е. Особенности фосфолипидного спектра крови при неосложненном течении беременности и токсикозах беременности // Перинатальная патология с учетом характера предлежания и пола плода / под ред. Ю.И. Ишпахтина. Владивосток, 1992. С. 102.

13. Ишпахтин Ю.И., Стрельцова В.Л., Бакшеева Р.И., Грибань А.Н. Особенности развития плода в перинатальном периоде в зависимости от пола и предлежания // Юбилейный сборник научных трудов ученых — медиков, посвященный 35-летию ВГМИ / под ред. Ю.В. Каминского. Владивосток: Прим. изд-во, 1994. С. 79–89.

14. Дедов И.И., Дедов В.И. Биоритмы гормонов. М.: Медицина, 1992. С. 255.

15. Астраханцев А.Ф., Ухоф Ю.И. Структурно-функциональные взаимоотношения эндокринных, поддерживающих и генеративных структур семенника человека в возрастном аспекте // Морфология. Киев, 1988. Ч. 1. С. 41.

16. Горюнов В.Г., Скатотомиди В.Л., Евсеев Л.П. Нарушение метаболизма андрогенов в семенниках после кратковременной ишемии // Урология и нефрология. 1989. № 6. С. 50–54.

17. Науменко Т.В., Осадчук А.В., Серова Л.И. Генетико-физиологические механизмы регуляции функции семенников. Новосибирск: Зап.-Сиб. кн. изд-во, 1983. С. 286.

18. Пшеничникова Т.Я. Бесплодие в браке. М.: Медицина, 1991. С. 320.

19. Дзенис И.Г., Кузнецова М.Н., Антипина Н.Н., Богданова Е.А. Клинический спектр типичной формы дисгенезии гонад // Акуш. и гин. 1982. № 2. С. 37–40.

20. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия, руководство. М.: Медицина, 1990. С. 382.

21. Скородок Л.М., Савченко О.Н. Нарушение полового развития у мальчиков. М.: Медицина, 1983. С. 299.

22. Морфологический анализ состояния яичников новорожденных // Акуш. и гин. 1992. № 1. С. 61–64.

23. Гибер Е.С., Данилова Л.В., Князева Е.Ф. Сперматогенез и его регуляция. М.: Наука, 1983. С. 232.

24. Тиктинский О.Л. Руководство по андрологии. Л.: Медицина, 1990. С. 413.

25. Бобев Д., Иванова И. Болезни новорожденного. София: Медицина и физкультура, 1982. С. 294.

26. Функциональная морфология эмбрионального развития человека и млекопитающих / под ред. О.В. Волковой. М.: Медицина, 1981. С. 161.

27. Држевецкая И.А. Эндокринная система растущего организма. М.: Высш. шк., 1987. С. 207.

28. Васильева З.Ф., Шабалин В.Н. Иммунологическая основа акушерской патологии. М: Медицина, 1984. С. 190.

29. Медведева А.В. Морфология яичников плодов, новорожденных и детей при нормальном и патологическом течении беременности: автореф. дис … канд. мед. наук. Саратов, 2007. С. 5–6.

Translit

1. Sovremennye problemy perinatologii / otv. red. K. Gross. Tartu, 1983. Vyp. 634. S. 146.

2. Zaharova O.I. Sistema gipofiz — kora nadpochechnikov materi i ploda pri beremennosti i rodah // Vopr. ohrany materinstva i detstva. 1988. № 3. S. 50–53.

3. Kobozeva N.V. Stanovlenie zhenskoj polovoj sistemy v antenatal»nom periode ontogeneza // Trudy Leningr. pediatr. in-ta. 1968. T. 49. S. 5–6.

4. Arshavskij I.A. Fiziologicheskie mehanizmy i zakonomernosti individual»nogo razvitija. M: Nauka, 1982. S. 270.

5. Bykov V.L. Spermatogenez u muzhchin v konce HH veka // Probl. reprodukcii. 2000. № 1. S. 6–13.

6. Vojtkevich A.A., Polujektov A.I. Regeneracija nadpochechnoj zhelezy. M.: Medicina, 1970. S. 200.

7. Gal»ster M.N. Razvitie fetal»nyh jaichnikov pri neoslozhnennom techenii beremennosti. M., 1979. S. 14. Dep. vo VNIIMI MZ RF. № 2752.

8. Lysenko A.I., Kirpatovskij I.D. Analiz morfologicheskih klassifikacij povrezhdenij jaichka pri muzhskom besplodii // Arhiv patologii. 1991. № 12. S. 63.

9. Marri R., Grenner D., Majes P., Rodujell V. Biohimija cheloveka: v 2 t. / per. s angl. M.: Mir, 1993. 2 t. S. 384.

10. Griculjak B.V., Zbirak N.P., Lesin A.I. Reaktivnye izmenenija v jaichkah ploda v uslovijah cirkuljatornoj gipoksii i posle korrekcii v nem krovotoka // Morfologija. Kiev. 1988. Vyp. 11. S. 108–111.

11. Akperova F.F. Vlijanie nadpochechnikovoj giperandrogenii na razvitie i ishody beremennosti: avtoref. dis … kand. med. nauk. Kazan», 1985. S. 22.

12. Ershova S. I., Hamoshina M.B., Zyzina N.E. Osobennosti fosfolipidnogo spektra krovi pri neoslozhnennom techenii beremennosti i toksikozah beremennosti // Perinatal»naja patologija s uchetom haraktera predlezhanija i pola ploda / pod red. Ju.I. Ishpahtina. Vladivostok, 1992. S. 102.

13. Ishpahtin Ju.I., Strel»cova V. L., Baksheeva R.I., Griban» A.N. Osobennosti razvitija ploda v perinatal»nom periode v zavisimosti ot pola i predlezhanija // Jubilejnyj sbornik nauchnyh trudov uchenyh — medikov, posvjashhennyj 35-letiju VGMI / pod red. Ju.V. Kaminskogo. Vladivostok: Prim. izd-vo, 1994. S. 79–89.

14. Dedov I.I., Dedov V.I. Bioritmy gormonov. M.: Medicina, 1992. S. 255.

15. Astrahancev A.F., Uhof Ju.I. Strukturno-funkcional»nye vzaimootnoshenija jendokrinnyh, podderzhivajushhih i generativnyh struktur semennika cheloveka v vozrastnom aspekte // Morfologija. Kiev, 1988. Ch. 1. S. 41.

16. Gorjunov V.G., Skatotomidi V.L., Evseev L.P. Narushenie metabolizma androgenov v semennikah posle kratkovremennoj ishemii // Urologija i nefrologija. 1989. № 6. S. 50–54.

17. Naumenko T.V., Osadchuk A.V., Serova L.I. Genetiko-fiziologicheskie mehanizmy reguljacii funkcii semennikov. Novosibirsk: Zap.-Sib. kn. izd-vo, 1983. S. 286.

18. Pshenichnikova T.Ja. Besplodie v brake. M.: Medicina, 1991. S. 320.

19. Dzenis I.G., Kuznecova M.N., Antipina N.N., Bogdanova E.A. Klinicheskij spektr tipichnoj formy disgenezii gonad // Akush. i gin. 1982. № 2. S. 37–40.

20. Avtandilov G.G. Medicinskaja morfometrija, rukovodstvo. M.: Medicina, 1990. S. 382.

21. Skorodok L.M., Savchenko O.N. Narushenie polovogo razvitija u mal»chikov. M.: Medicina, 1983. S. 299.

22. Morfologicheskij analiz sostojanija jaichnikov novorozhdennyh // Akush. i gin. 1992. № 1. S. 61–64.

23. Giber E.S., Danilova L.V., Knjazeva E.F. Spermatogenez i ego reguljacija. M.: Nauka, 1983. S. 232.

24. Tiktinskij O.L. Rukovodstvo po andrologii. L.: Medicina, 1990. S. 413.

25. Bobev D., Ivanova I. Bolezni novorozhdennogo. Sofija: Medicina i fizkul»tura, 1982. S. 294.

26. Funkcional»naja morfologija jembrional»nogo razvitija cheloveka i mlekopitajushhih / pod red. O.V. Volkovoj. M.: Medicina, 1981. S. 161.

27. Drzheveckaja I.A. Jendokrinnaja sistema rastushhego organizma. M.: Vyssh. shk., 1987. S. 207.

28. Vasil»eva Z. F., Shabalin V.N. Immunologicheskaja osnova akusherskoj patologii. M: Medicina, 1984. S. 190.

29. Medvedeva A.V. Morfologija jaichnikov plodov, novorozhdennyh i detej pri normal»nom i patologicheskom techenii beremennosti: avtoref. dis … kand. med. nauk. Saratov, 2007. S. 5–6.

УДК 615.47:617–089 Оригинальная статья

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КРУПНЫХ СУСТАВОВ

М.В. Пригородов *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры скорой неотложной и анестезиолого-реанимационной помощи, доктор медицинских наук;* ***И.В. Поминова*** *— ГБУЗ Тамбовская областная клиническая больница, отделение анестезиологии и реанимации, врач анестезиолог-реаниматолог;* ***И.Л. Носкова*** *— Клиническая больница им. С. Р. Миротворцева ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, отделение анестезиологии и реанимации № 1, врач анестезиолог-реаниматолог высшей категории;* ***И.В. Ташкаев*** *— Клиническая больница им. С. Р. Миротворцева ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, отделение анестезиологии и реанимации № 1, врач анестезиолог-реаниматолог высшей категории;* ***А.М. Вирста*** *— Клиническая больница им. С. Р. Миротворцева ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, врач-интерн.*

ANAESTHESIOLOGICAL MAINTENANCE IN TOTAL ENDOPROSTHESIS OF LARGE JOINTS

M.V. Prigorodov *— Saratov State Medical University n.a.V.I. Razumovsky, Department of Emergency and Anesthesiology, Assistant Professor, Doctor of Medical Science;* ***I.V. Pominova*** *— Tambov Clinical Hospital, Department of Anesthesiology;* ***I.L. Noskova*** *— Saratov State Medical University n.a.V.I. Razumovsky, Clinical Hospital n.a. S. R. Mirotvortsev, Department of Anesthesiology №1;* ***I.V. Tashkaev*** *— Saratov State Medical University n.a.V.I. Razumovsky, Clinical Hospital n.a. S. R. Mirotvortsev, Department of Anesthesiology №1;* ***A.M. Virsta*** *— Saratov State Medical University n.a.V.I. Razumovsky, Clinical Hospital n.a. S. R. Mirotvortsev.*

Дата поступления — 6.03.2013 г. Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Пригородов М.В., Поминова И.В., Носкова И.Л., Ташкаев И.В., Вирста А.М. **Анестезиологическое обеспечение тотального эндопротезирования крупных суставов // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 241–246.**

Цель: повысить качество анестезиологической защиты при протезировании крупных суставов на основе стабильного состояния энергетического обмена. *Материал и методы.* Выполнили проспективное, рандомизированное исследование на основе проведения управляемой гемодилюции с двойным маскированием. В первой группе пациентов (32, из них 19 женщин) управляемую гемодилюцию (УГ) не проводили. Вторую группу больных (31-17) составили пациенты с УГ. Выбрали три этапа обследования: до операции, травматичный этап операции, после операции. Анализировали параметры центральной гемодинамики (СИ (л/мин/м^2) и ОПСС (дин*сек$^{-1}$*см$^{-5}$), газообмена (DO_2 (мл/мин) и VO_2 (мл/мин), энергетического обмена (ккал/мин; ккал/сут). Использовали пакет статистических программ Statistica 6,0 для непараметрической обработки полученных данных. *Результаты.* Параметры центральной гемодинамики в обеих группах больных изменялись не существенно и не различались между группами. В обеих группах больных отмечено существенное снижение $ДО_2$. Различий DO_2 между группами на всех этапах исследования не выявили. Потребление кислорода в первой группе существенно снизилось к травматичному этапу операции, а к следующему этапу поднялось до исходного уровня. Потребление кислорода в группе с УГ выросло к травматичному этапу операции, но затем возвратилось к исходному уровню. В группе больных с УГ потребление кислорода было существенно выше, чем у пациентов без УГ, на всех этапах исследования. Нашли существенное падение энергетического обмена в первой группе больных на травматичном этапе операции, с последующим восстановлением энергетического потенциала. Отмечен несущественный рост энергообмена на травматичном этапе операции во второй группе, с последующим снижением до исходного уровня. Энергообмен на всех этапах исследования был существенно выше во второй группе. Логистический регрессионный анализ установил, что управляемая гемодилюция связана с ростом энергетического обмена на этапе до операции, на травматичном этапе вмешательства и после него. *Заключение.* Установили связь роста энергообмена с УГ при радикальном вмешательстве на тазобедренном суставе. Существенный энергетический дефицит у пациентов без УГ на травматичном этапе операции позволяет констатировать высокую вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: энергетический обмен, анестезиологическое обеспечение, тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава.

Prigorodov M. B, Pominova I. V., Noskova I. L., Tashkaev I. V., Virsta A. M. **Anaesthesiological maintenance in total endoprosthesis of large joints // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 241–246.**

Purpose: To improve the quality of anesthetic protection in prosthetics of large joints based on a steady state energy balance. *Materials and methods:* Prospective, randomized study on the basis of a controlled hemodilution (CM) double mask has been performed. In the first group of patients (32–19 women) hemodilution (HS) has not been done. The second group of patients (31-17) consisted of patients with HS. Three phases of the survey have been selected — before surgery, traumatic phase of the operation, after the operation. Analyzed the parameters of central hemodynamics (CI (l/min/m^2) and total peripheral vascular resistance TPVR (dyn * sec^{-1} * cm^{-5}), gas exchange (DO_2 (ml / min) and VO_2 (ml / min), energy metabolism (kcal / min; kcal / day). For data processing statistical package STATISTICA 6,0 was used. *Results:* Central hemodynamic parameters in both groups did not significantly change, and did not differ between the groups. A significant reduction in DO_2. DO_2 differences between groups of patients at all stages of the studies found has been determined in both groups of patients. Oxygen consumption in the first group of patients decreased significantly to traumatic phase of the operation, and the next stage rose to baseline. Oxygen consumption in the group with CM increased by traumatic phase of the operation, but then returned to baseline. In patients with CM oxygen consumption was significantly higher than in patients without CM at all time points. It is found that there is a significant drop in energy metabolism in the first group of patients in traumatic phase of the operation, followed by reduction of the energy poten-

tial. It is noted that insignificant increase of energy on stage traumatic operation in the second group of patients, with a subsequent decrease to the original level. Energy exchange at all stages of the study was significantly higher in the second group of patients. Logistic regression analysis found that controlled hemodilution is associated with increased energy metabolism at the stage prior to surgery for traumatic stage and after the intervention. *Conclusion:* It has been established a connection with the growth of energy controlled hemodilution with radical intervention on the hip joint. Substantial energy deficit in patients without HS on traumatic phase of the operation reveals that the high probability of occurrence of cardiovascular complications.

Key words: power exchange, anaesthetic maintenance, total hip arthroplasty.

Введение. Ежегодно в мире за год производится от 500 тыс. до 1,5 млн тотальных замещений тазобедренного сустава [1–3]. В США и Германии их выполняется более 150 тыс. [4]. По данным Н. В. Корнилова [5] в России при общей годовой потребности взрослого населения в 296 тыс. эндопротезов ТБС, этот показатель составляет всего лишь 20–30 тыс. штук.

При эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей в настоящее время применяются различные виды анестезиологического пособия [6]. Традиционная общая анестезия не обеспечивает адекватной защиты структур центральной нервной системы от интраоперационной боли и сама по себе приводит к изменениям гомеостаза, являясь компонентом операционного дистресса [7], особенно у лиц пожилого и старческого возраста.

С. Ю. Бастрикин, А. М. Овечкин и Н. М. Федоровский [8] считают спинально-эпидуральную анестезию (СЭА) методом выбора анестезии при ТЭП крупных суставов:

а) спинальный компонент анестезии обеспечивает не только анестезию во время операции и хорошую релаксацию мышц, необходимую для ортопедических манипуляций на конечности;

б) комбинация спинальной (СА) и эпидуральной анестезии (ЭА) делает возможным использовать для субарахноидального введения минимальные дозы 0,5% спинального бупивакаина (10–12,5 мг), что сводит до минимума вероятность развития клинически значимой артериальной гипотонии;

в) эпидуральный компонент позволяет расширить границы сенсорного блока во время операции, а также обеспечить адекватное послеоперационное обезболивание;

г) СЭА — метод выбора анестезии при операциях в тех случаях, когда отсутствуют противопоказания (табл. 1).

Сведений о применении при эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей комбинированных методов анестезии, а также данных об их влиянии на гемодинамику и тем более на энергетический обмен у больных с сердечно-сосудистой патологией немного, и они носят противоречивый характер [9, 10].

Следовательно, существует известный диссонанс между необходимостью наращивания объемов эндопротезирования крупных составов и отсутствием оптимальной защиты при проведении данной операции. Это несоответствие определило цель нашего исследования.

*Цель***:** повысить качество анестезиологической защиты при протезировании крупных суставов на основе стабильного состояния энергетического обмена.

В связи с целью исследования были поставлены следующие *задачи:*

исследовать энергетический обмен у больных, подвергшихся ТЭП ТБС без управляемой гемодилюции;

изучить энергетический обмен у больных, подвергшихся ТЭП ТБС с управляемой гемодилюцией;

разработать оптимальное анестезиологическое обеспечение у больных с ТЭП ТБС на основе энергетического обмена.

Материал и методы. В ОАР № 1 Клинической больницы им. С. Р. Миротворцева Саратовского государственного медицинского университета разработана оригинальная методика анестезиологического обеспечения тотального эндопротезирования тазобедренных суставов (ТЭП ТБС). Этический комитет одобрил протокол исследования.

Проведено проспективное, рандомизированное, слепое исследование. Всех пациентов, подвергшихся ТЭП ТБС, разделили на две группы. Рандомизация методом конвертов — проведение управлямой гемодилюции. Выделили три этапа: до операции, травматичный этап операции, после операции. В первой группе пациентов (32 больных — 19 женщин) управляемую гемодилюцию (УГ) не проводили. Вторую группу (31 больной — 17 женщин) составили пациенты с УГ.

Методика анестезиологического обеспечения. В табл. 1 представлены противопоказания к проведению СЭА при операциях ТЭП КС. Анестезиологическая защита при операциях тотального эндопротезирования крупных суставов нижней конечности построена на основе методики, предложенной С. Ю. Бастрикиным, А. М. Овечкиным, Н. М. Федоровским [8], в виде спинально-эпидуральной анестезии и послеоперационной эпидуральной анальгезии. Разработана оригинальная методика анестезиологического обеспечения тотального эндопротезирования тазобедренных суставов (ТЭП ТБС), которая в отличие от оригинала предусматривает проведение управляемой гемодилюции из расчета 15 мл/кг на фоне развития регионарной анестезии. Перед началом операции объем введенных кристаллоидов и коллоидов достигает 30 мл/кг. Качественный состав инфузионной терапии создавали на основе данных КОД и осмолярности плазмы, количественный состав определяли на основе клинических данных: состояния кожи и подкожно-жировой клетчатки, гематокрита, ЦВД [11, 12].

Интраоперационный мониторинг. Включал в себя гарвардский стандарт, анализ параметров центральной гемодинамики (СИ (л/мин/м^2) и ОПСС (дин*сек$^{-1}$*см$^{-5}$) с помощью аппарата Vivid E, «General Electric Co Medical Systems», США. Газообмен (DO_2 (мл/мин) и VO_2 (мл/мин) исследовали на основании данных газоанализатора КОС и газов крови Rapid lab» 348», Германия. С помощью оригинального устройства изучали энергетический обмен (ккал/мин и ккал/сут) [13].

Статистическая обработка полученных результатов. В среде Exell создали электронную базу данных. Использовали пакет статистических програм Statistica 6,0. Критический уровень значимости

Ответственный автор — Пригородов Михаил Васильевич
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112
Тел.: +79170274052
E-mail: intensiv74@yandex.ru

Таблица 1

Противопоказания к проведению СЭА при операциях ТЭП КС

Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Отказ пациента	Тромбоцитопения < 100000
Выраженная гипокоагуляция, тромбоцитопения <50000	Сопутствующие неврологические заболевания с прогрессирующим неврологическим дефицитом
Доза гепарина, полученная пациентом < чем за 1,5 ч, или доза низкомолекулярного гепарина, полученная пациентом < чем за 12 ч до пункции эпидурального пространства (ЭП). Прием пациентом тиклопидина < чем за 14 дней до пункции ЭП, клопидогреля < 7 дней до пункции ЭП, варфарина < 5 дней до пункции ЭП	Неспособность идентифицировать эпидуральное или субарахноидальное пространство после 4–5 попыток

Таблица 2

Антропометрические показатели, параметры гемодинамики и газообмена в общей группе до операции

Показатели		Median	25,000th	75,000th
Антропометрические показатели	Возраст (лет)	60,00000	43,00000	71,00000
	Рост (см)	165,0000	160,0000	184,0000
	Масса тела (кг)	90,0000	75,0000	105,0000
	Площадь тела ($м^2$)	1,4142	1,2641	1,4361
Параметры гемодинамики	$АД_{ps}$ (мм рт.ст.)	40,000	40,000	50,000
	$АД_{diast}$ (мм рт.ст.)	70,000	70,000	80,000
	ЧСС ($мин^{-1}$)	72,000	72,000	76,000
	УОС (мл)	72,405	71,955	72,405
	МОС (мл/мин)	5213,160	5180,760	5612,490
	СИ ($л/мин/м^2$)	3,910	3,662	4,230
Показатели газообмена	Hb (г/л)	93,000	88,000	110,000
	Sat_aO_2 (%)	95,000	91,700	96,800
	p_aO_2 (мм рт.ст.)	75,100	64,000	90,000
	C_a0_2	11,939	11,183	13,920
	Sat_vO_2 (%)	66,500	44,000	80,100
	p_vO_2 (мм рт.ст.)	34,000	27,900	40,300
	C_vo_2	8,744	6,095	9,497
	A_vDO_2	3,846	1,661	7,760
	F_i0_2 (%)	21,000	21,000	21,000
	F_eo_2 (%)	18,000	17,000	18,000
	$P_{in}CO_2$ (%)	1,000	1,000	1,000
	$P_{et}CO_2$ (%)	35,000	33,000	37,000
	DO_2 ()	440,601	413,681	583,051

при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. С помощью критерия Манна — Уитни определили негаусовское распределение данных. Использовали непараметрические методы статистической обработки полученных параметров. Определяли медиану и 25–75% интерквартильные размахи. Сдвиги параметров анализировали методом Фридмена, различия Манна — Уитни, связь управляемой гемодилюции с названными параметрами с помощью логистического регрессионного анализа.

Результаты. В общей группе получили следующие данные описательной статистики, представленные в табл. 2.

Все обследованные больные были старшего возраста, имели средний рост и избыток массы тела. Исследованные показатели гемодинамики больных находились в пределах возрастной нормы. У всех больных отмечена анемия легкой степени тяжести, сниженное содержание кислорода в артериальной и венозной крови. Энергопотребность всех больных находилась на физиологическом уровне (табл. 3).

Различий между группами пациентов по антропометрическим данным (рост, масса тела, пол), ASA, травматичности вмешательства не нашли. В табл. 4 представлены параметры центральной гемодинамики в первой и второй группах больных. В группе больных без УГ СИ вырос к травматичному этапу операции, на следующем этапе снизился ($p<0,82$). СИ в группе больных УГ, в отличие от пациентов первой группы, снизился к травматичному этапу операции, а затем вырос после ее окончания ($p<0,50$). ОПСС в первой группе больных незначительно снизил-

Таблица 3

Показатели газообмена в общей группе до операции

Параметры	Median	25,000th	75,000th
VO2 кос и газы крови	133,395	61,221	319,009
МОД (л/мин)	4,800	3,800	5,300
VO2 дых газы	282,500	252,500	332,000
Элиминация CO2	338,665	305,654	405,349
Энергопотребность, ккал/мин	1,373	1,227	1,614
Энергопотребность, ккал/сут	1977,048	1767,096	2323,469

Таблица 4

Периоперационные показатели СИ/ОПСС, DO_2/VO_2, ккал/мин и ккал/сут (Mean end Std. Dev.) в группах

Показатели	Группы	До операции	Травматичный этап	После операции
СИ/ОПСС	1-я группа	3,78±0,67/1551±235	3,81±0,45/1335±108	3,76±0,49/1353±104
	2-я группа	4,19±0,44/1521±239	3,93±0,39/1392±131	4,10±0,56/1291±130
$DO_2/VO_{2,,}$	1-я группа	903±230/265±21	692±135/184±28	473±93***/264±22***
	2-я группа	979±146/335±51^{XXX}	668±106/375±116^{XXX}	506±130***/334±52XXX
ккал/мин и ккал/сут	1-я группа	1,29±0,10/1852±152	0,90±0,14/1289±198	1,37±0,12/1874±146
	2-я группа	1,63±0,25/2343±358	1,82±0,56/2622±810	1,65±0,28/2358±341

Примечание: Сдвиги показателя в группе: *** — p<0,01; различия показателя между группами — ^{XXX} — p<0,01.

ся к травматичному этапу операции, а затем вырос (p<0,17). ОПСС во второй группе больных прогрессивно снизился (p<0,08). Параметры центральной гемодинамики на всех этапах исследования не различались между группами больных (p=0,36; p=0,72; p=0,58 и p=0,85; p=0,46; p=0,40).

В группе больных без УГ отмечено неуклонное и существенное снижение $ДО_2$ (p<0,01). Потребление кислорода в этой же группе больных существенно снизилось к травматичному этапу операции, а затем поднялось до исходного уровня (p<0,01). В группе больных УГ доставка кислорода существенно снижалась (p<0,01), тогда как потребление кислорода выросло к травматичному этапу операции, но после операции возвратилось к исходному уровню (p<0,81). Различий DO_2 между группами больных на всех этапах исследования не выявили (p=0,73; p=0,87; p=0,86). У больных с УГ потребление кислорода было существенно выше, чем у пациентов без ее применения, на всех этапах исследования (p=0,02; p=0,01; p=0,03) (табл. 4).

В табл. 4 отмечено изменение энергетического обмена у больных с проводимой гемодилюцией и без неё. Отмечено существенное падение энергетического обмена (ккал/мин) в группе больных без УГ на травматичном этапе операции, с последующим восстановлением энергетического потенциала (p<0,01). Отмечен несущественный рост энергообмена (ккал/мин) на травматичном этапе операции во второй группе больных, с последующим снижением до исходного уровня (p<0,84). Энергообмен на всех этапах исследования был существенно выше в группе больных с УГ (p=0,03; p=0,01; p=0,03).

На рис. 1–3 представлена связь роста энергетического обмена на всех этапах исследования с проводимой управляемой гемодилюцией. Развитие управлямой гемодилюции сопровождается ростом энергообмена (p=0,01), продолжающимся на травматичном этапе операции (p=0,01) и после ее окончания (p=0,01).

Обсуждение. Центральная гемодинамика на протяжении всего периода наблюдения в обеих группах существенно не изменялась и не различалась между группами обследованных больных. Следовательно, управляемая гемодилюция не оказала существенного влияния на основные параметры центральной гемодинамики.

Если DO_2 в обеих группах больных снижалась за счет интраоперационной кровопотери и уменьшения сатурации в ответ на спинально-эпидуральную блокаду, то VO_2 выросло к травматичному этапу операции только у больных с УГ, вернувшись затем к исходному уровню. На всех этапах исследования этот показатель был выше у больных с УГ. Следовательно, управляемая гемодилюция вызывает активацию метаболизма.

Отмечены разнонаправленные сдвиги у обследованных больных: под влиянием УГ энергетический обмен изменялся в группе оперированных больных в разных направлениях: к травматичному этапу операции у больных с УГ он вырос, а у больных без УГ снизился. В последующем у больных в обеих группах энергообмен вернулся к дооперационному уровню. Следовательно, УГ вызывает повышение энергетического обмена.

Установленная при помощи логистического регрессионного анализа связь УГ с ростом энергообмена свидетельствует об активации последнего под влиянием УГ.

Заключение. Проведенное исследование основных параметров центральной гемодинамики, газообмена и энергетического обмена позволило установить связь роста энергообмена с управляемой гемодилюцией. Выявленное на травматичном этапе операции снижение метаболизма при недостаточной доставке кислорода за счет относительно низкого объема циркулирующей крови у больных без управляемой гемодилюции на фоне падения энергетического обмена может служить пусковым механизмом

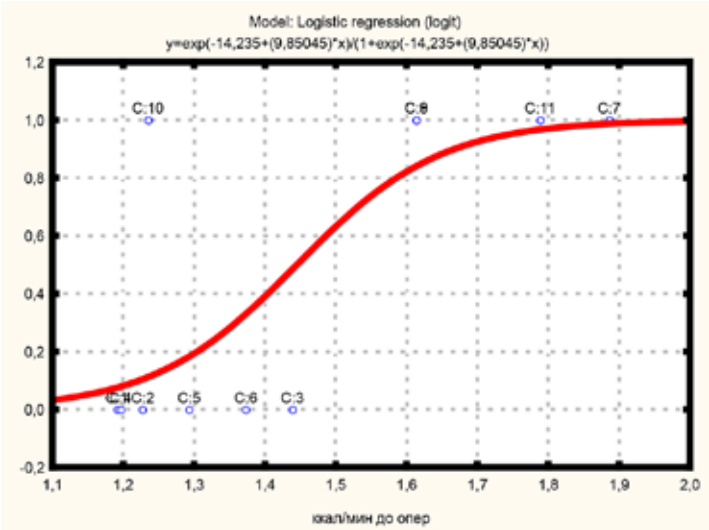


Рис. 1. Связь энергетического обмена с началом управляемой гемодилюции

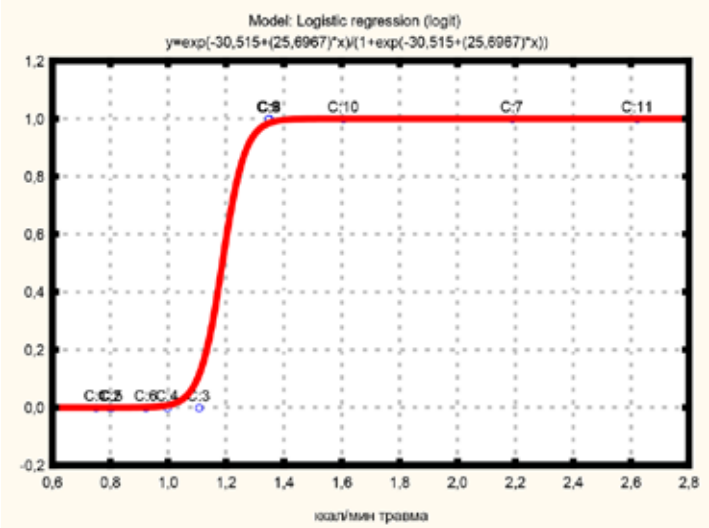


Рис. 2. Связь энергетического обмена с продолжающейся управляемой гемодилюцией

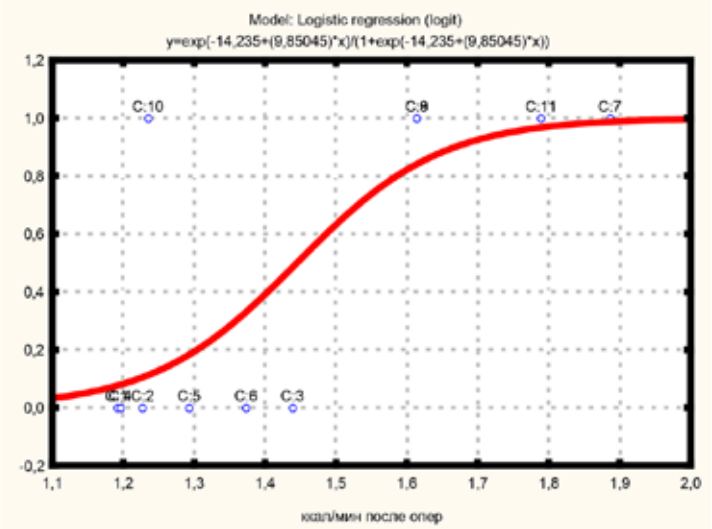


Рис. 3. Связь энергетического обмена и управляемой гемодилюции после оперативного вмешательства

необратимой дестабилизации кислородно-энергетического обмена.

Конфликт интересов. Не заявляется.

Библиографический список

1. Взаимосвязь между клинико-рентгенологической картиной коксартроза, изменениями костной массы шейки бедра и основными параметрами стабилометрии / Г.П. Котельников, И.П. Королюк, А.Г. Шехтман, Л.Я. Мостовой // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2005. № 1. С. 52–55.

2. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава эндопротезами «ЭСИ» / К.С. Сергеев, И.Н. Катренко, Ю.Н. Дорофеев [и др.] // Эндопротезирование тазобедренного сустава отечественным имплантатом: тез. докл. науч.-практ. конф. Рязань, 2004. С. 35–36.

3. Bone density adjacent to press-fit acetabular components: a prospective analysis with quantitative computed tomography / J.M. Wright, P. M. Pellicci, E.A. Salvati [et al.] // J. Bone Joint Surg. Am. 2001. Vol. 83-A (4). P. 529–536.

4. Казьмин А.И. Беленький В.Е., Савельев Л.А. Перспективы использования биомеханической аппаратуры // Ортопедия, травматология и протезирование. 1984. № 11. С. 70–73.

5. Консервативное лечение больных деформирующим коксартрозом / Н.В. Корнилов, В.А. Шильников, Е.В. Намоконов, С. О. Давыдов // Травматология и ортопедия России. 2003. № 3. С. 5–9.

6. Анисимов О.Г., Будяк Ю.В., Короткова А.С., Корячкин В.А. Применение продленной эпидуральной аналгезии при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний тазобедренного сустава // Эфферентная терапия. 2010. Т. 16, № 1. С. 35–38.

7. Пригородов М.В. Анестезиологическое обеспечение пациентов высокого анестезиолого-операционного риска: автореф. дис. … д-ра мед. наук. 2009. 38 с.

8. Бастрикин С. Ю., Овечкин А.М., Федоровский Н.М. Регионарная анестезия в травматологии и ортопедии // Регионарная анестезия и лечение боли: тем. сб. М.; Тверь, 2004. С. 239–246.

9. Бессонов С. В. Анестезиологическое обеспечение и послеоперационное обезболивание при эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей у больных с сердечно-сосудистой патологией: автореф. дис…. канд. мед. наук. М., 2005. 36 с.

10. Total hip arthroplasty for osteoarthritis in patients aged 80 years or older: influence of co-morbidities on final outcome / E. de Thomasson, I. Caux, O. Guingand [et al.] // Orthop Traumatol. Surg. Res. 2009. Vol. 95 (4). P. 249–253.

11. Гологорский В.А., Гриненко Т.Ф., Макарова Л.Д. О проблеме адекватности общей анестезии // Анестезиология и реаниматология. 1988. № 2. С. 3–6.

12. Филатов А.Н., Баллюзек Ф.В. Управляемая гемодилюция. Л.: Медицина, 1972. 206 с.

13. Устройство для определения энергообмена пациента. Классификация по МПК: A61B: пат. на полез. модель № 89358 / Пригородов М.В. (RU), Садчиков Д.В. (RU), Пасько В.Г. (RU), Вартанян Т.С. (RU). Дата публикации: 10 дек. 2009.

Translit

1. Vzaimosvjaz» mezhdu kliniko-rentgenologicheskoj kartinoj koksartroza, izmenenijami kostnoj massy shejki bedra i osnovnymi parametrami stabilometrii / G.P. Kotel»nikov, I.P. Koroljuk, A.G. Shehtman, L.Ja. Mostovoj // Vestn. travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2005. № 1. S. 52–55.

2. Total»noe jendoprotezirovanie tazobedrennogo sustava jendoprotezami «JeSI» / K.S. Sergeev, I.N. Katrenko, Ju.N. Dorofeev [i dr.] // Jendoprotezirovanie tazobedrennogo sustava otechestvennym implantatom: tez. dokl. nauch.-prakt. konf. Rjazan», 2004. S. 35–36.

3. Bone density adjacent to press-fit acetabular components: a prospective analysis with quantitative computed tomography / J.M. Wright, P. M. Pellicci, E.A. Salvati [et al.] // J. Bone Joint Surg. Am. 2001. Vol. 83-A (4). P. 529–536.

4. Kaz»min A.I. Belen»kij V. E., Savel»ev L.A. Perspektivy ispol»zovanija biomehanicheskoj apparatury // Ortopedija, travmatologija i protezirovanie. 1984. № 11. S. 70–73.

5. Konservativnoe lechenie bol»nyh deformirujushhim koksartrozom / N.V. Kornilov, V.A. Shil»nikov, E.V. Namokonov, S. O. Davydov // Travmatologija i ortopedija Rossii. 2003. № 3. S. 5–9.

6. Anisimov O.G., Budjak Ju.V., Korotkova A.S., Korjachkin V.A. Primenenie prodlennoj jepidural»noj analgezii pri lechenii degenerativno-distroficheskih zabolevanij tazobedrennogo sustava // Jefferentnaja terapija. 2010. T. 16, № 1. S. 35–38.

7. Prigorodov M.V. Anesteziologicheskoe obespechenie pacientov vysokogo anesteziologo-operacionnogo riska: avtoref. dis. … d-ra med. nauk. 2009. 38 s.

8. Bastrikin S. Ju., Ovechkin A.M., Fedorovskij N.M. Regionarnaja anestezija v travmatologii i ortopedii // Regionarnaja anestezija i lechenie boli: tem. sb. M.; Tver», 2004. S. 239–246.

9. Bessonov S. V. Anesteziologicheskoe obespechenie i posleoperacionnoe obezbolivanie pri jendoprotezirovanii krupnyh sustavov nizhnih konechnostej u bol»nyh s serdechno-sosudistoj patologiej: avtoref. dis…. kand. med. nauk. M., 2005. 36 s.

10. Total hip arthroplasty for osteoarthritis in patients aged 80 years or older: influence of co-morbidities on final outcome / E. de Thomasson, I. Caux, O. Guingand [et al.] // Orthop Traumatol. Surg. Res. 2009. Vol. 95 (4). P. 249–253.

11. Gologorskij V.A., Grinenko T.F., Makarova L.D. O probleme adekvatnosti obshhej anestezii // Anesteziologija i reanimatologija. 1988. № 2. S. 3–6.

12. Filatov A.N., Balljuzek F.V. Upravljaemaja gemodiljucija. L.: Medicina, 1972. 206 s.

13. Ustrojstvo dlja opredelenija jenergoobmena pacienta. Klassifikacija po MPK: A61V: pat. na polez. model» № 89358 / Prigorodov M.V. (RU), Sadchikov D.V. (RU), Pas»ko V. G. (RU), Vartanjan T.S. (RU). Data publikacii: 10 dek. 2009.

УДК 616.233/.24–002.2:616.12–008.331.3: [612.143:616.12–008.334] «34»–07 (045) Оригинальная статья

ВЗАИМОСВЯЗЬ СУТОЧНОГО РИТМА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ У МУЖЧИН С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Н.А. Кароли *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, доктор медицинских наук;* ***Г.Р. Долишняя*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, аспирант кафедры госпитальной терапии лечебного факультета;* ***А.В. Бородкин*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, ординатор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета;* ***А.П. Ребров*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета, профессор, доктор медицинских наук.*

RELATIONSHIP OF DAILY ARTERIAL BLOOD PRESSURE MONITORING READINGS AND ARTERIAL STIFFNESS PROFILE IN MALE PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE COMBINED WITH ARTERIAL HYPERTENSION

N.A. Karoli *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Hospital Therapy of Medical Faculty, Professor, Doctor of Medical Science;* ***G.R. Dolishnyaya*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Hospital Therapy of Medical Faculty, Post-graduate;* ***A.V. Borodkin*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Hospital Therapy of Medical Faculty;* ***A.P. Rebrov*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Hospital Therapy of Medical Faculty, Professor, Doctor of Medical Science.*

Дата поступления — 15.01.2013 г. Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Кароли Н.А., Долишняя Г.Р., Бородкин А.В., Ребров А.П. **Взаимосвязь суточного ритма артериального давления и суточного профиля артериальной ригидности у мужчин с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 247–252.**

Цель: определение взаимосвязи суточного ритма артериального давления (АД) и суточного профиля артериальной ригидности у мужчин с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и артериальной гипертензией (АГ). *Материал и методы.* В открытое проспективное исследование включены 45 мужчин с ХОБЛ и АГ. Группа сравнения: 47 мужчин с эссенциальной АГ без хронических заболеваний органов дыхания, сопоставимых по основным параметрам с обследуемыми больными. Пациентам проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) и артериальной ригидности с использованием аппарата BPLab МнСДП-2 («Петр Телегин», Россия). *Результаты.* В группе пациентов с ХОБЛ в сочетании с АГ распространенность повышенных показателей ригидности артерий достоверно выше, чем в группе пациентов с эссенциальной АГ. У обследованных с ХОБЛ и АГ с повышенными показателями жесткости артерий отмечено патологическое изменение циркадного ритма, увеличение показателей «нагрузки давлением». *Заключение.* У пациентов с ХОБЛ и АГ с нормальной и повышенной ригидностью артерий отмечается тенденция к повышению параметров СМАД, что подтверждает необходимость проведения СМАД с определением суточного показателя жесткости артерий больным ХОБЛ.

Ключевые слова: ХОБЛ, АГ, ригидность артерий.

Karoli N.A., Dolishnyaya G.R., Borodkin A.V., Rebrov A.P. **Relationship of daily arterial blood pressure monitoring readings and arterial stiffness profile in male patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with arterial hypertension // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 247–252.**

The aim of the study was to determine correlation between arterial blood pressure daily rhythm and daily profile of arterial stiffness in male patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and arterial hypertension. *Materials et methods:* Prospective investigation comprised 45 male patients with COPD and arterial hypertension. Individuals of 40 years younger and 80 years elder, patients with diabetes, stroke, angina pectoris, or heart infarction, vascular diseases, and exacerbation of chronic disease, bronchial and pulmonary diseases of other etiology were excluded from the analyses. Comparison group included 47 patients with essential arterial hypertension and without chronic respiratory diseases closely similar on general parameters with patients from main clinical series. Twenty-four-hour arterial blood pressure monitoring (ABPM) and daily arterial stiffness monitoring were performed using BPLab® MnSDP-2 apparatus (Petr Telegin, Russian Federation). *Results:* Patients with COPD combined with arterial hypertension with raised arterial stiffness measures prevail over individuals in essential hypertension group. There is pathological alteration of the ABPM circadian rhythm and raised «Pressure load» values in raised arterial stiffness group. *Conclusion:* We found ABPM raised parameters in patients with COPD and arterial hypertension. It confirms necessity of ABPM in daily arterial stiffness assessment in patients with COPD.

Key words: COPD, arterial hypertension, arterial stiffness.

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — заболевание, характеризующееся частично необратимым ограничением воздушного потока, которое носит, как правило, неуклонно прогрессирующий характер и связано с воспалительной реакцией легочной ткани на раздражение различными патогенными агентами и газами. Патогенетические процессы приводят к патологическим изменениям, которые, в свою очередь, приводят к патофизиологическим расстройствам при ХОБЛ: ги-

Ответственный автор — Долишняя Гульнара Раисовна
Адрес: 410003 г. Саратов, ул. Соколовая, 170, кв. 3.
Тел.: +79063000302
E-mail: gulnarik.87@mail.ru

персекреции слизи и цилиарной дисфункции, воспалительному ответу дыхательных путей, ограничению скорости воздушного потока и гиперинфляции, нарушению газообмена и системным эффектам [1]. В последние годы все шире обсуждаются экстрапульмональные проявления ХОБЛ, наиболее изученными из которых являются метаболические и мышечно-скелетные нарушения: дисфункция скелетных мышц, снижение массы тела, остеопороз и другие [1, 2]. Развитие внелегочных эффектов ХОБЛ имеет важное клиническое и прогностическое значение. В качестве потенциальных системных проявлений ХОБЛ рассматриваются кардиоваскулярные эффекты, тесно связанные с развитием эндотелиальной дисфункции, среди которых указываются артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз с развитием ишемической болезни сердца (ИБС). Одной из особенностей современной клиники внутренних болезней является полиморбидность, а АГ и хронические респираторные заболевания (ХОБЛ и бронхиальная астма) остаются наиболее распространенными среди взрослого населения развитых стран. По данным различных авторов, частота АГ у больных ХОБЛ колеблется в широком диапазоне от 6,8 до 76,3%, составляя в среднем 34,3%.

Основным методом контроля артериального давления (АД), выявления АГ и оценки эффективности корригирующих процедур продолжает оставаться традиционное разовое или трех-четырехкратное определение АД по методу Н.С. Короткова. Современным высокоинформативным методом, дающим важную информацию для комплексной оценки больных с АГ, признано суточное мониторирование АД (СМАД) [3, 4]. СМАД подтверждает наличие устойчивой АГ при исключении ситуационных подъемов АД.

Физические свойства крупных артерий, в частности аорты, в последние годы стали предметом интенсивного изучения в клинико-физиологических исследованиях. Это связано с тем, что при основных кардиологических заболеваниях вследствие снижения эластичности (повышения жесткости, или «ригидности») магистральные сосуды утрачивают одну из ключевых функций — демпфирования пульсовых колебаний АД, связанных с циклической деятельностью сердца. При этом наблюдается повышение систолического и пульсового АД (а также скорости подъема АД).

В настоящее время доказано, что одним из надежных критериев стратификации риска кардиоваскулярных осложнений является жесткость центральных артерий. Избыточная жесткость, с одной стороны, отражает далеко зашедшие изменения геометрии и функции артерий, а с другой — существенно влияет на гемодинамику, увеличивая постнагрузку на миокард и ухудшая коронарную перфузию [5]. Современная концепция развития заболеваний сердца и сосудов подразумевает возможность коррекции изменений уже на этапе выявления факторов риска. Поэтому изучение критериев артериальной ригидности является важным звеном диагностики, профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Для изучения эластических свойств сосудов предлагались различные способы. Стандартом исследований являются инвазивные методы. Однако невозможность учета негомогенной структуры артериальной стенки, особенностей строения сосудов различных локализаций, изменения уровня эластичности под действием давления крови и изменений мышечного тонуса затрудняла их использование в клинической практике [6]. В дальнейшем для измерения скорости распространения пульсовой волны было предложено использование ультразвука высокого разрешения, аппланационной тонометрии. Эти методы хорошо изучены, но ввиду сложности интерпретации полученных результатов, трудоемкости самих исследований они не нашли широкого распространения в реальной клинической практике.

В результате в настоящее время с целью выявления повышенной ригидности магистральных артерий наиболее часто используется метод определения скорости распространения пульсовой волны в аорте методом традиционного «каротидно-феморального» наложения сфигмодатчиков. В зависимости от модификаций серийно выпускаемых для этих целей аппаратов процедура проведения исследования является в большей или меньшей степени трудоемкой и требует достаточного опыта работы. В последние годы наметилась тенденция включения алгоритмов определения артериальной жесткости в приборы СМАД, однако суточная динамика жёсткости артериального русла изучена недостаточно. Программное обеспечение, созданное с применением технологии Vasotens, позволяет оценивать параметры ригидности сосудов в течение суток.

Для оценки ригидности артерий использован индекс аугментации. Индекс аугментации — это соотношение прямой и отраженной пульсовых волн, проходящих по сосудистой стенке. Индекс аугментации отражает сопротивление мелких артерий потоку крови: чем он больше, тем выше сопротивление артериол. Отмечается сильная зависимость индекса аугментации от ЧСС. Суточное мониторирование дает возможность уточнить коэффициенты данной зависимости для конкретного пациента. Для унификации с оборудованием других изготовителей целесообразно ввести «приведенный» показатель AIx80, пересчитанный для ЧСС=80 ударов в минуту. Нормальным принимается значение ЧСС-корригированного индекса аугментации меньше 10%. Значение, равное или больше 10%, является патологическим [7].

Цель: определение взаимосвязи суточного ритма артериального давления (АД) и суточного профиля артериальной ригидности у мужчин с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией.

Материал и методы. В открытое исследование включены 45 мужчин с ХОБЛ и АГ, находившихся на обследовании и лечении в отделении пульмонологии Областной клинической больницы г. Саратова, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Средний возраст пациентов составил 63,1±7,7 года. Согласно стандартам GOLD II стадия заболевания констатирована у 15 больных, III стадия у 17 пациентов, IV стадия у 13 больных. Средняя длительность ХОБЛ составила 7,7±5,9 года, средняя продолжительность АГ 5,6±5,2 года. Обследованные пациенты с ХОБЛ и АГ были разделены на две группы в зависимости от показателей артериальной ригидности по данным суточного мониторирования АД: 1-ю группу составили больные с нормальными значениями ЧСС-корригированного индекса аугментации, 2-ю группу пациенты с повышенными показателями ЧСС-корригированного индекса аугментации. В 1-ю группу вошли 22 мужчины в возрасте 63,2±8,7 года. Средняя длительность ХОБЛ достигла 8,5±6,4 года, средняя продолжительность АГ 5,4±4,2 года. У 23 мужчин 2-й группы в возрасте 63,0±6,8 года длительность ХОБЛ составила 6,8±5,5 года, АГ 5,8±6,1 года. Критериями исключения явились возраст менее 40 лет и более 80 лет, сахарный диабет, ИБС: инфаркт ми-

окарда, стенокардия, ишемическая кардиомиопатия, патология сосудов, хронические заболевания в фазе обострения, заболевания бронхов и легких другой этиологии. Группу сравнения составили 47 мужчин с эссенциальной АГ без хронических заболеваний органов дыхания. Средний возраст пациентов группы сравнения составил 62,6±8,2 года, средняя продолжительность АГ достигла 5,7±4,6 года. Пациенты группы сравнения были сопоставимы по основным параметрам с обследуемыми больными (табл. 1).

Всем пациентам проводилось СМАД и суточное мониторирование артериальной ригидности с использованием аппарата BPLab МнСДП-2 («Петр Телегин», Россия). Исследования проводили в течение 24 часов. Измерения АД начинали в 9–11 часов. Интервалы между измерениями АД составляли 15 минут в дневные часы и 30 минут в ночные часы, которые определялись индивидуально по дневнику самонаблюдения пациентов. Перед началом каждого мониторирования проводили серию контрольных измерений с последовательным измерением АД прибором и аускультативным методом для верификации точности. Измерения осуществляли на «недоминантной» руке. За два дня до исследования больные прекращали прием гипотензивных препаратов, накануне и в день исследования не употребляли кофе и кардиотонические средства. Для количественной оценки использовались общепринятые величины: среднесуточные систолическое и диастолическое АД, показатели «нагрузки давлением» — индекс времени АД и индекс площади АД отдельно для систолического и диастолического АД за сутки, для оценки степени ночного снижения АД определялся суточный индекс АД, для оценки ригидности артерий использован ЧСС-корригированный индекс аугментации. Также пациентам проводилось исследование функции внешнего дыхания: спирография с проведением пробы с β_2-агонистами короткого действия.

Статистическая обработка производилась при помощи пакета статистической программы Statistica 7 (Statsoft). Данные, имеющие нормальное распределение, представлены в виде среднеарифметических значений и стандартного отклонения (M±σ). Для признаков с распределением, отличным от нормального, результаты представлены в виде Me [Q25; Q75], где Me — медиана, Q25 и Q75–25 и 75 квартили соответственно. Использовали описательную статистику, при сравнении выборок использовали t-критерий Стьюдента, критерий Манна — Уитни. Для оценки взаимосвязи между отдельными показателями использовали корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции по Пирсону и Спирмену. Различия между изучаемыми параметрами признавали достоверными при уровне статистической значимости $p<0,05$.

Результаты. У больных ХОБЛ выявлена взаимосвязь между казуальным измерением систолического АД и среднесуточным значением систолического АД по данным СМАД ($r=0,6$, $p<0,001$), а также между результатом измерения диастолического АД и среднесуточным его значением ($r=0,4$, $p<0,01$).

При исследовании суточного профиля артериальной ригидности было установлено, что в группе сравнения преобладали пациенты с нормальной жесткостью сосудистой стенки (80%). У больных ХОБЛ и АГ нормальная артериальная ригидность встречалась в 48,9% случаев ($p<0,05$).

При исследовании суточного профиля АД (табл. 2) выявлено, что в большинстве случаев пациенты 2-й группы имели патологическое изменение циркадного ритма в виде неадекватного снижения систолическо-

Таблица 1

Характеристика больных ХОБЛ и АГ и группы сравнения (M±σ)

Показатель	1 группа, n=22	2 группа, n=23	Группа сравнения, n=47
Возраст, лет	63,2±8,7	63,0±6,8	62,6±8,2
Пол мужчины, %	100	100	100
Длительность ХОБЛ, лет	8,5±6,4	6,8±5,5	-
Длительность АГ, лет	5,4±4,2	5,8±6,1	5,7±4,6
Систолическое АД, мм рт.ст.	137,0±14,2	137,8±13,5	138,2±20,0
Диастолическое АД, мм рт.ст.	86,2±8,3	87,3±8,9	85,8±7,5
ОФВ1, % от должного	45,5±11,1*	42,3±12,9*	95,6±17,6

Примечание: — — достоверность различий с группой сравнения, $p<0,05$.

Таблица 2

Показатели суточного мониторирования ритма систолического и диастолического АД у больных с ХОБЛ и АГ с учетом суточного профиля жесткости артерий

Суточный ритм АД	1 группа, n=22		2 группа, n=23		Группа сравнения, n=47	
	n	%	n	%	n	%
Недостаточная и/или повышенная СНС САД, %	15	68,2*	20	87,0	29	58,0
Оптимальная СНС САД, %	7	31,8	3	13,0	21	42,0
Недостаточная и/или повышенная СНС ДАД, %	14	63,6	19	82,6	28	56,0
Оптимальная СНС ДАД, %	8	36,4	4	17,4	22	44,0

Примечание:* — достоверность различий со 2 группой, $p<0,05$; СНС — степень ночного снижения, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД.

Таблица 3

Средние значения артериального давления, степени ночного снижения АД, показатели «нагрузки давлением» у больных ХОБЛ и АГ в зависимости от суточного профиля жесткости артерий (M±σ), (Me [Q25; Q75])

Показатель	1 группа, n=22	2 группа, n=23	Группа сравнения, n=47
Среднее САД (сутки), мм рт.ст.	136,9±14,6	136,9±14,6	137,7±13,0
Среднее САД (день), мм рт.ст.	138,4±13,8	137,6±14,5	140,7±12,8
Среднее САД (ночь), мм рт.ст.	132,1±11,6	135,7±16,0	128,9±16,2
Среднее ДАД (сутки), мм рт.ст.	87,4±6,0	86,7±7,1	87,9±8,2
Среднее ДАД (день), мм рт.ст.	88,8±6,9	88,0±7,9	90,6±8,2
Среднее ДАД (ночь), мм рт.ст.	82,5±7,8	82,5±9,5	80,2±10,6
СНС САД, %	4,1±9,1	1,3±6,9*	8,3±8,6
СНС ДАД, %	6,8±9,6*	6,0±10*	11,5±8,6
Индекс времени САД (сутки), %	44,5 [35;77] **	45 [30;76]	45 [25;61]
Индекс времени САД (день), %	37,5 [15;66]	28 [9; 64]	42 [19;62]
Индекс времени САД (ночь), %	75,5 [49;90] **	85 [55;100]	44,5 [17;92]
Индекс времени ДАД (сутки), %	52 [41;65]	52 [32;69]	52,5 [35;75]
Индекс времени ДАД (день), %	43,5 [21;60]	35 [13;65]	48,5 [24; 72]
Индекс времени ДАД (ночь), %	82 [63;96] **	90 [77;100]	67,5 [36;89]
Индекс площади САД (сутки), мм рт.ст	139,5 [62;201]	116 [43;233]	106,5 [46;240]
Индекс площади САД (день), мм рт.ст.	44 [17;122]	33 [5;102]	54,5 [28;107]
Индекс площади САД (ночь), мм рт.ст.	58,5 [30;107] **	66 [20;164]	29 [7;123]
Индекс площади ДАД (сутки), мм рт.ст	122 [88;181]	104 [58;201]	106 [55;173]
Индекс площади ДАД (день), мм рт.ст.	57 [30;89]	30 [10;84]	57 [25;97]
Индекс площади ДАД (ночь), мм рт.ст.	60,5 [37;106] **	64 [29;128]	44,5 [15;104]

Примечание:* — достоверность различий с группой сравнения, p<0,05; ** — достоверность различий со 2 группой, p<0,05.

го и диастолического АД в ночные часы (87,0 и 82,6% соответственно). Среди пациентов 1-й группы также преобладают больные с отличным от нормального снижением систолического и диастолического АД (68,2 и 63,6% соответственно) в ночные часы. У пациентов группы сравнения частота обнаружения пациентов типа «dipper» для систолического и диастолического АД составляет 42,0 и 44,0% соответственно. Таким образом, выявлена взаимосвязь между повышенным значением ЧСС-корригированного индекса аугментации и повышением частоты встречаемости недостаточной степени ночного снижения АД.

Помимо степени ночного снижения АД, другим предиктором кардиоваскулярного риска является уровень систолического АД. По результатам суточного мониторирования АД критическим уровнем систолического АД принимается значение 125 мм рт.ст., диастолического АД — 80 мм рт.ст. При изучении средних показателей систолического, диастолического давления не установлено достоверно значимых различий. Отмечены достоверные различия показателей степени ночного снижения систолического АД пациентов 2-й группы с группой сравнения, степени ночного снижения диастолического АД пациентов 1 и 2-й групп с группой сравнения (табл. 3).

С целью количественной оценки эпизодов повышения АД используются показатели «нагрузки давлением» (см. табл. 3). Они более точно, чем средние значения АД, характеризуют влияние повышенного давления на органы-мишени.

У пациентов 1-й группы выявлена меньшая нагрузка САД (индекс времени) за сутки и ночь, а также ДАД (индекс времени) за ночь по сравнению с аналогичными показателями 2-й группы. Аналогичные статистически значимые различия наблюдались со стороны индекса площади.

Для более детального анализа взаимосвязей жесткости сосудистого русла у больных ХОБЛ и АГ и показателей данных суточного мониторирования АД был выполнен парный корреляционный анализ.

Отмечена обратная корреляционная связь между нормальной жесткостью артерий и степенью ночного снижения систолического и диастолического АД (табл. 4).

Изучая показатели «нагрузки давлением», удалось выявить прямую корреляцию нормального показателя ЧСС-корригированного индекса аугментации в течение суток с индексом площади диастолического АД в ночные часы (r=0,4, p<0,05), что может свидетельствовать о возрастании нагрузки диастолическим давлением днем при жесткости сосудистой стенки в пределах нормы.

Пациенты с эссенциальной артериальной гипертензией, по данным суточного мониторирования, были связаны достоверной прямой корреляционной зависимостью с индексом времени систолического АД за сутки и в дневные часы (r=0,4 и r=0,4 соответственно, p<0,01). Также отмечается прямая корреляция у пациентов группы сравнения с индексом площади систолического и диастолического АД за сутки и в дневные часы.

Проведена оценка жесткости артерий у пациентов с ХОБЛ и АГ в зависимости от тяжести течения основного заболевания. У обследованных со II–IV степенью тяжести ХОБЛ средние значения ЧСС-корригированного индекса аугментации, по данным

Таблица 4

Взаимосвязь средних значений артериального давления, степени ночного снижения АД, показателей «нагрузки давлением» у больных ХОБЛ и АГ и суточного профиля жесткости артерий, (корреляционный анализ Пирсона, r; Спирмена, p)

Показатель	1 группа, n=22	2 группа, n=23	Группа сравнения, n=47
Среднее САД (сутки), мм рт.ст.	–0,1	–0,1	0,2
Среднее САД (день), мм рт.ст.	–0,2	–0,1	0,2
Среднее САД (ночь), мм рт.ст.	0,3	–0,1	0,2
Среднее ДАД (сутки), мм рт.ст.	–0,1	–0,1	0,1
Среднее ДАД (день), мм рт.ст.	–0,2	–0,1	0,1
Среднее ДАД (ночь), мм рт.ст.	0,4	–0,03	0,1
СНС САД, %	–0,5*	–0,02	–0,03
СНС ДАД, %	–0,5*	–0,1	0,02
Индекс времени САД (сутки), %	–0,3	0,3	0,4**
Индекс времени САД (день), %	–0,3	0,3	0,4**
Индекс времени САД (ночь), %	0,1	0,2	0,2
Индекс времени ДАД (сутки), %	0,04	0,1	0,2
Индекс времени ДАД (день), %	–0,1	–0,001	0,2
Индекс времени ДАД (ночь), %	0,3	0,2	0,1
Индекс площади САД (сутки), мм рт.ст	–0,1	0,3	0,5*
Индекс площади САД (день), мм рт.ст.	–0,3	0,2	0,5*
Индекс площади САД (ночь), мм рт.ст.	0,2	0,3	0,2
Индекс площади ДАД (сутки), мм рт.ст	0,1	0,2	0,3*
Индекс площади ДАД (день), мм рт.ст.	–0,3	0,1	0,3*
Индекс площади ДАД (ночь), мм рт.ст.	0,4*	0,2	0,1

Примечание: * — достоверность корреляционной зависимости, p<0,05; ** — достоверность корреляционной зависимости, p<0,01.

СМАД, были отличными от нормы. Наиболее очевидные нарушения эластических свойств артерий установлены у больных с крайнетяжелым течением ХОБЛ (–6,6±22,2; — 2,9±22,8 и 0,2±16,3, среднетяжелое, тяжелое и крайнетяжелое течение соответственно, p>0,05). Среди пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ преобладали лица с нормальными значениями суточного показателя ригидности артерий. С утяжелением стадии течения ХОБЛ от III к IV отмечается тенденция к нарастанию количества пациентов с повышенным значением ЧСС-корригированного индекса аугментации (64,7%).

Достоверно значимой взаимосвязи между показателями ЧСС-корригированного индекса аугментации и показателями функции внешнего дыхания выявлено не было.

Обсуждение. Сосуды — один из главных органов-мишеней, которые поражаются при различных заболеваниях. Потеря эластичности сосудов — один из главных факторов прогрессирования ССЗ [8]. В большинстве исследований представлено изучение суточных показателей артериальной ригидности при различных состояниях: ССЗ (при атеросклерозе, гипертонической болезни, ИБС), а также при сахарном диабете [8]. Вместе с тем относительно небольшое количество работ посвящено изучению механических свойств артерий у больных с респираторными заболеваниями [9]. В ходе данной работы мы определяли взаимосвязь суточного ритма АД и суточного профиля артериальной ригидности у больных ХОБЛ и АГ. Установлены достоверные различия показателей степени ночного снижения АД и «нагрузки давлением» между больными 1, 2-й групп и пациентами группы сравнения, что свидетельствует о вкладе ХОБЛ в повышение жесткости сосудов. Также у пациентов с крайнетяжелым течением ХОБЛ отмечалось наиболее выраженное увеличение жесткости артерий.

У больных ХОБЛ развивается ремоделирование артерий, одной из основных характеристик которого является повышение их жесткости. Увеличение жесткости аорты признается сегодня универсальным ответом на воздействие разнообразных повреждающих факторов [8]. Эти изменения влекут за собой ряд неблагоприятных патофизиологических и клинических последствий. Потеря эластичности сосудов выступает одним из главных факторов прогрессирования кардиоваскулярной патологии [8].

Таким образом, избыточная артериальная ригидность может обусловливать значительное повышение суммарного кардиоваскулярного риска у больных ХОБЛ. С учетом характера формирования и высокой клинической значимости повышение ригидности артерий можно расценивать как системное проявление ХОБЛ. Необходимо дальнейшее исследование показателей артериальной ригидности у больных ХОБЛ.

Заключение. У больных ХОБЛ в сочетании с АГ отмечалось нарушение эластических свойств артерий, повышение ригидности артериальной стенки. У пациентов с ХОБЛ и АГ как с нормальной, так и с повышенной ригидностью артерий отмечается тенденция к повышению параметров суточного мониторирования АД (циркадные ритмы, средние значения АД, индексы нагрузки). Отмечены взаимосвязи между повышением жесткости артерий и показателями «нагрузки давлением» (индекс времени, индекс площади). У больных ХОБЛ в сочетании с АГ отмечалась

большая выраженность увеличения жесткости артерий в сравнении с пациентами с изолированной АГ.

Наиболее выраженное увеличение жесткости артерий наблюдалось у пациентов с крайнетяжелым течением ХОБЛ. Следовательно, больным ХОБЛ рекомендуется проведение суточного мониторирования АД с определением суточного показателя жесткости артерий.

Конфликт интересов. Работа проведена в рамках диссертационного исследования и не имеет коммерческой или иной заинтересованности физических или юридических лиц.

Библиографический список

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2007 г.) / пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. М.: ИД «Атмосфера», 2008. 100 с., ил.

2. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A.G. N. Agusti, A. Noguera, J. Sauleda [et al.] // Eur. Respir. J. 2003. Vol. 21. P. 347–360.

3. Национальные клинические рекомендации / Всероссийское научное общество кардиологов. М.: МЕДИ Экспо, 2009. 389 с.

4. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии (методические вопросы) / А.Н. Рогоза, В.П. Никольский, Е.В. Ощепкова [и др.]; под ред. Г.Г. Арабидзе, О.Ю. Атькова. М., 1997. 44 с.

5. Кочкина М.С., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение // Кардиология. 2005. № 1. С. 63–71.

6. Nicholas W.W., Singh B.M. Augmentation index as a measure of peripheral vascular disease state // Curr. Opinion Cardiol. 2002. Vol. 17. P. 543–551.

7. Руководство пользователя ПО v.3.0 (ред. 04.2009). 2009. Ч. 1. 134 с.

8. Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции // Сердце. 2006. № 5 (2). С. 65–69.

9. Макарова М.А. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2011. 25 с.

Translit

1. Global»naja strategija diagnostiki, lechenija i profilaktiki hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih (peresmotr 2007 g.) / per. s angl. pod red. A.G. Chuchalina. M.: ID «Atmosfera», 2008. 100 s., il.

2. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A.G. N. Agusti, A. Noguera, J. Sauleda [et al.] // Eur. Respir. J. 2003. Vol. 21. P. 347–360.

3. Nacional»nye klinicheskie rekomendacii / Vserossijskoe nauchnoe obshhestvo kardiologov. M.: MEDI Jekspo, 2009. 389 s.

4. Sutochnoe monitorirovanie arterial»nogo davlenija pri gipertonii (metodicheskie voprosy) / A.N. Rogoza, V.P. Nikol»skij, E.V. Oshhepkova [i dr.]; pod red. G.G. Arabidze, O.Ju. At»kova. M., 1997. 44 s.

5. Kochkina M.S., Zatejshhikov D.A., Sidorenko B.A. Izmerenie zhestkosti arterij i ee klinicheskoe znachenie // Kardiologija. 2005. № 1. S. 63–71.

6. Nicholas W.W., Singh B.M. Augmentation index as a measure of peripheral vascular disease state // Curr. Opinion Cardiol. 2002. Vol. 17. P. 543–551.

7. Rukovodstvo pol»zovatelja PO v.3.0 (red. 04.2009). 2009. Ch. 1. 134 s.

8. Orlova Ja.A., Ageev F.T. Zhestkost» arterij kak integral»nyj pokazatel» serdechno-sosudistogo riska: fiziologija, metody ocenki i medikamentoznoj korrekcii // Serdce. 2006. № 5 (2). S. 65–69.

9. Makarova M.A. Arterial»naja rigidnost» i jendotelial»naja disfunkcija u bol»nyh hronicheskoj obstruktivnoj bolezn»ju legkih: avtoref. dis. … kand. med. nauk. M., 2011. 25 s.

УДК 616.345–006.5–031.81-07-08 (048) Обзор

ПОЛИПЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА, КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ, ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ (ОБЗОР)

Е.А. Лаптева — *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра терапии педиатрического и стоматологического факультетов, аспирант, врач-гастроэнтеролог городской клинической больницы № 5 г. Пензы;* ***И.В. Козлова*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующая кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультетов, профессор, доктор медицинских наук;* ***Ю.Н. Мялина*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, ассистент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов, кандидат медицинских наук;* ***А.Л. Пахомова —*** *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, ассистент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов, кандидат медицинских наук.*

COLON POLYPS: EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS, DIAGNOSTIC CRITERIA AND COURSES OF TREATMENT (REVIEW)

E.A. Lapteva *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Therapy of Pediatric and Stomatological Faculty, Post-graduate;* ***I.V. Kozlova*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Therapy of Pediatric and Stomatological Faculty, Professor, Doctor of Medical Science;* ***U.N. Myalina*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Therapy of Pediatric and Stomatological Faculty, Assistant, Candidate of Medical Science;* ***A.L. Pakhomova —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Therapy of Pediatric and Stomatological Faculty, Assistant, Candidate of Medical Science.*

Дата поступления — 12.02.2013 г. Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Лаптева Е.А., Козлова И.В., Мялина Ю.Н., Пахомова А.Л. **Полипы толстой кишки: эпидемиология, факторы риска, критерии диагностики, тактики ведения (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 252–259.**

Обзор литературы посвящен полипам кишечника, являющимся облигатными предраковыми заболеваниями толстой кишки. Проанализированы факторы риска, эпидемиология, клинические проявления и методы диагностики, рассмотрены тактики ведения пациентов с полипами толстой кишки.

Ключевые слова: полипы кишечника, факторы риска, классификация, клинические проявления, диагностика.

Lapteva E.A., Kozlova I.V., Myalina J.N., Pakhomova A.N. **Colon polyps: epidemiology, risk factors, diagnostic criteria and courses of treatment (review) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 252–259.**

Article focuses on the intestinal polyps. Intestinal polyps are considered to be obligatory precancerous diseases of the colon. Risk factors, epidemiology, clinical manifestations and diagnostic methods of polyps have been analyzed. The courses of treatment of colon polyps have been revealed.

Key words: intestinal polyps, risk factors, classification, clinical manifestation, diagnosis.

Диагностика и своевременное лечение облигатных предраковых заболеваний толстой кишки — актуальная проблема современной колопроктологии. Ежегодно в мире регистрируется около 800 тыс. впервые заболевших раком ободочной и прямой кишки и 440 тыс. умерших от него [1]. Колоректальный рак (КРР) в структуре онкологических заболеваний занимает второе место по смертности и третье по частоте: у мужчин после рака легких и предстательной железы, у женщин — после рака легких и молочной железы. [2]. В Европе и США КРР впервые выявляют с частотой 50–75 случаев на 100 тыс. населения, а в России за последние 10 лет (2000-2010) ежегодно диагностируют до 40–46 тыс. [2, 3]. В развитых странах КРР локализуется в ободочной кишке чаще, чем в прямой (соотношение 2:1), в развивающихся странах это соотношение равно 1:1 [3].

В большинстве случаев КРР развивается из аденоматозных полипов, малигнизация которых продолжается в среднем от 5 до 10 и более лет. Очевидно, что успех в снижении заболеваемости КРР во многом обусловлен своевременным выявлением и удалением доброкачественных полипов. Раннее выявление кишечных полипов возможно только посредством массового скрининга, даже при отсутствии каких-либо жалоб и объективных симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта [4].

Полип — собирательное клинико-морфологическое понятие, обозначающее небольшую доброкачественную опухоль, возвышающуюся над слизистой оболочкой. Наиболее часто полипы толстой кишки развиваются в возрасте 40–60 лет. Большинство авторов отмечают преобладание полипов у мужчин. Преобладают одиночные полипы, которые составляют 55–80% находок. Групповые и множественные полипы встречаются реже — в 20–42% наблюдений. Лишь в 1–12% всех наблюдений диагностируют диффузный полипоз. Факторы риска и механизмы возникновения полипов толстой кишки активно изучаются. Из факторов внешней среды значимым является характер питания с преобладанием в диете рафинированных продуктов, способствующих запорам, длительному стазу кишечного содержимого [5, 6]. Некоторое влияние на возникновение полипов оказывает дисбактериоз толстой кишки, отражающий нарушение местного и снижение общего иммунитета, способствующий изменению дифференцировки и регенерации клеток слизистой. Так же как при КРР, в качестве фактора риска отмечается роль сопутствующих заболеваний билиарной системы и нарушения продукции желчных кислот, оказывающих мутагенное действие на слизистую оболочку. Определенное значение в возникновении полипов имеют активное хроническое воспаление и дисплазия слизистой [7].

По морфологической классификации [8] выделяют несколько типов полипов кишечника: полипы одиночные и групповые, ворсинчатые опухоли, диффузный полипоз.

Доброкачественные железистые полипы (тубулярные аденомы) представляют собой гиперплазию слизистой на ножке или на широком основании, они относятся к истинным аденоматозным полипам. При осмотре они близки по строению к окружающей слизистой оболочке, но имеют более плотную консистенцию, смещаются вместе со слизистой оболочкой, редко кровоточат и изъязвляются.

Аденоматозные полипы представлены железами, выстланными однородным железистым эпителием. Нередко отмечается кистозное расширение желез. По степени морфологической дифференцировки эпителия различают три группы тубулярных аденом: со слабой, умеренной и значительной дисплазией. При слабой степени сохраняется архитектоника желез и ворсин; уменьшается количество бокаловидных клеток, ядра их вытягиваются, несколько увеличиваются, но располагаются в один ряд; число митозов увеличено незначительно. При выраженной дисплазии нарушается строение желез и ворсин, ядра могут располагаться во всех отделах клетки, отмечается их увеличение, появляется много митозов, в том числе патологических; бокаловидные клетки исчезают. Умеренная дисплазия характеризуется промежуточными изменениями. Основным признаком малигнизации тубулярной аденомы является дисплазия, которая проявляется увеличением ядер, гиперхроматозом, полиморфизмом, «палисадным» расположением и увеличением митотической активности. При электронной микроскопии обнаруживаются изменения, сходные с теми, которые типичны для клеток раковой опухоли: изменяются число и конфигурация хромосом, нарушается функциональная активность эпителиоцитов, которые приобретают способность синтезировать карциноэмбриональный антиген, лакто- и соматотропный гормоны, хорионический гонадотропин [7].

Гиперпластические полипы мелкие (до 0,5 см в диаметре), слегка возвышающиеся над уровнем слизистой оболочки образования мягкой консистенции и обычного цвета. Они характеризуются удлинением и кистозным расширением крипт [8]. Эпителий в таких полипах пилообразно извитой с уменьшенным количеством бокаловидных клеток. Не являясь истинными аденомами в морфологическом понимании, милиарные гиперпластические полипы при гистологическом исследовании часто обнаруживают картину атипии и пролиферации эпителия с гиперхромией ядер и обилием митозов [9].

Ювенильные полипы нельзя строго относить к аденомам, потому что в них отсутствует гиперплазия желез и изменения железистого эпителия. Такие образования довольно крупные, иногда свисают в просвет кишки на длинной ножке, гладкие, более интенсивно окрашенные (ярко-красные, вишневого цвета). При микроскопии ювенильный полип представляет собой кистозно-гранулирующий полип, расширенные железы которого выстланы типичным кишечным эпителием и содержат слизистый секрет. В структуре ювенильного полипа строма преобладает над железистыми элементами, чем и объясняется плотная консистенция опухоли. Ювенильные полипы обычно не малигнизируют [10].

Фиброзные полипы — соединительно-тканные образования с большим количеством расширенных сосудов в строме, что создает картину ангиофиброз-

Ответственный автор — Мялина Юлия Николаевна
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.
Тел.: 89172139310.
E-mail: myalina_yn@mail.ru

ного полипа. Отмечается очаговая или диффузная воспалительная инфильтрация эозинофилами, нейтрофилами и лимфоидными элементами. В крупных фиброзных полипах обнаруживают отек, большое количество лимфатических сосудов, порой с резко расширенными просветами [7, 8].

Ворсинчатые опухоли (виллезные аденомы) прямой и толстой кишок макроскопически представляют собой своеобразные новообразования с выраженным экзофитным ростом, мелкодольчатым сосочковым или бархатистым строением [11]. Как правило, ворсинчатые опухоли одиночные, сравнительно редко у одного больного обнаруживают две и более опухоли. Ворсинчатые опухоли имеют довольно большой диаметр (от 1,5 до 6 см). Крупные размеры не всегда определяют ее злокачественный потенциал. По макроскопической картине виллезные аденомы делятся на узловатую и стелющуюся формы. Узловатая форма встречается чаще и располагается на одной из стенок кишки в виде компактного экзофитного узла с широким и коротким основанием или ножкой. При стелющейся форме ворсинчатые разрастания располагаются по поверхности слизистой оболочки плоско, почти циркулярно охватывая стенку кишки. Макроскопически ворсинчатая опухоль окрашена в красноватый цвет из-за обилия кровеносных сосудов в их строме. Тонкие и нежные ворсинки легко травмируются и кровоточат, поэтому само по себе кровотечение не является свидетельством озлокачествления этих образований [7, 12].

Злокачественная трансформация аденомы толстой кишки может быть диагностирована с высокой степенью вероятности при наличии двух или более из следующих эндоскопических признаков: плотная консистенция ворсинчатого образования, наличие участков уплотнения, бугристость поверхности, наложение фибрина, изъязвление поверхности и контактная кровоточивость [7]. Частота перерождения доброкачественных полипов в рак возрастает по мере превращения железистых полипов в железисто-ворсинчатые, а железисто-ворсинчатых в ворсинчатые [13]. Самая высокая частота злокачественного перерождения наблюдается у ворсинчатых опухолей толстой кишки. В основе своей эти новообразования доброкачественные, но после их удаления в 30% наблюдений возникает рецидив заболевания [13].

У большинства больных доброкачественные новообразования толстой кишки протекают бессимптомно и обнаруживают их в основном при эндоскопическом исследовании. Однако при достижении больших размеров (2–3 см) ворсинчатых опухолей могут отмечаться кровянисто-слизистые выделения, боль в животе и заднем проходе, запор, понос, анальный зуд. При гигантских ворсинчатых опухолях потери белка и электролитов в связи с гиперпродукцией слизи иногда могут приводить к существенным нарушениям гомеостаза (диспротеинемия, нарушение водно-электролитного баланса, анемия). При них возможно появление симптомов острой полной или частичной непроходимости (вследствие инвагинации). Индекс малигнизации ворсинчатых опухолей достаточно высок и составляет 40%. Симптоматика полипов становится значительно ярче при наличии сопутствующих заболеваний (геморрой, анальная трещина) [12]. Аденоматозные полипы в этих ситуациях становятся ректороманоскопической находкой. Ювенильные полипы часто манифестируют кровотечением. Милиарные (гиперпластические) полипы клинически не диагностируются.

Классическим клиническим симптомом ворсинчатой опухоли является выделение слизи из заднего прохода во время дефекации. Количество, цвет и консистенция слизи могут быть различными. Чаще всего слизь выделяется с калом безболезненно, но иногда отмечаются тенезмы. В отличие от слизисто-гнойных выделений при проктитах и проктосигмоидитах слизь при ворсинчатых опухолях не раздражает кожу и не вызывает зуда в области анального отверстия [7]. Другой важный симптом ворсинчатых опухолей — выделение алой крови из прямой кишки. Чаще всего отмечается выделение слизисто-кровянистой жидкости, которая может быть перемешана с калом, а может выделяться самостоятельно [8].

Диффузный полипоз толстой кишки — тяжелое заболевание, поражающее лиц молодого возраста и имеющее наследственный характер. Если одиночные полипы толстой кишки протекают очень часто бессимптомно, обнаруживаются случайно и в течение всей жизни оставаться «интактными», то диффузный полипоз — это системный наследственный синдром, бурно начинающийся с самого начала, в том числе с раннего детства, и почти всегда оканчивающийся множественной малигнизацией полипов [7].

Семейный полипоз — генетически детерминированное заболевание. Наследственный характер болезни подтверждается генеалогическими исследованиями. Однако даже в случаях, когда семейный характер анамнестически не доказан, принято говорить о том, что истинный диффузный полипоз — наследственное заболевание. Диффузный полипоз толстой кишки наследуется по принципу аутосомной доминанты почти с 80-процентной степенью пенентрации гена. Диффузный полипоз толстой кишки представляет с самого начала многофокусный потенциально злокачественный процесс [14, 15].

Группа диффузного полипоза толстой кишки в свою очередь может быть подразделена на 4 формы: аденопапилломатозный полипоз; гиперпластический (милиарный) полипоз; кистозно-гранулирующий (ювенильный) полипоз; смешанный полипоз [8]. Основной контингент составляют больные с аденопапилломатозным диффузным полипозом [7]. При этой форме болезни полипы (аденомы и аденопапилломы) гистологически ничем не отличаются от солитарных тубулярных или виллезных аденом. Полипы различной величины с диаметром от 0,5 до 3–4 см разбросаны по слизистой оболочке прямой и толстой кишок на разном расстоянии друг от друга. Они никогда не сливаются в сплошной покров, между ними имеются островки здоровой на вид слизистой оболочки.

Другая форма — гиперпластический диффузный полипоз, при котором большинство образований — мелкие гиперпластические полипы. Полушаровидные выпячивания сливаются между собой, образуя сплошной фон. Гиперпластический полипоз, как и ювенильная форма болезни, встречается относительно редко, в том числе редкие аденомы и еще более редко рак [7, 16].

У детей часто развивается ювенильный диффузный полипоз с преобладанием крупных полипов на длинных ножках, которые определяются главным образом в прямой и сигмовидной кишках, где они располагаются по одиночке и группами, часто свешиваясь в просвете в виде виноградных гроздьев. Поверхность полипов обычно гладкая, консистенция довольно плотная.

Ювенильный полипоз — редкий вариант болезни. Он начинается в раннем детском возрасте, но полностью картина разворачивается к 16–18 годам [17]. Пациенты предъявляют жалобы на периодические не очень сильные боли в животе без ясной локализации, на постоянные обильные кровянистые выделения из заднего прохода при каждой дефекации. Больной теряет со стулом до 30–50 мл крови одномоментно. Возникает стойкая анемия. Для этой формы болезни очень характерно выпадение из заднего прохода полипозных масс во время дефекации и при натуживании [18]. При семейном поражении болезнь начинается в раннем возрасте, дети с этой патологией нередко отстают в физическом развитии, наблюдается диарея, ректальные кровотечения, боли в животе, похудание, анемия. Клинический синдром аденопапилломатозного полипоза складывается из умеренных, постоянных болей в животе, поноса, примеси крови в испражнениях. С возрастом выраженность симптомов нарастает. Чаще болеют мужчины. Болезнь может возникать в первые годы жизни, но, как правило, пик заболеваемости приходится на возраст старше 10 лет [14, 18].

При этом отдельно выпадают мягкие кровоточащие полипы. Понос при ювенильном полипозе не патогномоничный симптом. При осмотре обращают внимание на бледность кожи и слизистых, похудание. При микроскопии в ювенильном полипе обнаруживаются кистозно-расширенные железы, выстланные цилиндрическим эпителием без признаков дисплазии. В хорошо развитой строме часты воспалительные инфильтраты. Ювенильные полипы не малигнизируют [18].

Синдром Пейтца — Егерса характеризуется сочетанием наследственного характера заболевания, полипоза ЖКТ, пигментных пятен на коже и слизистых оболочках [19]. В 1921 г. J. Peutz и позже H. Jeghers описали больных наследственным полипозом всего пищеварительного тракта, сочетавшимся с меланиновой пигментацией слизистой оболочки губ, щек, кожи лица и тыльных поверхностей рук и стоп. Полипы чаще обнаруживаются в тощей и подвздошной кишках, реже в толстой и в желудке. Размеры полипов 1–2 см, они дольчатые, имеют выраженные ножки. Главное отличие таких полипов — наличие в их строме древовидно ветвящихся пучков гладких мышц, исходящих из собственной мышечной пластинки слизистой оболочки. Эти мышечные пластинки покрыты удлиненными и разветвленными железами. Дисплазия эпителия в этих железах встречается очень редко, так же редки наблюдения рака на фоне полипоза Пейтца — Егерса, но распространенность поражения делает больных иноперабельными, и паллиативное лечение сводится к эндоскопическому удалению кровоточащих полипов [20–22].

К группе повышенного риска развития КРР относятся семейный аденоматозный полипоз, наследственный неополипозный колоректальный рак, или синдром Линча [23]. Семейный аденоматозный полип представляет собой аутосомно-доминантное наследственное заболевание, характеризующееся появлением нескольких сотен аденоматозных полипов в толстой кишке, при котором, как правило, развивается КРР [14, 15].

Наследственный неполипозный колоректальный рак — аутосомно-доминантное наследственное заболевание, представляет собой наиболее часто встречающуюся форму семейного колоректального рака [24].

Спорадический КРР развивается медленно, от 8 до 15 лет. Это многоступенчатый процесс, характеризующийся на разных этапах специфическими морфологическими и молекулярными изменениями [4]. Началом является гиперпролиферация нормального эпителия толстой кишки. Мутации супрессорного (подавляющего опухоль) гена APC (Adenomatouse polyposis coli) ответственны за этот этап канцерогенеза. Они были найдены на ранних стадиях РТК в 70%. Мутация APC приводит к образованию многочисленных аденом кишечника. Образование ранних аденом — второй этап в развитии РТК, его связывают с мутированным колоректальным раковым геном (MMC) в 5-й хромосоме и гиперметилированием ДНК (появление дополнительных метильных групп приводит к образованию «лишних» сшивок между двумя нитями ДНК) [25].

Третий этап канцерогенеза КРР — поздние аденомы — связан с мутацией генов ras. Особое значение имеет K-ras, меньшее N-ras. Оба гена являются маркерами опухолевой прогрессии, K-ras расположен в коротком плече 12-й хромосомы, N-ras — в 1-й хромосоме. K-ras мутации отмечаются у 13% больных с ранними тубулярными аденомами, в 42% случаев у больных с крупными аденомами и в 57% у больных с аденомами с участками инвазивного рака [4].

Потеря супрессорного гена DCC в 18-й хромосоме отмечается у 70% больных РТК и 50% больных с поздними аденомами. Клетки нормального эпителия в отсутствие DCC теряют способность дифференцироваться. DCC кодирует белок (около 1,5 тыс. аминокислот), который ответственен за процессы клеточной адгезии (межклеточной связи). Снижение экспрессии DCC ведет к рассеиванию опухолевых клеток [26].

В переходе от поздних аденом к раку важнейшая роль принадлежит мутации супрессорного гена P53 [27]. Этот ген был обозначен как «страж» клеточного генеза, поскольку основными его функциями в норме являются распознание повреждений ДНК, остановка клеточного цикла, «ремонт» дефектов ДНК или посыл неисправленной клетки в апоптоз — запрограммированную смерть. Именно P53 в норме регулирует транскрипцию генов, отвечающих за продолжение клеточного цикла, апоптоз и предотвращение ангиогенеза — образование сосудов в опухоли. Среди этих генов p21, Bax, GADD 45, FAS-Apo, циклин G, TSPI и другие. P53 мутирован более чем у 50% больных РТК, мутации его располагаются в 5–8-й и в коротком плече 17-й хромосомы [7, 28].

Замещение или подавление мутированных генов на разных этапах КРР — вполне достижимые цели будущего лечения. Экспериментальные разработки ведутся весьма энергично [28].

Механизм спорадического КРР, составляющего 93–96% всех неоплазм ТК, неоднороден. Указывают, в частности, на роль нарушений в APUD-системе желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), принимающей участие в эндогенных механизмах развития КРР. Некоторые из нейроэндокринных гормонов способны влиять на уровень клеточной пролиферации и антипролиферативной активности (возникают условия для прогрессирующего роста опухоли). При КРР отмечены гиперплазия энтерохромаффинных (EC) клеток, вырабатывающих серотонин, с последующим их истощением на поздних стадиях канцерогенеза; гипоплазия с угнетением функций ECL леток, продуцирующих гистамин, и G-клеток, синтезирующих гастрин, что ведет к угнетению желудочной секреции,

α-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, вырабатывающих глюкагон и др. [7, 29].

Особую роль в канцерогенезе при КРР отводят гормону мелатонину, который синтезируется в эпифизе и в ЖКТ. Сообщается о его ингибирующем влиянии на клеточную пролиферацию и развитие заболевания в эксперименте и клинике [7, 30].Таким образом, мелатонин можно рассматривать как естественный онкостатический нейрогормон, препятствующий неопластическому росту. Кроме того, он обладает выраженным антиоксидантным эффектом [29].

При КРР, поражающем ободочную и прямую кишку, выявляют мутации APC-гена, которые способствуют начальным (предраковым) гиперпролиферативным процессам в кишечнике. У больных неспецифическим язвенным колитом (НЯК) и (отчасти) болезнью Крона (БК) развитие КРР зависит от давности заболевания, протяженности поражения кишки, сочетания НЯК с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ), от наличия (в анамнезе) КРР у кровных родственников, а также от дефицита фолиевой кислоты (фолатов) [31]. При левостороннем НЯК риск развития КРР увеличивается в 4 раза, при дистальном в 1,5 раза. При сочетании НЯК с ПСХ и длительности заболевания >10 лет КРР развивается в 9%, >20 лет — в 30%, >25 лет — в 50%, а при отсутствии ПСХ — в 2,5 и 10% соответственно [31, 32].

В 90% развитию спорадического КРР предшествуют аденоматозные полипы, развившиеся в преклонном возрасте, которые являются предикторами злокачественной трансформации [33]. Некоторые авторы выделяют триаду факторов риска КРР: аденоматозные полипы, преклонный возраст; наследственное предрасположение; предлагают свою модель канцерогенеза в кишечнике:

1) мутация туморсупрессивного гена аденоматозного полипа (APC);

2) мутация гена p53 и делеция 18q как завершающий этап канцерогенеза [12].

Изучение иммуноморфологического фенотипа КРР в зависимости от возраста больного, уровня инвазии, регионарного метастазирования, макроскопической формы и степени дифференцировки опухоли свидетельствует о том, что существует корреляционная связь между уровнем экспрессии тканевых маркеров и клинико-морфологическими показателями опухолевого процесса [20].

В настоящее время невозможно представить раннюю диагностику опухолевых заболеваний без применения современных скрининговых программ. Широко применимым и доступным неинвазивным методом на сегодняшний момент является тест кала на скрытую кровь (гемоккульт-тест) [34]. Предпосылкой для выполнения теста на наличие скрытой крови в кале является то, что железистые аденомы и рак ободочной кишки в той или иной степени кровоточат. Считается, что для того, чтобы тест был надежно положительным, необходима ежедневная потеря крови не менее 20 мл [35]. Для положительного результата теста также необходимо присутствие гемоглобина, выделившегося из эритроцитов. Следует отметить, что при геморроидальном кровотечении эта реакция не происходит вследствие позднего наступления гемолиза эритроцитов.

При обследовании лиц, имеющих положительный тест на наличие скрытой крови в кале, КРР выявляется в 5–10%, а железистые аденомы в 20–40% случаев. Однако, наряду с большими достоинствами метода (экономичность и простота выполнения), тест имеет ряд существенных недостатков. Во-первых, процент ложноотрицательных результатов теста при наличии рака может достигать 50%, а при аденомах ободочной кишки 70% [35]. Во-вторых, гемоккульт-тест является малоинформативным при наличии полипов диаметром менее 2 см и при локализации образований в правой половине ободочной кишки. Ложноотрицательный результат может быть отмечен в случае опухоли, кровоточащей непостоянно.

Для получения более достоверных результатов гемоккульт-теста рекомендовано соблюдение следующих требований: проведение не менее двух мазков в течение трех дней; исключение из диеты говядины и овощей, обладающих высокой пероксидазной активностью; исключение препаратов, содержащих железо; исключение высоких доз аскорбиновой кислоты [35].

Нельзя игнорировать диагностическое значение пальцевого исследования прямой кишки в диагностике полипов [5, 8]. При пальцевом исследовании удается изучить участок прямой кишки до 10 см от края заднего прохода. Этот первичный метод диагностики необходимо применять всегда. Он обязательно должен предшествовать ректороманоскопии, поскольку это достаточно информативный способ выявления и других заболеваний прямой кишки (геморрой, свищи, трещины и др.), окружающей клетчатки (кисты и опухоли) и предстательной железы у мужчин (аденома, простатит, рак). Метод позволяет оценить форму, консистенцию, подвижность, наличие или отсутствие ножки полипа. Низко расположенные полипы всегда выявляются при пальцевом исследовании. Небольшие по размерам аденоматозные полипы, расположенные выше 5–6 см от заднего прохода, определить пальцевым методом трудно.

Аденоматозные полипы при пальцевом исследовании имеют мягкую консистенцию и мало отличаются на ощупь от слизистой оболочки. Фиброзные полипы анального канала имеют намного большую плотность и представляют собой эластичное по консистенции образование на подвижной ножке. Нередко оно локализуется у верхнего угла анальной трещины либо в области геморроидального узла. При пальцевом исследовании можно выявить полипы размером не менее 0,3 см. Ворсинчатые опухоли при пальцевом исследовании имеют чрезвычайно мягкую консистенцию, зернистую поверхность, легкую подвижность. Опухоль легко обводится пальцем. Этот метод позволяет диагностировать 68–70% полипов прямой кишки.

Ректороманоскопия — важный метод в диагностике ворсинчатых опухолей. Ректороманоскопия требует специальной подготовки с помощью очистительных клизм или пероральных слабительных. Этот метод исследования более информативен и дает возможность обнаружить большую часть полипов толстой кишки, так как более 50% из них локализуется в прямой и сигмовидной кишках, т.е. в пределах достижимости ректоскопа (25–30 см от края заднего прохода). При этом отчетливо выявляется сосочковый или дольчатый ее характер, розовато-красный цвет, легкая подвижность, отсутствие стенозирования просвета кишки. Опухоль легко обводится ректоскопом, при этом может отмечаться феномен исчезновения опухоли вследствие ее смещения с одного уровня кишки на другой. Осмотр через ректоскоп также позволяет сделать вывод о мягкой консистенции опухоли. Доброкачественные ворсинчатые опухоли не изъязвлены. Исключение составляют случаи ос-

мотра сразу же после взятия биопсии. Достоверные эндоскопические признаки ракового перерождения ворсинчатой опухоли — ее уплотнение и изъязвление. При обнаружении полипов в прямой или сигмовидной кишках необходимо тщательное исследование вышележащих отделов толстой кишки и желудка, так как нередко сочетанное поражение полипами различных отделов ЖКТ. Для этих целей используются рентгенологическое и эндоскопическое исследования толстой кишки [36].

Ирригоскопия имеет важное клиническое значение, она позволяет диагностировать большинство полипов более 1 см в диаметре, более мелкие образования удается обнаружить значительно реже. Наиболее диагностически значима ирригоскопия при левосторонней локализации процесса. Выявление различных по форме, локализации и размерам опухолей требует следующих дополнительных приемов при ирригоскопии: двойного контрастирования, нетугого заполнения. Эти приемы позволяют уточнить распространение опухоли, ее операбельность, наличие осложнений. Рентгеносемиотика опухолей включает следующие признаки: циркулярный или краевой дефекты наполнения при тугом заполнении контрастным веществом, неровные контуры дефекта, сужение кишки на пораженном участке, супрастенотическое расширение, подрытость краев дефекта наполнения, деструкция рельефа слизистой оболочки у края дефекта, наличие депо бария — признак изъязвления, дополнительная тень на фоне газа в кишке. При раке прямой кишки может быть обнаружено расширение ампулы и ретроректального пространства. Поэтому при профилактических осмотрах лучше воспользоваться колоноскопом, с помощью которого удается обнаружить практически любые образования (размером менее 0,5 см) [7].

Считается, что в 90% случаев КРР можно предупредить. Поскольку аденома толстой кишки является так называемым субстратом для злокачественного новообразования, раннее удаление аденомы может заблокировать дальнейшую прогрессию опухоли. Частота случаев развития КРР из ворсинчатых аденом (полипов) более 2 см в диаметре составляет 35–53%. При полипах диаметром более 3 см вероятность их озлокачествления составляет 100%. Наиболее часто ворсинчатые опухоли визуализируются в прямой кишке (80%), в меньшей степени в ректосигмоидном отделе и сигмовидной кишке. Учитывая изложенное, основным и наиболее информативным методом скрининговой программы по выявлению новообразований толстой кишки можно считать тотальную колоноскопию [21, 33, 37].

Во время проведения колоноскопии визуально оценивается состояние слизистой оболочки толстой кишки. При колоноскопии возможно также выполнение различных лечебных манипуляций: удаление доброкачественных опухолей, остановка кровотечения, извлечение инородных тел, реканализапия стеноза кишки.

Для целенаправленного изучения состояния прямой и ободочной кишок и при подозрении на опухолевое поражение применяют специальные методики УЗИ, которые связаны с заполнением их воздухом или диагностической средой.

При УЗИ для аденоматозных и аденопапилломатозных полипов характерен симптом так называемой «ракетки», когда гипоэхогенный центр контрастирует с гиперэхогенной периферией. Для аденоматозных полипов характерен относительно узкий гипоэхогенный центр и более широкая гиперэхогеная периферия. Для аденопапилломатозных полипов гипоэхогенный центр и гиперэхогенная периферия обычно равны или гипоэхогенный центр превышает периферию [38].

Ворсинчатые полипы имели размеры более 2,5 см в диаметре и толстую ножку, распластываются по слизистой оболочке, принимая стелющийся характер. Они занимают относительно большую площадь, возвышаясь над окружающей слизистой оболочкой и имеют четкие контуры. Форма их неправильная, поверхность имеет бархатистый характер, отсутствует деление на гипоэхогенный центр и гиперэхогенную периферии [38, 39]

Виртуальная колоноскопия позволяет получать трехмерные компьютерные срезы слизистой оболочки толстой кишки даже при небольшом диаметре просвета [5]. Частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов крайне невелика и не превышает 1%. Чувствительность данного метода при диагностике полипов более 1 см составляет 90%; при полипах размером 0,5–0,9 см 80%; 67%, когда размеры полипа не превышают 5мм. Специфичность метода напрямую зависит от размера новообразования. Однако, наряду с достоинствами, метод «виртуальной колоноскопии» имеет существенные недостатки, такие, как финансовая недоступность и невозможность выполнения биопсии, уступая тем самым стандартной тотальной колоноскопии [40].

В настоящее время руководствуются следующей аксиомой: все выявленные колоректальные полипы надо удалять. Исключение из правила: обнаружение одиночных полипов размером до 0,5 см в диаметре. В данном случае возможна выжидательная тактика с повторной эндоскопией. На современном этапе оказания помощи пациентам с одиночными полипами толстой кишки методом выбора является эндоскопическая полипэктомия или, в случае расположения их не выше 5–7 см от края ануса, трансанальная резекция [37, 41].

Библиографический список

1. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer: a personalized approach to clinical decision making / H. J. Schmoll, E. Van Cutsem, A. Stein [et al.] // Annals of Oncology. 2012. Vol. 23. P. 2479–2516.

2. Циммерман Я. С. Колоректальный рак: современное состояние проблемы // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2012. № 4. С. 5–16.

3. Global cancer statistics / A. Jemal, F. Bray, M. M. Center [et al.] // CA Cancer J. Clin. 2011. Vol. 61. P. 69–90.

4. Парфенов А. И. На пути к снижению распространенности колоректального рака в Москве: от пилотного исследования к скринингу // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011. № 3. С. 3–5.

5. Руководство по гастроэнтерологии / под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта. М.: МИА, 2010. 864 с.

6. Дисбиоз кишечника: рук-во по диагностике и лечению / под ред. Е. И. Ткаченко, А. Н. Суворова. СПб.: ИнформМед, 2009. 276 с.

7. Осадчук М. А., Козлова И. В. Болезни тонкой и толстой кишки. Саратов: Изд-во Сарат. мед. ин-та, 1998. 192 с.

8. Ривкин В. Л., Капуллер Л. Л., Белоусова Е. А. Колопроктология: рук-во для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 368 с.

9. Histopathological diagnosis and differential diagnosis of colorectal serrated polyps: findings of a consensus conference of the working group «gastroenterological pathology of the German Society of Pathology» / G. B. Baretton, F. Autschbach, S. Baldus [et al.] // Pathologe. 2011. Vol. 32, № 1. P. 76–82.

10. Adolph V. R., Bernabe K. Polyps in Children // Clin. Colon. Rectal. Surg. 2008. Vol. 21, № 4. P. 280–285.

11. Заболеваемость и первичная множественность рака ободочной кишки / Н. Ю. Залит, В. В. Пророков, В. С. Ананьев [и др.] // Клин. мед. 2006. № 2. С. 15–19.
12. Александров В. Б. Рак прямой кишки. М.: Вуз. книга, 2006. 208 с.
13. Основы современной клинической онкологии / под ред. Т. А. Куниciной, А. Н. Тахтамыша. Саратов: Слово, 1995. 176 с.
14. Jasperson K. W., Tuohy T. M., Neklason D. W., Burt R. W. Hereditary and Familial Colon. Cancer // Gastroenterol. 2010. Vol. 138, № 6. P. 2044–2058.
15. Gatalica Z., Torlakovic E. Pathology of the hereditary colorectal carcinoma // Fam. Cancer. 2008. Vol. 7, № 1. P. 15–26.
16. Aust D. E., Baretton G. B. Serrated polyps of the colon and rectum (hyperplastic polyps, sessile serrated adenomas, traditional serrated adenomas, and mixed polyps): proposal for diagnostic criteria // Virchows Archiv. 2010. Vol. 457, № 3. P. 291–297.
17. Brosens L. A., Langeveld D., van Hattem W. A. Juvenile polyposis syndrome // World J. Gastroenterol. 2011. Vol. 17, № 44. P. 4839–4844.
18. Latchford A. R., Neale K., Phillips R. K., Clark S. K. Juvenile polyposis syndrome: a study of genotype, phenotype, and long-term outcome // Dis. Colon. Rectum. 2012. Vol. 55, № 10. P. 1038–1043.
19. Крюк М. А., Колкина В. Я., Кабанец Н. С. Редкие заболевания толстой кишки // Новости медицины и фармации: Гастроэнтерология. М., 2011.
20. Валиев А. А. Клинико-иммуноморфологические аспекты диагностики и прогнозирования результатов хирургического лечения больных колоректальным раком // Практическая медицина. 2004. № 4. С. 45–46.
21. Егоренков В. В., Моисеенко Ф. В. Скрининг рака толстой кишки // Практическая онкология. 2010. Т. 11, № 2. С. 81–87.
22. Минько Б. А., Пручанский В. С., Кушнеров А. И., Костенников Н. А. Комплексная лучевая диагностика новообразований прямой и ободочной кишок. СПб.: СПбМАПО, 2005. 163 с.
23. Strategies to identify the Lynch syndrome among patients with colorectal cancer: a cost-effectiveness analysis / U. Ladabaum, G. Wang, J. Terdiman [et al.] // Ann. Intern. Med. 2011. Vol. 155, № 2. P. 69–79.
24. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: diagnostic strategies and their implications / P. A. Bonis, T.A. Trikalinos, M. Chung [et al.] // Evid. Rep. Technol. Assess. 2007. Vol. 150. P. 1–180.
25. Phelps R.A., Broadbent T. J., Stafforini D. M., Jones D.A. New perspectives on APC control of cell fate and proliferation in colorectal cancer // Cell. Cycle. 2009. Vol. 8, № 16. P. 2549–2556.
26. Grady W. M. Context is everything for dependence receptors in colorectal cancer // PNAS. 2013. Vol. 110. P. 2697–2698.
27. Онкопроктология: учеб. пособие // Ю. В. Думанский, А. В. Борота, В. Х. Башеев [и др.]. Донецк, 2008. 88 с.
28. A targeted constitutive mutation in the APC tumor suppressor gene underlies mammary but not intestinal tumorigenesis / C. Gaspar, P. Franken, L. Molenaar [et al.] // PLoS. Genet. 2009. Vol. 5, № 7.
29. Яхонтова О. К., Рутгайзер Я. М., Валенкевич Л. Н. Хронические болезни кишечника. СПб, 2002. 320 с.
30. Шемеровский К. А. Запор — фактор риска колоректального рака // Клин. мед. 2005. № 12. С. 60–64.
31. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. М.: ГэотарМедиа, 2001. 528 с.
32. Александров В. Б. Колоректальный рак: рук-во по гастроэнтерологии / под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта. М., 2010. С. 418–432.
33. Шульпекова Ю. О. Скрининг колоректального рака // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2002. Т. 12, № 4. С. 64–68.
34. Evidence-based Guidelines for Precision Risk Stratification-Based Screening (PRSBS) for Colorectal Cancer: Lessons learned from the US Armed Forces: Consensus and Future Directions / I. Avital, R. C. Langan, T.A. Summers [et al.] // J. Cancer. 2013. Vol. 4, № 3. P. 172–192.
35. Bandi P., Cokkinides V., Smith R.A., Jemal A. Trends in colorectal cancer screening with home-based fecal occult blood tests in adults ages 50 to 64 years, 2000–2008 // Cancer. 2012. Vol. 118, № 20. P. 5092–5099.
36. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies / D. K. Rex, C. S. Cutler, G. T. Lemmel [et al.] // Gastroenterol. 1997. Vol. 112. P. 24–28.
37. Endoscopic mucosectomy in early colorectal cancer treatment / K. Zinkiewicz [et al.] // Dis. Colon. Rectum. 2004. Vol. 47. P. 1115.
38. How Good is Endoscopic Ultrasound in Differentiating Various T Stages of Rectal Cancer? Meta-Analysis and Systematic Review / S. R. Puli, M. L. Bechtold, J. B. K. Reddy [et al.] // Annals of Surgical Oncology. 2009. Vol. 16, № 2. P. 254–265.
39. Haji A., Ryan S., Bjarnason I., Papagrigoriadis S. High-frequency mini-probe ultrasound as a useful adjunct in the management of patients with malignant colorectal polyps // Colorectal. Disease. 2013. Vol. 15, № 3. P. 304–308.
40. Virtual colonoscopy vs conventional colonoscopy in patients at high risk of colorectal cancer — a prospective trial of 150 patients / T. J. White, G. R. Avery, N. Kennan [et al.] // Corectal. Disease. 2009. Vol. 11, № 2. P. 138–145.
41. American College of Gastroenterology Guidelines for Colorectal Cancer Screening 2008 / D. K. Rex, D.A. Johnson, J. C. Anderson [et al.] // Am. J. Gastroenterol. 2009. Vol. 104. P. 739–750.

Translit

1. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer: a personalized approach to clinical decision making / H. J. Schmoll, E. Van Cutsem, A. Stein [et al.] // Annals of Oncology. 2012. Vol. 23. P. 2479–2516.
2. Cimmerman Ja. S. Kolorektal»nyj rak: sovremennoe sostojanie problemy // Ros. zhurn. gastrojenterol. gepatol. koloproktol. 2012. № 4. S. 5–16.
3. Global cancer statistics / A. Jemal, F. Bray, M. M. Center [et al.] // CA Cancer J. Clin. 2011. Vol. 61. P. 69–90.
4. Parfenov A. I. Na puti k snizheniju rasprostranennosti kolorektal»nogo raka v Moskve: ot pilotnogo issledovanija k skriningu // Jeksperimental»naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2011. № 3. S. 3–5.
5. Rukovodstvo po gastrojenterologii / pod red. F. I. Komarova, S. I. Rapoporta. M.: MIA, 2010. 864 s.
6. Disbioz kishechnika: ruk-vo po diagnostike i lecheniju / pod red. E. I. Tkachenko, A. N. Suvorova. SPb.: InformMed, 2009. 276 s.
7. Osadchuk M. A., Kozlova I. V. Bolezni tonkoj i tolstoj kishki. Saratov: Izd-vo Sarat. med. in-ta, 1998. 192 s.
8. Rivkin V. L., Kapuller L. L., Belousova E. A. Koloproktologija: ruk-vo dlja vrachej. M.: GJeOTAR-Media, 2011. 368 s.
9. Histopathological diagnosis and differential diagnosis of colorectal serrated polyps: findings of a consensus conference of the working group «gastroenterological pathology of the German Society of Pathology» / G. B. Baretton, F. Autschbach, S. Baldus [et al.] // Pathologe. 2011. Vol. 32, № 1. P. 76–82.
10. Adolph V. R., Bernabe K. Polyps in Children // Clin. Colon. Rectal. Surg. 2008. Vol. 21, № 4. P. 280–285.
11. Zabolevaemost» i pervichnaja mnozhestvennost» raka obodochnoj kishki / N. Ju. Zalit, V. V. Prorokov, V. S. Anan»ev [i dr.] // Klin. med. 2006. № 2. S. 15–19.
12. Aleksandrov V. B. Rak prjamoj kishki. M.: Vuz. kniga, 2006. 208 s.
13. Osnovy sovremennoj klinicheskoj onkologii / pod red. T. A. Kunicinoj, A. N. Tahtamysha. Saratov: Slovo, 1995. 176 s.
14. Jasperson K. W., Tuohy T. M., Neklason D. W., Burt R. W. Hereditary and Familial Colon. Cancer // Gastroenterol. 2010. Vol. 138, № 6. P. 2044–2058.
15. Gatalica Z., Torlakovic E. Pathology of the hereditary colorectal carcinoma // Fam. Cancer. 2008. Vol. 7, № 1. P. 15–26.
16. Aust D. E., Baretton G. B. Serrated polyps of the colon and rectum (hyperplastic polyps, sessile serrated adenomas, traditional serrated adenomas, and mixed polyps): proposal for diagnostic criteria // Virchows Archiv. 2010. Vol. 457, № 3. P. 291–297.
17. Brosens L. A., Langeveld D., van Hattem W. A. Juvenile polyposis syndrome // World J. Gastroenterol. 2011. Vol. 17, № 44. R. 4839–4844.
18. Latchford A. R., Neale K., Phillips R. K., Clark S. K. Juvenile polyposis syndrome: a study of genotype, phenotype, and

long-term outcome // Dis. Colon. Rectum. 2012. Vol. 55, № 10. R. 1038–1043.
19. Krjuk M.A., Kolkina V.Ja., Kabanec N.S. Redkie zabolevanija tolstoj kishki // Novosti mediciny i farmacii: Gastrojenterologija. M., 2011.
20. Valiev A.A. Kliniko-immunomorfologicheskie aspekty diagnostiki i prognozirovanija rezul»tatov hirurgicheskogo lechenija bol»nyh kolorektal»nym rakom // Prakticheskaja medicina. 2004. № 4. S. 45–46.
21. Egorenkov V.V., Moiseenko F.V. Skrining raka tolstoj kishki // Prakticheskaja onkologija. 2010. T. 11, № 2. S. 81–87.
22. Min»ko B. A., Pruchanskij V.S., Kushnerov A.I., Kostennikov N.A. Kompleksnaja luchevaja diagnostika novoobrazovanij prjamoj i obodochnoj kishok. SPb.: SPbMAPO, 2005. 163 s.
23. Strategies to identify the Lynch syndrome among patients with colorectal cancer: a cost-effectiveness analysis / U. Ladabaum, G. Wang, J. Terdiman [et al.] // Ann. Intern. Med. 2011. Vol. 155, № 2. R. 69–79.
24. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: diagnostic strategies and their implications / P. A. Bonis, T.A. Trikalinos, M. Chung [et al.] // Evid. Rep. Technol. Assess. 2007. Vol. 150. P. 1–180.
25. Phelps R.A., Broadbent T.J., Stafforini D.M., Jones D.A. New perspectives on APC control of cell fate and proliferation in colorectal cancer // Cell. Cycle. 2009. Vol. 8, № 16. P. 2549–2556.
26. Grady W.M. Context is everything for dependence receptors in colorectal cancer // PNAS. 2013. Vol. 110. P. 2697–2698.
27. Onkoproktologija: ucheb. posobie // Ju.V. Dumanskij, A.V. Borota, V.H. Basheev [i dr.]. Doneck, 2008. 88 s.
28. A targeted constitutive mutation in the APC tumor suppressor gene underlies mammary but not intestinal tumorigenesis / C. Gaspar, P. Franken, L. Molenaar [et al.] // PLoS. Genet. 2009. Vol. 5, № 7.
29. Jahontova O.K., Rutgajzer Ja.M., Valenkevich L.N. Hronicheskie bolezni kishechnika. SPb, 2002. 320 s.
30. Shemerovskij K.A. Zapor — faktor riska kolorektal»nogo raka // Klin. med. 2005. № 12. S. 60–64.
31. Adler G. Bolezn» Krona i jazvennyj kolit. M.: Gjeotar-Media, 2001. 528 s.
32. Aleksandrov V.B. Kolorektal»nyj rak: ruk-vo po gastrojenterologii / pod red. F.I. Komarova, S. I. Rapoporta. M., 2010. S. 418–432.
33. Shul»pekova Ju.O. Skrining kolorektal»nogo raka // Ros. zhurn. gastrojenterol. gepatol. koloproktol. 2002. T. 12, № 4. S. 64–68.
34. Evidence-based Guidelines for Precision Risk Stratification-Based Screening (PRSBS) for Colorectal Cancer: Lessons learned from the US Armed Forces: Consensus and Future Directions / I. Avital, R.C. Langan, T.A. Summers [et al.] // J. Cancer. 2013. Vol. 4, № 3. R. 172–192.
35. Bandi P., Cokkinides V., Smith R.A., Jemal A. Trends in colorectal cancer screening with home-based fecal occult blood tests in adults ages 50 to 64 years, 2000–2008 // Cancer. 2012. Vol. 118, № 20. R. 5092–5099.
36. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies / D.K. Rex, C.S. Cutler, G.T. Lemmel [et al.] // Gastroenterol. 1997. Vol. 112. R. 24–28.
37. Endoscopic mucosectomy in early colorectal cancer treatment / K. Zinkiewicz [et al.] // Dis. Colon. Rectum. 2004. Vol. 47. P. 1115.
38. How Good is Endoscopic Ultrasound in Differentiating Various T Stages of Rectal Cancer? Meta-Analysis and Systematic Review / S. R. Puli, M.L. Bechtold, J.B. K. Reddy [et al.] // Annals of Surgical Oncology. 2009. Vol. 16, № 2. R. 254–265.
39. Haji A., Ryan S., Bjarnason I., Papagrigoriadis S. High-frequency mini-probe ultrasound as a useful adjunct in the management of patients with malignant colorectal polyps // Colorectal. Disease. 2013. Vol. 15, № 3. R. 304–308.
40. Virtual colonoscopy vs conventional colonoscopy in patients at high risk of colorectal cancer — a prospective trial of 150 patients / T.J. White, G.R. Avery, N. Kennan [et al.] // Corectal. Disease. 2009. Vol. 11, № 2. R. 138–145.
41. American College of Gastroenterology Guidelines for Colorectal Cancer Screening 2008 / D.K. Rex, D.A. Johnson, J.C. Anderson [et al.] // Am.J. Gastroenterol. 2009. Vol. 104. P. 739–750.

УДК 612.015.11:616.37–002 Оригинальная статья

ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ГЛУТАТИОНОВОЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Н.И. Меринова — *ГБОУ ВПО Иркутский ГМУ Минздрава России, аспирант кафедры факультетской терапии;* ***Н.М. Козлова*** *— ГБОУ ВПО Иркутский ГМУ Минздрава России, заведующая кафедрой факультетской терапии, доктор медицинских наук;* ***Л.С. Колесниченко*** *— ГБОУ ВПО Иркутский ГМУ Минздрава России, заведующая кафедрой химии и биохимии, профессор, доктор медицинских наук;* ***А.И. Суслова —*** *ГБОУ ВПО Иркутский ГМУ Минздрава России, доцент кафедры химии и биохимии, кандидат медицинских наук;* ***З.А. Леонова —*** *ГБОУ ВПО Иркутский ГМУ Минздрава России, ассистент кафедры химии и биохимии, кандидат биохимических наук.*

LIPID PEROXIDATION AND GLUTATHIONE ANTIOXIDANT PROTECTION IN PATIENTS WITH AN EXACERBATION OF CHRONIC PANCREATITIS

N.I. Merinova — *Irkutsk State Medical University, Department of Faculty Therapy, Post-graduate;* ***N.M. Kozlova —*** *Irkutsk State Medical University, Head of Department of Faculty Therapy, Doctor of Medical Science;* ***L.S. Kolesnichenko —*** *Irkutsk State Medical University, Head of Department of Chemistry and Biochemistry, Professor, Doctor of Medical Science;* ***A.I. Suslova —*** *Irkutsk State Medical University, Department of Chemistry and Biochemistry, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;* ***Z.A. Leonova*** *— Irkutsk State Medical University, Department of Chemistry and Biochemistry, Assistant Professor, Candidate of Biochemical Science.*

Дата поступления — 26.03.2013 г. Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Меринова Н.И., Козлова Н.М., Колесниченко Л.С., Суслова А.И., Леонова З.А. **Показатели перекисного окисления липидов и глутатионовой антиоксидантной защиты у больных с обострением хронического панкреатита // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 259–262.**

Цель: определение уровня малонового диальдегида, как показателя перекисного окисления, и изучение системы глутатиона у больных с обострением хронического панкреатита. *Материал и методы*. Обследованы 80 больных с обострением хронического панкреатита и 23 человека контрольной группы. Определяли уровень малонового диальдегида (МДА) в плазме, концентрацию восстановленного глутатиона (GSH) и активность ферментов глутатиона: глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР), глутатионтрансферазы (ГТ) в плазме и в эритроцитах крови. *Результаты.* При обострении хронического панкреатита определено повышение в плазме крови уровня МДА, концентрации GSH, активности ГТ. В эритроцитах крови выявлено снижение концен-

трации GSH, активности ГПО. *Заключение.* При обострении хронического панкреатита активируются процессы перекисного окисления липидов и снижается глутатионовая антиоксидантная защита.

Ключевые слова: хронический панкреатит, глутатион, малоновый диальдегид.

Merinova N.I., Kozlova N.M., Kolesnichenko L.S., Suslova A.I., Leonova Z.A. **Lipid peroxidation and glutathione antioxidant protection in patients with an exacerbation of chronic pancreatitis // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 259–262.**

Aim: to assess the levels of lipid peroxidation (LPO) products of malondialdehyde (MDA) and glutathione system in patients with the exacerbation of chronic pancreatitis (CP). *Material and Methods:* 80 patients with exacerbation of CP and 23 controls have been investigated. The level of reduced glutathione (GSH) and activity of enzymes of glutathione reductase (GR), glutathione transferase (GT), glutathione peroxidase (GP) have been determined in plasma and erythrocytes, while the MDA has been studied in plasma. *Results:* The MDA levels in plasma were higher in CP patients as against the values of the controls. The MDA level correlated positively with intensity of pain. Increased GSH concentration and activity of GT were revealed in plasma. In the erythrocytes reduction in GP activity and GSH concentration were determined. *Conclusion:* In the exacerbation of chronic pancreatitis lipid peroxidation and reduced antioxidant protection have been activated.

Key words: chronic pancreatitis, glutathione, malondialdehyde.

Введение. Хронический панкреатит (ХП) — полиэтиологическое заболевание, характеризующееся прогрессирующим течением с развитием нарастающей гибели и атрофии паренхимы и фиброза стромы. Патогенез заболевания во многом остается неясным, вследствие чего лечение недостаточно эффективно.

Одним из факторов в формировании метаболических нарушений при хроническом панкреатите является развитие окислительного стресса [1]. Окислительный стресс характеризуется дисбалансом между интенсивной продукцией свободных радикалов и депрессией антиоксидантных систем клетки. Накопление в клетках свободных радикалов может приводить к окислительной модификации молекул, повреждениям клеточных структур и в итоге к клеточной гибели. В этих условиях важным звеном в процессах инактивации свободных радикалов является система глутатиона, являющаяся одной из мощных антиоксидантных систем, представленная восстановленным глутатионом и глутатионзависимыми ферментами — глутатионпероксидазой, глутатионредуктазой, глутатионтрансферазой [2, 3].

Состояние антирадикальной защиты при хроническом панкреатите изучено недостаточно, имеющиеся данные противоречивы. Комплексного исследования системы глутатиона раздельно в плазме и в эритроцитах крови совместно с определением маркеров перекисного окисления липидов не проводилось, но является необходимым, так как истощение GSH и ферментов его метаболизма в эритроцитах крови в условиях перекисного окисления липидов свидетельствует о депрессии антиоксидантной защиты, а освобождение GSH и ферментов его метаболизма в плазму крови может свидетельствовать о гибели или апоптозе клеток поджелудочной железы [2].

Цель: комплексное определение сдвигов в системе глутатиона раздельно в эритроцитах и в плазме крови с одновременным определением маркера перекисного окисления липидов (МДА) при обострении хронического панкреатита.

Материал и методы. Было обследовано 80 больных с хроническим панкреатитом в фазе обострения (общая группа). В зависимости от интенсивности болевого синдрома по десятибалльной аналоговой шкале, предложенной Bonica J.J. (1990) [4], выделено 2 группы: группа 1 — со слабой и умеренной болью от 2 до 5 баллов (n=50), группа 2 — с интенсивной болью от 6 до 10 баллов (n=30). Группу клинического сравнения (ГКС) составили 23 практически здоровых человека, не имевших поражения поджелудочной железы, без признаков обострения хронических заболеваний с близким распределением по полу и возрасту. Медиана возраста — 50 (38-55) лет. Длительность заболевания у всех больных была свыше двух лет. Диагностика хронического панкреатита проводилась в соответствии с рекомендациями, изложенными в «Стандартах (протоколах) диагностики и лечения болезней органов пищеварения», утвержденных приказом Министерства здравоохранения РФ от 17.04.1998 г. № 125, пересмотренных и дополненных в 2002 г. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.

Исследовалась система глутатиона и уровень МДА, как конечный продукт перекисного окисления липидов, у больных с обострением хронического панкреатита. В лизатах эритроцитов и в плазме крови определяли восстановленный глутатион (GSH) по методу Anderson M.E. (1989). Активность ферментов глутатионтрансферазы (ГТ) определяли по методу Habig N.H. et al. (1974), глутатионредуктазы (ГР) — по методу Racker E. (1955), глутатионпероксидазы (ГПО) — по методу Stults F.H. et al. (1977). Активность всех ферментов пересчитывали на концентрацию белка в пробе. Определение МДА в плазме исследовалось по методу Stocks J. et. al. (1974).

Статистическую обработку проводили на персональном компьютере с использованием пакета программ Microsoft Excel и Statistica for Windows^{xp} (версия 8, 2007 г.). Проверка характера распределения значений в выборке проводилась с помощью теста Shapiro — Wilk»s. Так как распределение признаков не подчинялось закону нормального распределения, использовались непараметрические методы статистического анализа. Данные представлены как Me [0,25; 0,75], где Me — медиана вариационных рядов, 0,25; 0,75%. — верхний и нижний квартили. Достоверность различий определяли по u-критерию Манна — Уитни. Изучение статистических связей между показателями выборки проводили с помощью корреляционного анализа. Направление корреляционной связи оценивали по знаку коэффициента Спирмена (rs). Показатели считали значимыми при $p<0.05$.

Результаты. Болевой синдром являлся ведущим клиническим симптомом обострения ХП. У всех исследуемых больных обострение ХП характеризовалось усилением болевого синдрома в верхней половине живота и в левом подреберье различной интенсивности, диспепсическими расстройствами.

Ответственный автор — Меринова Надежда Иннокентьевна
Адрес: 664058, г. Иркутск, м-н Первомайский, 60, кв. 18,
Тел.: 89501129944;
E-mail: nadezda.ova@mail.ru

Таблица 1

Система глутатиона и уровень МДА в плазме крови у больных с хроническим панкреатитом в фазе обострения (медиана, нижний и верхний квартиль)

№	Группы	n	GSH	ГТ	ГПО	ГР	МДА
1	ГКС	23	12 [12–18]	0,29 [0,24–0,33]	2,8 [2,4–3,1]	0,29 [0,26–0,3]	11,6 [3,9–21,3]
2	Общая группа	80	21 [12–35]	0,36 [0,26–0,45]	2,6 [1,2–4,5]	0,3 [0,2–0,43]	25,1 [18,4–52,2]
	% — общая группа и ГКС		+75	+24			+117
	p — общая группа и ГКС		0,001	0,02	0,4	0,5	0,001
3	Группа 1	50	18 [12–29]	0,34 [0,25–0,4]	2,5 [1,9–4,5]	0,2 [0,23–0,38]	21 [15–27]
	% — группа 1 и ГКС		+50				+81
	p — группа 1 и ГКС		0,03	0,06	0,2	0,2	0,001
4	Группа 2	30	29 [18–35]	0,39 [0,30–0,44]	1,9 [1,2–3,3]	0,38 [0,19–0,43]	45 [33–64]
	% — группа 2 и ГКС		+141	+34	–32		+287
	p — группа 2 и ГКС		0,001	0,001	0,003	0,09	0,001
	% — группа 2 и группа 1		+61		–24		+114
	p — группа 2 и группа 1		0,004	0,09	0,01	0,2	0,003

Примечание: GSH — глутатион (мкмоль/л); ГТ — глутатионтрансфераза (нмоль/мин на 1 мг белка); ГПО — глутатионпероксидаза (нмоль/мин на 1 мг белка); ГР — глутатионредуктаза (нмоль/мин на 1 мг белка), МДА — малоновый диальдегид (нмоль/л).

Таблица 2

Система глутатиона в эритроцитах крови у больных с хроническим панкреатитом в фазе обострения (медиана, нижний и верхний квартиль)

№	Группы	n	GSH	ГТ	ГПО	ГР
1	ГКС	23	1,58 [1,31–1,62]	5, 9 [4,62–6,27)	16,4 [13,5–20,2]	2,15 [2,88–3,38]
2	Общая группа	80	1,25 [1,03–1,55]	5.17 [4,3–7,3]	12,2 [6–17,2]	2,36 [1,5–3,27]
	% — общая группа и ГКС		–21		–26	
	p — общая группа и ГКС		0,001	0,5	0,002	0,07
3	Группа 1	50	1,23 [1,01–1,49]	5,3 [4,4–6,4]	13,1 [7,2–18,3]	2,4 [1,9–3,2]
	% — группа 1 и ГК		–22		–20	
	p — группа 1 и ГКС		0,001		0,004	0,08
4	Группа 2	30	1,28 [0,99–1,55]	5,2 [4,3–7,4]	10,2 [4,3–16,5]	1,9 [1,5–3,7]
	% — группа 2 и ГКС		–19		0,003	0,8
	p — группа 2 и ГКС		0,01		–38	

Примечание: GSH — глутатион (мкмоль/л); ГТ — глутатионтрансфераза (нмоль/мин на 1 мг белка); ГПО — глутатионпероксидаза (нмоль/мин на 1 мг белка); ГР — глутатионредуктаза (нмоль/мин на 1 мг белка).

Интенсивность болевого синдрома в общей группе составила 4,5 (3-7) балла, в 1 группе — 4 (3-4) балла, во 2 группе — 7,5 (6-8) балла.

В плазме крови (табл. 1) при обострении ХП в общей группе в сравнении с ГКС выявлено повышение уровня МДА на 117% (p<0,001). В группе с интенсивным болевым синдромом отмечено повышение уровня МДА на 287% (p<0,001) в сравнении с ГКС, в то время как при интенсивности боли от 2 до 5 баллов уровень МДА повышен на 81% (p<0,001). Уровень МДА в группе 2 выше на 114% (p<0,003) в сравнении с группой 1.

При исследовании системы глутатиона в плазме крови при обострении хронического панкреатита в общей группе в сравнении с ГКС определено повышение концентрации GSH на 75% (p<0,001), повышение активности ГТ на 24% (p<0,02), активности ГПО и ГР были стабильны. В группе 1 в сравнении с ГКС концентрация GSH повышена на 50% (p<0,03), активности ГТ, ГПО, ГР стабильны, в группе 2 отмечено повышение концентрации GSH на 141% (p<0,001) и активности ГТ на 34% (p<0,001), снижение активности ГПО на 32% (p<0,001). В зависимости от интенсивности болевого синдрома концентрация GSH в плазме значимо выше в группе с выраженным болевым синдромом на 61% (p<0,004) в сравнении с группой с интенсивностью боли от 2–5 баллов.

При исследовании системы глутатиона в эритроцитах (табл. 2) выявлено в общей группе в сравнении

с ГКС снижение концентрации GSH на 21% (p<0,001) и активности ГПО на 26% (p<0,002). Активности ГТ, ГР в ЭР не отличались от таковых в ГКС. Определено в группе 1 снижение концентрации GSH на 22% (p<0,001), активности ГПО на 20% (p<0,004), в группе 2 — снижение концентрации GSH на 19% (p<0,01), активности ГПО на 38% (p<0,003). Однако значимых различий между показателями групп 1 и 2 не было получено.

При проведении корреляционного анализа наиболее значимые связи получены между интенсивностью болевого синдрома и уровнем МДА (rs=0,6, p<0,02), интенсивностью болевого синдрома и концентрацией GSH плазмы (rs=0,4, p<0,001), уровнем МДА и GSH плазмы (rs=0,5, p<0,04), активностью ГПО плазмы и ГПО эритроцитов (rs=0,4, p<0,001).

Обсуждение. Накопление в клетках свободных радикалов ответственно за развитие воспалительного процесса с последующим жировым перерождением и в итоге — клеточной гибели [5]. Маркером ПОЛ является МДА, поэтому его повышение может свидетельствовать об обострении ХП [5].

Повышение концентрации GSH и активности ГТ в плазме при обострении хронического панкреатита связано с выходом их из клетки, обусловленным повреждением клеток поджелудочной железы или повышением проницаемости сосудов. Повышение уровня МДА прямо коррелирует с повышением концентрации GSH в плазме, что, возможно, связано не только с интенсивностью воспаления в ткани поджелудочной железы, но и с усилением апоптоза панкреатоцитов, которому в последние годы придается существенное значение в патогенезе хронического панкреатита. При апоптозе GSH резко освобождается из клеток с участием белка множественной лекарственной резистентности (MRP1) и плазматической мембраны [2]. Интенсивность болевого синдрома коррелирует с уровнем МДА и концентрацией GSH плазмы и, следовательно, с выраженностью воспалительного процесса. Таким образом, определение концентрации GSH в плазме может быть использовано как дополнительный критерий обострения ХП.

При исследовании системы глутатиона в эритроцитах выявлено снижение концентрации GSH. Дефицит этого SH-содержащего трипептида в эритроцитах может свидетельствовать о напряжении антиоксидантной защиты, выступая в качестве наиболее раннего показателя усиления окислительных процессов в клетках, и может способствовать прогрессированию заболевания. Отмечено снижение ГПО в ЭР, что, возможно, связано с дефицитом селена, который в последнее время считается важным аспектом развития панкреатита на фоне нарушения утилизации и абсорбции из-за дефицита пищеварительных ферментов при ХП и соблюдения пациентами диетических рекомендаций, в которых ограничены продукты, богатые селеном [6, 7]. При обострении ХП с выраженным болевым синдромом интенсивность ПОЛ выше, что сопровождается одновременным снижением ГПО в плазме и в ЭР, вероятно связанным с репрессией синтеза фермента продуктами ПОЛ. Для предотвращения деструктивных реакций окисления нормального функционирования ГТ недостаточно, так как ГПО в отличие от ГТ является основным ферментом, катаболизирующим перекись водорода [2], что является прогностически неблагоприятным фактором развития окислительного стресса.

Заключение. В плазме крови у больных с обострением ХП выявлено повышение концентрации GSH, активности ГТ, что обусловлено повреждением клеток ткани поджелудочной железы и нарушением проницаемости сосудов.

При обострении ХП установлено повышение уровня МДА в плазме и снижение концентрации GSH в ЭР, активности ГПО в ЭР, что свидетельствует об активации процессов ПОЛ и снижении антирадикальной защиты.

Определение в плазме концентрации GSH и уровня МДА может быть использовано как дополнительный критерий обострения ХП.

Болевой синдром является важным клиническим симптомом для оценки интенсивности ПОЛ и выраженности воспалительной реакции при обострении ХП.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках научно-исследовательской программы кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО Иркутский ГМУ Минздрава России. Данная научная работа не участвует в грантовых исследованиях и не выполняется по государственному контракту.

Библиографический список

1. Varlaan M., Roelofs M.J. Assessment oxidative stress in chronic pancreatitis patients // World J. Gastroenterol. 2006. Vol. 12, № 25. P. 5705–5710.

2. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона // Биомедицинская химия. 2009. Т. 55, вып 3. С. 255–277.

3. Современные представления об антиоксидантной роли глутатиона и глутатионзависимых ферментов / Е.В. Калинина, Н.Н. Чернов [и др.] // Вестн. Рос. АМН. 2010. № 3. С 46–53.

4. Bonica J.J. The management of Pain. 2nd ed. Philadelphia; London, 1990. Vol. 1. 958 p.

5. Барабой В.А. Перекисное окисление и стресс // В.А. Барабой, И.И. Брехман, В.Г. Голожин [с соавт.]. М.: Наука, 2004. 148 с.

6. Барабой В.А., Шестакова Е.Н. Селен в питании человека // Укр. биохим. журн. 2004. Т. 76, № 1. С. 23–31.

7. Фадеенко Г.Д., Дубров К.Ю. Селенсодержащие препараты в лечении больных хроническим панкреатитом // Частная гастроэнтерология. 2010. № 5 (55). С. 69–74.

Translit

1. Varlaan M., Roelofs M.J. Assessment oxidative stress in chronic pancreatitis patients // World J. Gastroenterol. 2006. Vol. 12, № 25. P. 5705–5710.

2. Kulinskij V.I., Kolesnichenko L.S. Sistema glutationa // Biomedicinskaja himija. 2009. T. 55, vyp 3. S. 255–277.

3. Sovremennye predstavlenija ob antioksidantnoj roli glutationa i glutationzavisimyh fermentov / E.V. Kalinina, N.N. Chernov [i dr.] // Vestn. Ros. AMN. 2010. № 3. C 46–53.

4. Bonica J.J. The management of Pain. 2nd ed. Philadelphia; London, 1990. Vol. 1. 958 p.

5. Baraboj V.A. Perekisnoe okislenie i stress // V.A. Baraboj, I.I. Brehman, V.G. Golozhin [s soavt.]. M.: Nauka, 2004. 148 s.

6. Baraboj V.A., Shestakova E.N. Selen v pitanii cheloveka // Ukr. biohim. zhurn. 2004. T. 76, № 1. S. 23–31.

7. Fadeenko G.D., Dubrov K.Ju. Selensoderzhashhie preparaty v lechenii bol»nyh hronicheskim pankreatitom // Chastnaja gastrojenterologija. 2010. № 5 (55). S. 69–74.

УДК 614.253:616.1–08 (045) Оригинальная статья

ВЛИЯНИЕ ЛИЧНОСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЛЕЧАЩЕГО ВРАЧА НА ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ПАЦИЕНТОВ К ДЛИТЕЛЬНОМУ ЛЕЧЕНИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Е.В. Строкова *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета;* ***Е.А. Наумова*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, доктор медицинских наук;* ***Ю.Г. Шварц*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета, профессор, доктор медицинских наук;* ***О.Н. Семенова*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, аспирант кафедры факультетской терапии лечебного факультета.*

PHYSICIAN PERSONAL CHARACTERISTICS INFLUENCING LONG-TERM TREATMENT OF PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

E.V. Strokova *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Faculty Therapy of Medical Faculty; Assistant;* ***E.A. Naumova*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Faculty Therapy of Medical Faculty; Professor, Doctor of Medical Science;* ***Y.G. Schwartz*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Faculty Therapy of Medical Faculty, Professor, Doctor of Medical Science;* ***O.N. Semenova*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Faculty Therapy of Medical Faculty, Post-graduate.*

Дата поступления — 10.02. 2013 г. Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Строкова Е.В., Наумова Е.А., Шварц Ю.Г., Семенова О.Н. **Влияние личностных особенностей лечащего врача на приверженность пациентов к длительному лечению сердечно-сосудистых заболеваний // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 263–269.**

Цель: выявить особенности личности лечащего врача, влияющие на приверженность к длительному лечению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Материал и методы.* Практикующим врачам — терапевтам и кардиологам предлагалось заполнить ряд опросников для определения типа темперамента, наличия и выраженности синдрома эмоционального выгорания и способности к эмпатии. Затем для каждого врача набиралась группа пациентов, с которыми осуществлялся телефонный контакт через год после их выписки из стационара. В ходе телефонного разговора пациентов спрашивали о продолжении ими терапии, назначенной в стационаре, о регулярности приема препаратов, о частоте пропусков и об оценке пациентом своего лечащего врача. *Результаты.* Пригодными для интерпретации оказались 35 анкет врачей. Связаться через год после выписки из стационара удалось со 147 пациентами, из которых полностью прекратили лечение рекомендованными препаратами 18,4% (27) пациентов. Положительная оценка пациентом своего врача ассоциировалась с продолжением терапии рекомендованными препаратами и регулярным их приемом (p=0,03). Пациенты оценивали лечащего врача положительно чаще в случае низкого уровня эмоционального истощения, высокого уровня деперсонализации (цинизма) и редукции личностных достижений (ощущение профессиональной неэффективности) у врача. *Заключение.* Оценка пациентом своего лечащего врача достоверно и значимо влияет как на приверженность к длительному лечению, так и на его регулярность.

Ключевые слова: эмоциональное выгорание, эмпатия, приверженность, сердечно-сосудистые заболевания.

Strokova E.V., Naumova E.A., Schwartz Y.G., Semenova O.N. **Physician personal characteristics influencing long-term treatment of patients with cardiovascular diseases // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 263–269.**

The main purpose of the article is to identify the peculiarities of a doctor personality, affecting long-term therapy in patients with cardiovascular diseases. *Materials and methods*: To determine the type of temperament, the presence and intensity of the syndrome of emotional burnout and capacity for empathy therapists and cardiologists were asked to fill in a number of questionnaires. Each doctor had a group of patients contacting by telephone for a year after the discharge from the hospital. During the telephone contact, the patients were asked about the continuation of their therapy recommended in the hospital, the regularity of therapy, the frequency of absence, and the assessment of a physician by the patients. *Results:* 35 questionnaires were suitable for interpretation. Through one year after the discharge from the hospital it was able to contact with 147 patients, 18.4% (27) of patients completely stopped the treatment by recommended drugs. Positive assessment of physicians was associated with the continuation of the therapy by recommended drugs and regularity of drug taking (p=0,03). Patients assessed physicians positively more often in cases of low level of emotional state, high level of depersonalization (cynicism) and the reduction of personal accomplishment (feeling of professional inefficiency) in a doctor. *Conclusion*: Assessment of physicians by patients is reliably and significantly influenced by continuation of long-term therapy and regularity of drug taking.

Key words: emotional burnout, empathy, adherence to treatment, cardiovascular diseases.

Введение. Проблема невыполнения врачебных рекомендаций по-прежнему остается актуальной для врачей, психологов и социологов. Их общие усилия, направленные на то, чтобы объяснить причины несоблюдения рекомендаций врачей и улучшить положение вещей, в целом неэффективны. Хотя успешные вмешательства в принципе существуют, однако более половины вмешательств терпит неудачу [1]. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в разработке вмешательств, призванных увеличить степень выполнения врачебных рекомендаций, приверженность пациентов к длительному лечению остается приблизительно на одном и том же уровне за последние десятилетия [1, 2].

Экспертами ВОЗ в 2003 г. [2] выделены факторы, влияющие на выполнение медицинских рекомендаций: социально-экономические; связанные с медицинским персоналом и системой здравоохранения; связанные с проводимой терапией; связанные с пациентом; связанные с состоянием пациента в данный момент. К факторам, связанным с медицинским персоналом и системой здравоохранения, отнесены степень развития медицинской системы в целом; степень развития системы распределения медицин-

Ответственный автор — Наумова Елизавета Александровна
Адрес: 410600, г. Саратов, ул. Мичурина, 62/64, кв. 98.
Тел. 89272777606
E-mail: Naumova-L@yandex.ru

ских услуг; образование медицинского персонала (в частности его представление о проблеме приверженности пациентов к терапии); система образования пациентов и их длительного наблюдения; время, отводимое на консультацию пациента.

Непременным условием эффективного сотрудничества лечащего врача и пациента по данным зарубежной и отечественной литературы априори считаются развитые эмпатические способности врача, позволяющие понять проблемы пациента, поддержать его, создать доверительную, психологически комфортную для пациента обстановку [3]. Существенное влияние на приверженность пациентов к лечению оказывает и наличие синдрома профессионального (эмоционального) выгорания медицинских работников [4]. Согласно современным данным, под «психическим выгоранием» (синдром эмоционального выгорания — СЭВ) понимается состояние физического, эмоционального и умственного истощения в профессиях социальной сферы. Этот синдром включает три основные составляющие: эмоциональную истощенность, деперсонализацию (цинизм) и редукцию профессиональных достижений [4]. Под эмоциональным истощением понимается чувство эмоциональной опустошенности и усталости, вызванное собственной работой. Деперсонализация предполагает циничное отношение к труду и объектам своего труда. В частности, в социальной сфере деперсонализация предполагает бесчувственное, негуманное отношение к пациентам, которые воспринимаются не как живые люди, а как набор синдромов или диагнозов. Наконец, редукция профессиональных достижений означает возникновение у работников чувства некомпетентности в своей профессиональной сфере, осознание неуспеха в ней. Влияя практически на все стороны клинической практики и стереотипы работы, СЭВ способствует ненадлежащему отношению к профессиональным обязанностям и ухудшает качество оказания медицинской помощи, что потенциально может отрицательно влиять на степень выполнения врачебных рекомендаций.

Цель исследования: выявить особенности личности лечащего врача — кардиолога / терапевта, влияющие на приверженность к длительному лечению его пациентов.

Материал и методы. В исследование включались врачи — *терапевты и кардиологи* Клинической больницы им. С. Р. Миротворцева г. Саратова, согласившиеся заполнить тесты-опросники (анкета с общедемографическими вопросами (возраст, семейное положение, наличие детей, стаж работы, общая удовлетворенность работой). Предлагалась методика диагностики уровня эмпатических способностей В. В. Бойко [5], опросник выявления эмоционального выгорания MBI (Маслач К., Джексон С.)) [5]. Для определения типа темперамента использовался личностный опросник Г. Айзенка (форма А) [6]. В последующем для каждого врача, согласившегося участвовать в исследовании, набиралась группа пациентов, с которыми осуществлялся телефонный контакт через год после их выписки из стационара. В ходе телефонного разговора пациентов (по специальным формам-опросникам) спрашивали о продолжении ими терапии, назначенной им в стационаре, о регулярности приема препаратов, о частоте пропусков; кроме того, выясняли оценку пациентом своего лечащего врача. Учитывалось, продолжает ли пациент прием каких-либо препаратов, назначенных ему при выписке, или полностью прекратил лечение рекомендованными средствами. Регулярность приема препаратов оценивалась на основании ответа пациента на вопрос: «Регулярно ли Вы принимаете препараты, назначенные Вам в стационаре?» При ответе на вопрос пациент мог выбрать один из трех возможных вариантов: «Да, всегда», «Да иногда», «Нет». При анализе результатов первый ответ пациента, однозначно положительно оценивающий лечение, рассматривался как «правильный» (т.е. положительный), а два других варианта ответа считались «проблемными» (т.е. с негативной оценкой пациента) [7]. Оценка пациентом своего лечащего врача определялась по такому же принципу: абсолютно положительная или негативная. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica 8.0 путем однофакторного анализа и пошаговой логистической регрессии.

Результаты. В исследовании согласились принять участие 40 врачей. Пригодными для интерпретации оказались 35 анкет. Мужчины составили 25,7% (9 человек) выборки, женщины 74,3% (26). Возраст исследуемых колебался от 24 до 78 лет, составив в среднем 36,6 года. 74,3% (25 человек) врачей имеют стаж работы в стационаре более 5 лет. Полностью удовлетворены своей работой 42,9% (15) опрошенных. Общая характеристика врачей, принявших участие в исследовании, представлена в табл. 1.

Таблица 1

Общая характеристика врачей

Признак		Количество врачей из n =35	%
Пол	мужской	9	25,7
	женский	26	74,3
Состоят в браке		20	57,1
Есть дети		18	51,4
Стаж работы более 5 лет		25	71,4
Удовлетворены работой		15	42,9
Сотрудники кафедры СГМУ		19	54,3
Участвуют в клинических исследованиях		11	31,4

Синдром эмоционального выгорания среди врачей — кардиологов и терапевтов.

Все опрошенные показали средний уровень эмоционального выгорания. Однако в синдроме эмоционального выгорания составляющие его симптомы (эмоциональное истощение, деперсонализация, редукция личностных достижений) представлены неодинаково. Низкий уровень эмоционального истощения выявлялся лишь у 11,4% (4), высокий — у 1 респондента, низкий уровень деперсонализации имели 16 (45,7%) врачей, остальные — средний уровень, высокая редукция личностных достижений обнаружена у 40% (14) опрошенных. Средний и высокий уровень эмоционального истощения с тенденцией к достоверности чаще встречался у врачей со стажем работы более 5 лет (p=0,08). У кардиологов с низким эмоциональным истощением реже развит эмоциональный канал эмпатии (p=0,05). Врачи-кардиологи, не идентифицирующие себя в эмпатии (т.е. не способные ощутить себя на месте пациента), чаще имеют средний, чем высокий уровень редукции личностных достижений в рамках синдрома

эмоционального выгорания (p=0,05), а также чаще удовлетворены в целом своей работой (p=0,04). На выраженность эмпатических способностей врачей — кардиологов и терапевтов не оказывают влияния стаж работы, удовлетворенность работой, семейное положение и наличие детей.

Способность к эмпатии врачей — кардиологов и терапевтов.

Высокого уровня эмпатических способностей среди опрошенных врачей выявлено не было. В 37,1% (13) случаев уровень эмпатии был очень низким, у 37,1% (13) человек заниженным и у 25,7% (9) выявлены средние эмпатические способности. В 65,7% (23) у врачей преобладающим оказывался эмоциональный канал эмпатии, т.е. способность сопереживать, соучаствовать, у 25,7% (9 человек) наиболее значимым в структуре эмпатии был рациональный канал (направленность внимания и восприятия на понимание сущности другого человека, его состояния и поведения). Интуитивный канал эмпатии (способность предвидеть поведение партнеров при исходном дефиците информации о нем) оказался ведущим в структуре эмпатии у 14,3% (5) опрошенных. 22,9% (8) врачей активно использовали более одного канала эмпатии.

Типы темперамента врачей.

При исследовании типа темперамента врачей — кардиологов и терапевтов больше всего оказалось меланхолического типа — 34,3% (12), чуть меньше флегматиков — 25,7% (9), холерический тип темперамента определялся в 17,1% (6), а сангвиником оказался лишь 1 человек (2,9%). 20% врачей (7) не удалось отнести ни к одному из типов темперамента. Большая часть опрошенных врачей оказалась интровертами 42,9% (15), экстравертами являлись 17,1% (6) врачей, врачей с низким уровнем нейротизма в данной выборке не оказалось, высокий уровень нейротизма определялся в 20% (7) случаев.

Средний уровень эмпатии достоверно чаще встречался у врачей с холерическим типом темперамента (p=0,01), тогда как очень низкие эмпатические способности характерны для врачей-флегматиков (p=0,007). Наиболее высокие показатели эмпатии из опрошенных были присущи врачам-экстравертам, в то время как интроверты демонстрировали чаще очень низкую и заниженную способность к эмпатии (p=0,009). Уровень нейротизма достоверно не связан с выраженностью эмпатических способностей. Не было получено достоверных связей между выраженностью компонентов эмоционального выгорания и эмпатией на данной выборке врачей.

Связаться через год после выписки из стационара удалось со 147 пациентами, которых лечили 15 врачей из выборки, так что на каждого врача в среднем приходилось по 10 пациентов. Характеристики пациентов, принявших участие в исследовании, представлены в табл. 2.

Таблица 2

Характеристика пациентов, приявших участие в исследовании

		Количество из n=147	%
Пол	Мужской	70	47,6
	Женский	77	52,4
Возраст	Трудоспособный	36	24,5
	Пенсионный	111	75,5
Имеющаяся патология	Артериальная гипертония	146	99,3
	ИБС	131	89,1
	Перенесенный инфаркт миокарда	74	50,3
	ХСН	129	87,8
	Аритмия	53	36
	Остеохондроз	26	17,7
	Сахарный диабет и ожирение	59	40,1
	Заболевания щитовидной железы	32	21,7
	Заболевания легких	16	10,9
	Заболевания ЖКТ	47	31,2
	Заболевания печени	27	18,4
	Заболевания глаз	6	4
	ЛОР-заболевания	2	1,4
	Гинекологические заболевания	2	1,4
	Урологические заболевания	8	5,4
	Заболевания почек	29	19,7
	Заболевания НС	43	29,3
	Другие	68	46,3
Сумма заболеваний	Менее 5	83	56,5
	Более 5	64	43,5

По данным телефонного опроса, через год после выписки из стационара полностью прекратили лечение рекомендованными препаратами 18,4% (27) пациентов. Чаще пациенты самостоятельно или по чьему-либо совету прекращали прием одной или нескольких групп рекомендованных при выписке препаратов. Препараты, назначенные пациентам при выписке и прием которых они прекратили через год, представлены в табл. 3.

Пол, возраст, внешняя конституция врача, его семейное положение, наличие детей, стаж работы по профессии и удовлетворенность своей работой не оказывали влияния на приверженность к длительному лечению его пациентов (табл. 4). Из личностных характеристик лечащего врача, установленных в ходе однофакторного анализа, темперамент врача в целом, уровень нейротизма, экстраверсия или интроверсия врача, как и выраженность отдельных компонентов синдрома эмоционального выгорания, достоверно не повлияли на принятие решения о полном прекращении лечения пациентом. Была обнаружена статистическая тенденция, что чем меньше были выражены эмпатические способности у врача, тем чаще пациенты не прекращали лечение рекомендованными препаратами полностью. Так, в случае очень низких эмпатических способностей врача лечение в течение года продолжали 36% (53) пациента, тогда как при среднем уровне эмпатии врача лечение в течение года продолжали только 15,6% (23), p=0,09.

Из характеристик самого пациента на приверженность к длительному лечению рекомендованными препаратами при однофакторном анализе повлияли с тенденцией к достоверности пол и возраст пациентов: мужчины и лица, не достигшие пенсионного возраста, полностью прекращали прием всех рекомендованных препаратов чаще с тенденцией p=0,09. Статистически достоверно, что пациенты, имеющие меньшее количество сопутствующей патологии, чаще прекращают лечение полностью в течение года после выписки из стационара (p=0,04). Наличие у пациентов перенесенного инфаркта миокарда (p=0,02), симптомов хронической сердечной недостаточности (p=0,02), стенокардии напряжения (p=0,04) и мерцательной аритмии (p=0,04) ассоциировалось с более частым полным прекращением рекомендованного лечения, тогда как нарушение ритма сердца, приведшее к госпитализации, с тенденцией к достоверности p=0,09 снижало вероятность полного отказа от лечения (табл. 5).

При проведении логистического регрессионного анализа в первоначальную модель включались все анализируемые факторы, как со стороны врача, так и пациента. Далее с помощью пошаговой логистической регрессии постепенно исключались из анализа факторы, не оказывающие влияния на изучаемую характеристику (продолжение терапии или регулярность лечения). В результате удалось выявить группу факторов, комбинация которых с достоверностью p=0,004 оказывала влияние на продолжение рекомендованной терапии в течение года (см. табл. 4): наличие инфаркта миокарда в анамнезе у пациента (отношение шансов (ОШ) 0,35 при доверительном интервале (ДИ) 95% 0,13–0,94; p=0,03), оценка пациентом своего лечащего врача (ОШ 2,1 при доверительном интервале (ДИ) 95% 1–4,2; p=0,04), а также наличие детей у лечащего врача (ОШ 3,8 при доверительном интервале (ДИ) 95% 0,94–15,2; p=0,05) и пол пациента (ОШ 0,4 при доверительном интервале (ДИ) 95% 0,13–1; p=0,06). Аналогичным образом было выявлено, что на регулярность терапии, по данным самоотчета пациента, оказывала влияние следующая группа факторов с достоверностью уравнения p=0,05 (см. табл. 5): перенесенный инфаркт миокарда (ОШ 0,45 при доверительном интервале (ДИ) 95% 0,26–0,96; p=0,04) и оценка лечащему врачу (ОШ 1,9 при доверительном интервале (ДИ) 95% 0,9–4,17; p=0,08).

Поскольку негативная оценка пациентом своего лечащего врача оказывала значительное влияние как на вероятность полного прекращения терапии рекомендованными препаратами, так и на регулярность их приема, решено было проанализировать, какие характеристики врача (профессиональные, социальные, внешние, личностные) формируют эту интегральную оценку у пациента. В ходе однофакторного анализа удалось установить, что на оценку пациентом своего лечащего врача не влияют такие характеристики врача, как его пол, возраст, стаж работы, удовлетворенность своей работой, является ли врач сотрудником медицинского университета, опыт участия в клинических исследованиях, его семейное положение, наличие детей, внешняя конституция.

При пошаговой логистической регрессии (табл. 6) были выделены личностные характеристики лечащего врача, с вероятностью p=0,03, влияющие на оценку его пациентом: эмоциональное истощение (ОШ 1,1 при доверительном интервале (ДИ) 95% 1–1,2; p=0,04), деперсонализация (ОШ 0,8 при доверительном интервале (ДИ) 95% 0,7–1; p=0,05), редукция личностных достижений (ОШ 0,9 при доверительном интервале (ДИ) 95% 0,81–0,98; p=0,02). Как ни парадоксально, но чем более выражены были симптомы эмоционального выгорания, в частности деперсонализация и редукция личностных достижений, тем чаще пациенты оценивали врача абсолютно положительно.

В свою очередь, деперсонализация врача и редукция личностных достижений (ощущение профессиональной «неэффективности») зависят от комплекса таких факторов, как наличие детей (ОШ 0,06 при доверительном интервале (ДИ) 95% 0,006–0,06; p=0,01) и развитости у врача эмоционального (ОШ 9,2 при доверительном интервале (ДИ) 95% 0,8–94,6; p=0,05) и интуитивного (ОШ 12,4 при доверительном интервале (ДИ) 95% 0,9–163; p=0,04) каналов эмпатии для деперсонализации, а в случае редукции личностных достижений только от идентификации врача в эмпатии (p=0,05). Другими словами, выраженность деперсонализации (врачебного цинизма) меньше в случае развитых способностей врача к сопереживанию и соучастию, умения интуитивно предвидеть поведение пациента при отсутствии у него детей.

Пол, возраст, причина госпитализации, сопутствующая патология пациента не оказывали достоверного влияние на оценку пациентом своего лечащего врача. Была обнаружена лишь статистическая тенденция (p=0,1), что женщины и пациенты, перенесшие в анамнезе инфаркт миокарда, чаще остальных оценивали своего врача положительно.

Обсуждение. По данным одного хорошо известного опроса пациентов и их врачей о том, какими же качествами должен обладать «хороший доктор», большая часть респондентов выделила следующие моменты: уважение к пациенту, умение поддержать пациента и его родственников, выслушать его внимательно, задавать учтивые вопросы, давать возможность высказаться [8], другими сло-

Таблица 3

Препараты, назначенные пациентам при выписке, прием которых они прекратили через год

	При выписке		Телефонный контакт через 12 месяцев	
	n=147	%	n=147	%
Нитраты *	42	28,6	31	21,1
β-блокаторы**	114	77,5	83	56,5
ИАПФ**	118	80,3	76	51,7
Сартаны	20	13,6	21	14,3
Антагонисты кальция**	61	41,5	27	18,4
Дезагреганты**	135	91,8	92	62,6
Статины**	101	68,7	36	24,5
Диуретики**	100	68,3	65	44,2
Антиаритмики*	13	8,84	7	4,8

Примечание: *p=0,1, **p<0,01.

Таблица 4

Результаты анализа логистической регрессии: факторы, влияющие на продолжение пациентом терапии

	Const. B0	Конституция врача	Состояние в браке (врач)	Наличие детей у врача	Стаж работы врача	Удовлетворенность врача работой	Пол пациента	Перенесенный ИМ в анамнезе у пациента	Оценка пациентом врача
p-level	0,40	0,45	0,25	0,05	0,09	0,17	0,06	0,03	0,04
ОШ	0,38	1,3	1,8	3,8	0,22	0,43	0,4	0,35	2,1
–95% ДИ	0,04	0,63	0,65	0,94	0,03	0,13	0,13	0,13	1,0
+95% ДИ	3,72	2,75	5,0	15,2	1,35	1,45	1,0	0,94	4,2

Таблица 5

Результаты анализа логистической регрессии: факторы, влияющие на регулярность приема назначенных препаратов

	Const. B0	Пол пациента	Возраст пациента	Деперсонализация	Редукция личностных достижений	Эмпатия	Установки, способствующие эмпатии	Перенесенный ИМ в анамнезе у пациента	Оценка врачу
p-level	+	0,2	0,4	0,14	0,47	0,14	0,10	0,04	0,08
ОШ	0,04	1,7	1,0	1,96	1,5	1,6	2,2	0,45	1,9
–95% ДИ	0,002	0,74	0,98	0,8	0,5	0,85	0,8	0,26	0,9
+95%ДИ	0,6	4,1	1,05	4,7	4,9	3,06	5,7	0,96	4,17

Таблица 6

Результаты анализа логистической регрессии: характеристики врача, влияющие на его оценку пациентами

	Const.B0	Эмоциональное истощение	Деперсонализация	Редукция личностных достижений
p-level	0,13	0,04	0,05	0,02
ОШ	9,9	1,1	0,8	0,9
— 95%ДИ	0,5	1,0	0,7	0,81
+95%ДИ	200,1	1,2	1,0	0,98

вами: эмоциональная поддержка, сопереживание, соучастие — способность к эмпатии. Однако, видимо, понятия «хороший доктор» и «доктор, чьим рекомендациям пациент следует», не идентичны. В ходе нашего исследования были получены статистически подтвержденные данные, что никакие из характеристик лечащего врача, в том числе и его личностные характеристики (тип темперамента, выраженность эмпатических способностей и степень эмоционального выгорания врача) на приверженность к длительному приему препаратов, рекомендованных для лечения кардиологических заболеваний, достоверно не повлияли.

Интересной представляется обнаруженная статистическая тенденция, заключающаяся в том, что пациенты, чьи лечащие врачи обладали очень низкими эмпатическими способностями, реже полностью прекращали рекомендованное лечение в течение года. Это может быть связано с восприятием частью пациентов таких жестких, не эмоциональных, не сопереживающих врачей как некого «авторитета», чьи рекомендации следует выполнять неукоснительно, что, естественно, справедливо лишь для какой-то части больных.

Логично было бы ожидать, что наличие у лечащего врача развернутого синдрома эмоционального выгорания негативно будет влиять на формирование партнерских отношений «врач — пациент» и, соответственно, уменьшать степень приверженности пациента к рекомендованной этим врачом терапии. Все врачи, включенные в данное исследование, показали одинаковый — средний уровень эмоционального выгорания, в связи с чем анализировать можно лишь отдельные компоненты синдрома, представленные в группе врачей неодинаково. Оказалось, что ни эмоциональное истощение врача, ни уровень его деперсонализации, ни выраженность редукции личностных достижений изолированно не повлияли на приверженность к длительному лечению, как и другие отдельные характеристики врача. Принятие решения о соблюдении или несоблюдении врачебных рекомендаций — сложный процесс, который и не может определяться только полом, семейным положением или какой-то психологической характеристикой врача. В нашем исследовании наиболее значимым фактором, влиявшим как на принятие решения о длительном лечении, так и на регулярность последующей терапии, явилась оценка пациентом своего врача. Пациенты, оценивавшие своих врачей исключительно положительно, реже полностью прекращали лечение и принимали препараты более регулярно (p=0,08 и p=0,04 соответственно). Оценка пациентом своего лечащего врача — это часть социальной перцепции, которую можно определить как восприятие внешних признаков человека, сопоставление их с его личностными характеристиками, толкование и прогнозирование на этом основании его действий и поступков [9]. Оценка другого человека в процессе социальной перцепции присутствует непременно и способствует выработке в зависимости от этой оценки и произведенного объектом впечатления определенного отношения в эмоциональном и поведенческом аспекте; в нашем случае: следовать или не следовать рекомендациям данного врача. Социальная перцепция зависит от эмоций, намерений, мнений, установок, пристрастий и предубеждений воспринимающего [9], т.е. пациента, в связи с чем один и тот же врач может крайне высоко оцениваться одним пациентом и абсолютно негативно другим.

Оценка пациентом врача, как оказалось, складывается из компонентов синдрома эмоционального выгорания, причем чем выше деперсонализация врача и ощущение им своей профессиональной неэффективности, тем выше его оценка пациентом. В одном из зарубежных исследований [10] сравнивали врачей общей практики с установленным синдромом эмоционального выгорания и без такового. Оказалось, что врачи с выраженным эмоциональным истощением и значительной деперсонализацией во время своих консультаций уделяли больше внимания социальным темам и психологическому состоянию их пациентов, тогда как общение врачей с выраженной редукцией личностных достижений было менее эмоционально насыщено, они реже смотрели своим пациентам в глаза и реже были сконцентрированы на проблемах пациента [10]. Вероятно, такое поведение врачей носит характер компенсации: ощущая собственную эмоциональную опустошенность и профессиональную неэффективность, врачи больше внимания уделяют именно психологическим проблемам. По данным других источников, эмоциональное выгорание врачей часто связано с особенностями организации труда, необходимостью заполнять большое количество бумажной документации, тогда как живое общение с пациентами, напротив, не истощает, а приносит доктору ощущение удовлетворенности, в связи с чем врачи с синдромом эмоционального выгорания имеют более длительные консультации по сравнению с коллегами без признаков СЭВ [10].

Заключение. На приверженность к длительному лечению как осознанию необходимости терапии и на регулярность приема рекомендованных препаратов влияет результат взаимодействия комплекса факторов, как со стороны врача, так и со стороны пациента. Восприятие пациентом различных характеристик лечащего врача, включая его внешние, профессиональные, поведенческие, личностные характеристики, формирует оценку пациентом своего лечащего врача, которая, наряду с другими компонентами системы «врач — пациент», достоверно и значимо влияет как на приверженность к длительному лечению, так и на его регулярность. Наиболее значимыми факторами, формирующими позитивную оценку пациентом своего врача, являются степень выраженности компонентов синдрома эмоционального выгорания (высокая деперсонализация и редукция личностных достижений) и низкий уровень эмоционального истощения.

Конфликт интересов. Работа не имеет конфликта интересов.

Библиографический список

1. Patient adherence to medical treatment: a meta review/ E. Sluijs, S. van Dulmen, L. van Dijk [et al.] // BMC Health Services Research. 2007. Vol. 7. № 55. P. 1–142.

2. World Health Organisation: Adherence to long-term therapies, evidence for action. Geneva:WHO, 2003. 230 p.

3. Physician empathy: definition, components, measurements, and relationship to gender and specialty / Th. J. Nasca, S. Mangione, M. Vergare [et al.] // Am J Psychiatry 2002. Vol.159. P 1563–1569.

4. Орел В. Е. Феномен «выгорания» в зарубежной психологии: эмпирические исследования // Журнал практической психологии и психоанализа. 2001. № 3. С. 5–8.

5. Райгородский Д. Я. Практическая психодиагностика: методики и тесты: учеб. пособие. Самара, 2001. С. 486–490.

6. Личностный опросник EPI (методика Г. Айзенка) // Альманах психологических тестов. М., 1995. С. 217–224.

7. Наумова Е. А., Шварц Ю. Г. Амбулаторное лечение артериальной гипертонии: мнения врачей, назначения и реаль-

ное потребление антигипертензивных препаратов // Клиническая фармакология и терапия. 2000. № 4. С. 19–21.

8. Britten N. What»s a good doctor and how do you make one? // BMJ. 2002. № 325. P. 711.

9. Андреева Г.М. Социальная психология: учебник. 2-е изд., доп. и перераб. М.: МГУ, 2006. 432 с.

10. Does burnout among doctors affect their involvement in patients» mental health problems? A study of videotaped consultations / D. H. de Bakker, K. van der Meer, J. M Bensing [et al.] // BMC Family Practice. 2009. Vol. 10. № 6. P. 37–42.

Translit

1. Patient adherence to medical treatment: a meta review/ E. Sluijs, S. van Dulmen, L. van Dijk [et al.] // BMC Health Services Research. 2007. Vol. 7. № 55. P. 1–142.

2. World Health Organisation: Adherence to long-term therapies, evidence for action. Geneva:WHO, 2003. 230 p.

3. Physician empathy: definition, components, measurements, and relationship to gender and specialty / Th. J. Nasca, S. Mangione, M. Vergare [et al.] // Am J Psychiatry 2002. Vol.159. P 1563–1569.

4. Orel V.E. Fenomen «vygoranija» v zarubezhnoj psihologii: jempiricheskie issledovanija // Zhurnal prakticheskoj psihologii i psihoanaliza. 2001. № 3. S. 5–8.

5. Rajgorodskij D. Ja. Prakticheskaja psihodiagnostika: metodiki i testy: ucheb. posobie. Samara, 2001. S. 486–490.

6. Lichnostnyj oprosnik EPI (metodika G. Ajzenka) // Al»manah psihologicheskih testov. M., 1995. S. 217–224.

7. Naumova E.A., Shvarc Ju.G. Ambulatornoe lechenie arterial»noj gipertonii: mnenija vrachej, naznachenija i real»noe potreblenie antigipertenzivnyh preparatov // Klinicheskaja farmakologija i terapija. 2000. № 4. S. 19–21.

8. Britten N. What»s a good doctor and how do you make one? // BMJ. 2002. № 325. P. 711.

9. Andreeva G.M. Social»naja psihologija: uchebnik. 2-e izd., dop. i pererab. M.: MGU, 2006. 432 s.

10. Does burnout among doctors affect their involvement in patients» mental health problems? A study of videotaped consultations / D. H. de Bakker, K. van der Meer, J. M Bensing [et al.] // BMC Family Practice. 2009. Vol. 10. № 6. R. 37–42.

УДК 616.1–008–036–092:618.173–06] –055.2 (045) Обзор

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ (ОБЗОР)

А А. Таинкин — *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней, аспирант;* ***Ю.И. Скворцов —*** *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, профессор, доктор медицинских наук.*

FEATURES OF DAMAGE OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PERIMENOPAUSAL WOMEN (REVIEW)

A.A. Tainkin — *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Propedeutics of Internal Diseases, Postgraduate;* ***Yu.I. Skvortsov —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Propedeutics of Internal Diseases, Professor, Doctor of Medical Science.*

Дата поступления — 29.03.2013 г. Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Таинкин А.А., Скворцов Ю.И. **Особенности поражения сердечно-сосудистой системы у женщин в перименопаузе (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 269–276.**

В обзоре рассмотрены современные патофизиологические механизмы, ведущие к развитию поражения сердечно-сосудистой системы у женщин в перименопаузе. Наиболее значимыми из них являются гормональный дисбаланс, воспаление, психоэмоциональные расстройства, а также нарушение энергетического обмена, эндотелиальная дисфункция, электролитные и вегетативные нарушения, апоптоз, прогрессирование атеросклероза, ожирение, инсулинорезистентность. Проводился поиск литературы по данной тематике в научных журналах, электронных библиотеках. Отбор материалов для составления обзора производился с учетом их клинической значимости.

Ключевые слова: перименопауза, сердечно-сосудистые заболевания**.**

Tainkin A.A., Skvortsov Yu.I. **Features of damage of cardiovascular system in perimenopausal women (review) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 269–276.**

Modern pathophysiological mechanisms, which lead to the damage of cardiovascular system in perimenopausal women are represented in review. The most significant of them are hormonal imbalances, inflammation, and psychoemotional disorders, as well as disturbances of energy metabolism, endothelial dysfunction, electrolyte and vegetative disorders, apoptosis, acceleration of atherosclerosis, obesity and insulin resistance. We conducted random search of the literature on the subject in scientific journals, electronic libraries. The selection of material for the review has been carried out concerning the clinical relevance.

Key words: perimenopause, cardiovascular diseases.

В последние годы отмечается увеличение средней продолжительности жизни женщин. Как результат улучшения уровня жизни и роста ее продолжительности, значительное число женщин примерно треть своей жизни будут проводить в менопаузе. К 2015 г. почти половина российских женщин будет находиться в переходном возрасте [1]. Наступление менопаузы у каждой женщины сопровождается физиологическими изменениями различных систем и органов, что обусловлено угасанием и прекращением функции яичников. Одним из последствий этого процесса является развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Цель обзора: анализ литературных данных по проблеме особенностей патофизиологических механизмов и факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в перименопаузе.

Ответственный автор — Таинкин Александр Александрович
Адрес: 412680, г. Вольск Саратовской обл., ул. Краснооктябрьская, 36, кв. 2.
Тел.: (сот.) 89372469209
E-mail: tainkin.alexandr03@yandex.ru

Проводился поиск литературы по данной тематике в научных журналах, электронных библиотеках. Отбор материалов для составления обзора осуществлялся с учетом их клинической значимости.

Ведущие механизмы развития поражения сердечно-сосудистой системы

Гормональный дисбаланс

Гормональный фон в перименопаузе характеризуется прогрессивным повышением уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в плазме крови и сопутствующим ему снижением уровня эстрадиола [2]. В настоящее время известно, что рецепторы к эстрадиолу присутствуют в эндотелии, в гладкомышечных клетках сосудов, в миокарде.

Взаимодействуя с рецепторами эндотелия, эстрадиол усиливает продукцию оксида азота, блокирует вазоконстрикцию, вызванную ацетилхолином [3]; интенсифицирует регенерацию эндотелиальных клеток; усиливает неоваскуляризацию путем повышения миграции, пролиферации и дифференциации эндотелиальных клеток сосудов.

Эстрадиол также может стимулировать продукцию фактора роста фибробластов, сосудистого фактора роста, фактора некроза опухоли β.

Воздействуя на рецепторы гладкомышечных клеток сосудов, эстрадиол снижает их сократимость как прямо, так и опосредованно — через систему выработки NO [4].

Эстрогены обладают влиянием на проводящую систему сердца подобно антагонистам кальция (группа верапамила) [5].

Другим гормоном, участвующим в регуляции функции сердечно-сосудистой системы у женщин, является прогестерон. Он, как и эстрадиол, действует через связывание со своими рецепторами, которые существуют в двух формах: А и В, соотношение которых определяет биологические эффекты прогестерона и меняется в зависимости от уровня эстрогенов. Известно, что прогестерон способен подавлять вызванную эстрадиолом эндотелийзависимую вазодилатацию [6].

Для понимания развития патологических изменений в сердечно-сосудистой системе необходимо учитывать, что у взрослых женщин размеры камер сердца, масса левого желудочка меньше, а венечные артерии уже, чем у мужчин, что имеет значение при оценке атеросклеротического поражении коронарных сосудов. Так, считается, что критическим для женщин является меньшее, чем 75%, поражение сосуда [7]. Также следует отметить более высокую частоту сокращений сердца в покое у женщин по сравнению с мужчинами.

На фоне эндокринного старения поражение сердечно-сосудистой системы женщины проявляется усугублением течения гипертонической болезни или любой предшествующей сердечно-сосудистой патологии, манифестацией ИБС [8], развитием дисгормональной кардиомиопатии. Изменения в нервной системе, сопутствующие репродуктивному старению, также могут проявляться кардиальными жалобами [9].

Важной особенностью течения ИБС у женщин является более частое поражение мелких, а не магистральных венечных артерий. При коронарографии очень часто выявляются интактные коронарные артерии [10] даже при наличии типичных ангинозных болей [11] и снижения регионального кровотока в миокарде [12].

Клинические проявления ИБС у этих женщин, по всей видимости, связаны именно с тем, что эстрогендефицитное состояние способствует прежде всего развитию дисфункции мелких сосудов и микрососудистой ишемии [13]. Установлено, что кардиальный синдром Х более характерен для женщин преимущественно в пери- и постменопаузе, чем для мужчин. Подобное состояние часто протекает на фоне системной эндотелиальной дисфункции, которая характерна также для женщин в период перименопаузы и устраняется введением экзогенных эстрогенов [11].

Нарушение энергетического обмена

Некоторые авторы связывают нарушения функции миокарда в перименопаузе с изменением метаболизма в сердечной мышце. Показано, что эстрогены имеют прямое влияние на митохондрии и способны уменьшать свободнорадикальное повреждение митохондриальной ДНК [14], таким образом сохраняя энергетическую базу клетки. Эту теорию подтверждают данные S. Buchthal и соавторов, выявивших снижение макроэргических фосфатов в миокарде и восстановление их под влиянием эстрогенов у женщин, поступивших с болью в груди, но при отсутствии атеросклеротического поражения венечных артерий [15].

Воспаление

Прояснить тонкие механизмы перехода эстрогендефицита к развитию поражения сердечно-сосудистой системы могут антивоспалительные эффекты эстрогенов. Известно позитивное действие эстрогенов на течение отдельных заболеваний, в основе патогенеза которых лежат воспалительные реакции: рассеянный склероз, системные заболевания соединительной ткани, артриты, болезнь Альцгеймера [16–18]. Показано, что с наступлением менопаузы в организме женщин значительно увеличивается уровень маркеров воспаления сосудистой стенки (Р-селектин и sCD40L). Интересно, что уровень Р-селектина выше у пациенток с ощущениями «приливов» по сравнению с женщинами без вазомоторных симптомов [19]. Уровень цитокинов в постменопаузе также выше у пациенток с нерегулярным циклом. Среди женщин в постменопаузе он выше у тех, кто чувствует «приливы», и у пациенток с психологической депрессией [20].

По всей видимости, нельзя исключить возможного воспалительного характера изменений в миокарде у женщин в перименопаузе [5]. Mori T. с соавторами показал, что у крыс со смоделированной гипертензией запускается воспалительный процесс в миокарде, который усиливается в случае последующего проведении двусторонней овариоэктомии. Этот воспалительный процесс в дальнейшем способствует развитию фиброза, что ведет к нарушению диастолической функции [21].

Апоптоз

В экспериментах in vivo и in vitro показана связь между апоптозом кардиомиоцитов и уровнем половых гормонов. Так, выявлена способность эстрогенов стимулировать активность протеинкиназы В, что ведет к уменьшению апоптоза кардиомиоцитов [22], способствует усилению гликолиза и, следовательно, повышает устойчивость миокарда к ишемии [23].

Эндотелиальная дисфункция, электролитные и вегетативные нарушения

Существует мнение, что развитие дисгормональной миокардиодистрофии обусловлено микрососудистым поражением миокарда, протекающим на фоне

системной дисфункции эндотелия [5]. Известно, что эндотелиальная дисфункция, начав развиваться в пременопаузе, значительно усугубляется с прекращением менструаций [24].

Развитию климактерической миокардиодистрофии также способствуют нейровегетативные нарушения (повышение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, усиление адренергических влияний на сердце в связи с повышенной экскрецией катехоламинов) и электролитный дисбаланс (снижение содержания K+ и повышение уровня Mg++ в крови) [25].

Дополнительные механизмы развития артериальной гипертензии в перименопаузе

Данные о наличии или отсутствии взаимосвязи развития артериальной гипертензии с менопаузой противоречивы [26]. Однако известно, что влияние дефицита эстрогенов на уровни артериального давления и частоту сердечно-сосудистых осложнений может опосредоваться различными механизмами:

1. С возрастом отмечается ухудшение эластических свойств артерий, однако эти изменения могут быть связаны и с наступлением менопаузы [27].

2. Эстрогены подавляют превращение ангиотензина-1 в ангиотензин-2 (АТ2), а также снижают чувствительность АТ2-рецепторов [28].

3. Симпатическая активность также усиливается в этот период [29]. Повышение симпатической активности служит общим механизмом и для возникновения гипертензии, и для возникновения приливов. Показано, что у здоровых женщин с приливами уровень артериального давления в период бодрствования достоверно выше, чем у пациенток без вазомоторных симптомов климакса. Необходимы исследования, в которых бы сравнивалась частота возникновения артериальной гипертензии у здоровых пациенток в будущем в зависимости от наличия или отсутствия приливов [30].

4. Известно, что повышение артериального давления во время психоэмоционального стресса также более выражено с наступлением менопаузы [31].

5. У женщин в перименопаузальном периоде усиливается дисфункция эндотелия, что связано со снижением уровня эстрогенов [26, 32, 33], поскольку они обладают способностью вызывать вазодилатацию посредством влияния на синтез оксида азота (NO), а также стимулировать открытие кальциевых каналов в клеточных мембранах гладкомышечных клеток сосудов [4].

6. В ряде исследований установлено, что артериальное давление у женщины в период менопаузы более чувствительно к поступлению хлорида натрия с пищей, что связано со снижением уровня прогестерона [25, 26].

7. Высказывались предположения о том, что до наступления менопаузы потеря железа с менструациями оказывает защитное действие на эндотелиальную функцию [34]. У женщин с менструациями отмечаются более низкие уровни гемоглобина, что приводит к снижению вязкости крови и снижению уровня артериального давления [34, 35], однако значение этих изменений пока еще остается неясным.

Роль эмоциональных нарушений в развитии поражения сердечно-сосудистой системы в перименопаузе

Классификация психологических депрессий в перименопаузе предлагается исследователями.

В настоящее время различаются четыре основных пути развития депрессивных нарушений в период климактерия: климактерическая депрессия; психогенная депрессия; эндогенная депрессия; инволюционная меланхолия [36].

Климактерическая депрессия развивается в структуре климактерического синдрома преимущественно в пременопаузе в возрасте 39–56 лет [36]. Депрессия у таких больных сопровождает соматовегетативные нарушения и характеризуется подавленным, безрадостным настроением с плаксивостью, снижением интереса к собственной личности и окружающему, уменьшением активности, ощущением возрастной измененности (постарения), страхом перед надвигающейся старостью с тревожными опасениями за свое здоровье. Причинами климактерической депрессии являются дефицит эстрогенов, нарушения адаптационных механизмов в нейроэндокринной системе [36]. Выраженность такой депрессии зависит от тяжести и длительности патологического климактерия [36, 37]. Так, Karaoulanis S. E. обнаружил прямую связь между выраженностью депрессии и ощущениями «приливов». В связи с этим выдвинута теория перименопаузальной депрессии (теория домино), согласно которой симптомы климакса напрямую вызывают ее [20]. Вместе с тем некоторые авторы указывают на отсутствие какой-либо зависимости между тяжестью приливов и климактерической депрессии [38]. В настоящее время также отсутствуют убедительные данные, свидетельствующие о связи депрессии в перименопаузе с гормональным дисбалансом [37].

Психогенная депрессия возникает после значимой психической травмы (потери, утраты) и не зависит от тяжести климактерических соматовегетативных проявлений [36].

В период пре- или перименопаузы может манифестировать (повторно или впервые) эндогенная депрессия. Она не зависит от выраженности климактерических симптомов. «Приливы» у этих больных не представляют основной жалобы. С нарастанием глубины депрессии они исчезают совсем и проявляются вновь на выходе из нее. Это является значимым фактом при оценке прогноза течения заболевания, т.е. появление приливов и других вегетативных симптомов свидетельствует о более легком, невротическом уровне расстройства [36].

Инволюционная меланхолия, в отличие от рекуррентной депрессии, развивается в постменопаузе, когда гормональная перестройка подходит к концу и климактерических симптомов практически не наблюдается. Основными жалобами таких больных являются ощущения болевого, гиперэстетического и сенестопатического характера [36].

Таким образом, роль климактерия в генезе депрессивных состояний неоднозначна. Климактерический синдром и сопровождающая его депрессия представляют собой болезнь нарушенной адаптации вследствие патологически протекающей гормональной перестройки [36].

Роль депрессии и тревоги в развитии поражения миокарда в перименопаузе

По данным Американского национального исследования коморбидности, депрессия является наиболее распространенным психическим расстройством на протяжении жизни: для мужчин этот показатель составляет 13%, для женщин 22% [39]. У женщин в перименопаузе частота встречаемости депрессии значительно возрастает.

Механизмы воздействия депрессии на сердечно-сосудистую систему

В многочисленных работах подробно изучена взаимосвязь ИБС и депрессии. Обусловленная ею

активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы приводит к гиперкортизолемии, дислипидемии, гиперкоагуляции и нарушению функции эндотелия. Указанные патофизиологические процессы лежат в основе атерогенеза, тромбообразования, повышения уровня артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) [25]. Психологическая депрессия инициирует активацию симпатоадреналовой системы [40], следствием чего является снижение вариабельности сердечного ритма, артериальная гипертония, усиление коагуляции и ослабление фибринолиза [25]. Еще одним возможным механизмом, определяющим взаимосвязь депрессии и ИБС, является нарушение деятельности серотонинергической системы организма. Как известно, серотонин провоцирует агрегацию тромбоцитов, сосудистый спазм и гиперплазию гладкомышечных клеток сосудистой стенки и, кроме того, обладает центральными симпатоингибирующими свойствами. Согласно проведенным исследованиям полиморфизма гена-переносчика серотонина, установлено, что гомозиготный доминантный генотип SS является защитным, а рецессивный LL, наоборот, предрасполагающим к развитию острого инфаркта миокарда [41], а также к развитию депрессии и избыточной реакции ЧСС и уровня АД на психологический стресс [42], хотя результаты проведенных исследований носят противоречивый характер [43, 44].

Кроме прямых патогенетических воздействий депрессии на сердечно-сосудистую систему, имеются и непрямые, «поведенческие» эффекты: пациенты с депрессией менее привержены назначаемой им терапии, реже отказываются от курения, а страдающие сахарным диабетом хуже контролируют гликемию [45].

Роль воспаления в механизмах взаимосвязи депрессии и ИБС

Роль воспаления в развитии взаимосвязи депрессии и климактерической миокардиодистрофии не изучалась. Сравнительно недавно были начаты исследования иммунной системы организма и системного воспаления как потенциальных биологических факторов, вовлеченных в механизм взаимосвязи депрессии и ИБС. Е. Е. Аверин и С. И. Чернова показали, что у больных ИБС с наиболее тяжелым атеросклеротическим поражением коронарного русла выше уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α) и выше распространенность депрессии [46]. Известно также, что изолированное повышение уровня С-реактивного белка (С-РБ), особенно в сочетании с повышением уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), увеличивает риск клинической манифестации ИБС, является предиктором развития острого инфаркта миокарда, ХСН и кардиальной смерти [47].

В последнее время установлено, что симптомы депрессии, вне зависимости от сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциируются с широким спектром изменений параметров иммунной системы, включая увеличение количества лейкоцитов в периферической крови (особенно нейтрофилов и моноцитов), снижение количества лимфоцитов, увеличение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α) и острофазовых белков (С-РБ, фибриногена), повышение чувствительности миокарда к кардиотоксическому действию ФНО-α [48–50]. Однако данные литературы нередко носят противоречивый характер. Так, по результатам исследования Karaoulanis S. E. с соавт., уровни ИЛ6 и ФНО при развитии перименопаузальной депрессии существенно не меняются. При этом выявляется тенденция к увеличению ФНО и к снижению ИЛ6 [20]. Авторы предполагают, что сывороточные концентрации цитокинов могут не отражать активность их местной продукции. Эти цитокины активируют воспалительный системный ответ, в частности могут вызывать церебральный васкулит и так называемую сосудистую депрессию. Описано, что вследствие цереброваскулярных заболеваний и ишемии может также возникнуть воспаление в дорсолатеральной префронтальной коре, «ответственной» за депрессию. Существует и макрофагальная теория депрессии D. Smith, согласно которой секреция ИЛ-1, ФНО-α и интерферона-α макрофагами вызывает симптомы депрессии [45].

Как отмечает Shimbo D. и соавт. [51], природа описанных взаимосвязей неизвестна и необходимы дальнейшие исследования, которые позволят ответить на вопрос: депрессия ли индуцирует процессы воспаления, воспаление — депрессию или третий, неизвестный пока патологический процесс — и воспаление, и депрессию. В отношении развития воспаления в миокардиальной ткани у женщин в перименопаузе сведения в научной литературе отсутствуют.

Прогрессирование атеросклероза

Изменения миокарда в перименопаузе могут быть связаны с ускоренным развитием атеросклероза. Предпосылок для этой гипотезы несколько. Известно, что вследствие дефицита эстрогенов повышается атерогенность липидного профиля: снижается уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) особенно субфракции ЛПВП2, растет уровень триглицеридов (ТГ) и общего холестерина (за счет липопротеинов низкой плотности и апопротеина В) [52, 53]. Jensen J. и соавт. уточняют, что уровни общего холестерина, липопротеидов низкой плотности наиболее существенно повышаются через 6 месяцев после прекращения менструаций, уровень липопротеидов высокой плотности снижается за 2 года до наступления менопаузы [54]. Вместе с тем повышенные уровни холестерина и ХС ЛПНП относятся к важным факторам риска заболеваний сердца у мужчин, но не у женщин, тогда как у женщин более важными факторами риска считаются низкие уровни ХС ЛПВП и высокие уровни ТГ [55].

В постменопаузе отмечается более высокий уровень гомоцистеина по сравнению с пременопаузой [56], который снижается на фоне заместительной гормонотерапии [57], что, вероятно, свидетельствует о значительной роли дефицита эстрогенов в развитии гипергомоцистеинемии, которая проявляется снижением активности реакции реметилирования гомоцистеина в метионин, участвующий в различных обменных процессах, в том числе в стимуляции синтеза ферментов, подавляющих перекисное окисление липидов, в регуляции образования тромбомодулина, без которого тромбин не образует комплекса, активирующего белковые антикоагулянты протеин С и протеин S, что способствует прогрессированию атеросклероза и развитию его осложнений [58]. Увеличению риска артериального тромбоза благоприятствует и наблюдающееся в постменопаузе повышение уровня фибриногена, 7-го фактора, антитромбина-3 и тканевого активатора плазминогена [52].

Менопаузальный метаболический синдром

С наступлением менопаузы и после нее в организме женщины происходят изменения, способные оказывать неблагоприятное влияние на уровни сердечно-сосудистого риска. Дефицит эстрогенов способствует развитию резистентности к инсулину и

отложению жировой ткани в области живота. Накопление целого ряда факторов сердечно-сосудистого риска у женщин после наступления менопаузы служит одним из обоснований концепции «менопаузального метаболического синдрома», представляющего собой сочетание сердечно-сосудистых заболеваний, дислипидемии, абдоминального ожирения и гипергликемии.

Ожирение, инсулинрезистентность и заболевания сердечно-сосудистой системы

Установлено, что именно андроидное распределение жира, характерное для женщин в постменопаузе, связано с повышенным риском поражения коронарных артерий. Полагают, что в перераспределении жировой ткани в постменопаузе, наряду с инсулинрезистентностью, играют роль дефицит эстрогенов и возможная относительная гиперандрогения, а также снижение уровня гормона роста. Повышение артериального давления, активности симпатической нервной системы и инсулинрезистентность могут быть обусловлены повышением массы центральной жировой ткани [52].

Жировая ткань может рассматриваться как эндокринный орган, в котором синтезируются гормоны, регуляторные белки и другие вещества. Одним из таких белков, синтезирующихся жировой тканью, участвующих в регуляции массы тела, а следовательно, оказывающих влияние на уровень сердечно-сосудистого риска, является лептин. Выработка лептина повышается при воздействии эстрогенов [59]. Известно, что лептин повышает активность симпатической нервной системы [60]. В то же время получены данные о протективной роли лептина в отношении развития гипертрофии левого желудочка: Di Blasio A. с соавторами обнаружил обратную взаимосвязь относительной толщины стенки левого желудочка с уровнем лептина у здоровых женщин, ведущих малоподвижный образ жизни [61].

Способствовать развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациенток с ожирением может еще и то, что у них в ответ на психологический стресс сильнее, по сравнению с пациентками без ожирения, увеличивается уровень тревоги [62].

Взаимосвязь воспаления, ожирения, инсулинрезистентности и прогрессирования атеросклероза

Содержание общей и висцеральной жировой массы в организме соответствует уровню СРБ, увеличение которого связано с повышенной сердечно-сосудистой смертностью. Синтез СРБ в печени в значительной степени регулируется интерлейкином-6 (ИЛ-6) [63]. Как показали результаты ряда исследований, для женщин в постменопаузе характерны более высокие уровни ИЛ-6 в крови [64]. Интерлейкин-6 вырабатывается адипоцитами, и его уровни в сыворотке повышаются по мере увеличения количества жировой массы в организме [63, 65].

Снижение массы тела, даже умеренное, приводит к отчетливо выраженному уменьшению уровней СРБ в связи с уменьшением концентрации ИЛ-6, в результате чего наблюдается снижение сердечно-сосудистого риска [66, 67]. Имеются данные о том, что хроническое воспалительное состояние, характеризуемое повышенными уровнями СРБ, способно приводить к развитию резистентности к инсулину и нарушению эндотелиальной функции [64]. Для интерлейкина-6, а также других цитокинов продемонстрировано проатерогенное действие на сосудистую стенку [64]. Это очень важно в связи с тем, что у женщин в пременопаузе, страдающих ожирением, уровень интерлейкинов в ответ на психологический стресс повышается сильнее по сравнению с пациентками с нормальной массой тела [62]. Известно, что интерлейкин-6 стимулирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что сопровождается повышением уровня кортизола в крови и приводит к возрастанию риска развития дислипидемии, центрального ожирения и резистентности к инсулину [63]. Установлено, что интерлейкин-6 оказывает подавляющее действие на уровни адипонектина [68].

Факторы риска

Факторы риска развития психосоматических нарушений у женщин в перименопаузе следующие: наследственная предрасположенность; патологическое течение беременности у матери; заболевания детского возраста, вызывающие повышенную чувствительность определенных органов к стрессу; особенности воспитания в детском возрасте; переживания телесного или эмоционального травмирующего опыта в детстве; эмоциональный климат в семье и характерные личностные особенности близких; эмоциональные переживания, связанные с интимными, личными и профессиональными отношениями; особенности личности (интравертированность, эмоциональная лабильность); нарушения половой функции; отсутствие регулярной половой жизни; предменструальный синдром в анамнезе; неудовлетворенность семейным положением. Имеет значение отягощенность наследственности заболеваниями сердечно-сосудистой системы, ожирение, позднее наступление менархе и более раннее наступление менопаузы, нарушения менструального цикла, повторные роды, искусственные и самопроизвольные аборты в анамнезе, экстрагенитальные заболевания: ожирение, пиелонефрит, заболевания желудочно-кишечного тракта, диффузный зоб [69, 70].

Таким образом, патогенез развития поражения миокарда в перименопаузе изучен недостаточно. Известно, что в развитии заболевания имеют значение дефицит эстрогенов, метаболические, электролитные нарушения в миокарде, дисфункция мелких коронарных сосудов, атеросклероз, психоэмоциональные расстройства. Существует предположение о роли воспаления в патогенезе «климактерического сердца», хотя данных, подтверждающих или опровергающих эту гипотезу, нами в литературе не найдено. Отсутствуют четкие ЭКГ-критерии болезни. Недостаточно изучена взаимосвязь психологических особенностей с поражением сердца. Не было попыток повлиять на поражение миокарда через коррекцию психологического статуса. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения патогенеза, разработки диагностических критериев и поиска новых подходов к лечению «климактерического сердца».

Библиографический список

1. Мычка В. Б. Женское сердце. М.: Формат печати, 2012. 200 с.

2. Sherman B. M., Korenman S. G. Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life // J. Clin. Invest. 1975. Vol. 55. P. 699–706.

3. 17b-estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary arterial constriction in women but not men with coronary heart disease / P. Collins [et. al.] // Circulation. 1995. Vol. 92. P. 24–30.

4. Mendelsohn M. E. Protective effects of estrogen on the cardiovascular system // Am. J. Cardiol. 2002. Vol. 89 (Suppl. 12). P. 12–17.

5. Волков В. И., Исаева А. С. Эндокринное старение женщины и проблема сердечно-сосудистой патологии // Украинская баннерная сеть. 08.05.2008. URL: http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2008/6/volkov.htm (дата обращения 14.11.2011).

6. Cardioprotection by the female sex hormone — interaction with the beta (1) — adrenoceptor and its signaling pathways / K.A. Wong [et al.] // Sheng. Li. Xue. Bao. 2007. Vol. 25, № 59 (5). P. 571–577.

7. Female gender is an independent predictor of operative mortality after coronary artery bypass graft surgery / R. Blankstein [et al.] // Circulation. 2005. Vol. 112. P. 323–327.

8. Волков В. І., Строна В. І., Смолкін І. М. Дисліпідемії та порушення гемостазу у жінок з ішемічною хворобою серця // Нова медицина. 2005. С. 30–33.

9. Медведев В. Э. Терапия непсихотических депрессий в рамках инволюционной истерии (опыт применения Вальдоксана) // Психиатрия и психофармакотерапия: журн. им. П. Б. Ганнушкина. 2011. Т. 13, № 4. С. 14–18.

10. Pepine C. J. Ischemic heart disease in women // J. Amer. Coll. Cardiology. 2006. Vol. 47. P. 1–3.

11. Kaski J. C. Cardiac syndrome in women: the role of estrogen deficiency // Heart. 2006. Vol. 92 (Suppl. III). P.1115–1119.

12. Long-term estrogen deficiency lowers regional blood flow, resting systolic blood pressure, and heart rate in exercising premenopausal women / E. O»Donnell [et al.] // Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 292. P. 1401–1409.

13. The effect of ovariectomy and oestrogen replacement on small artery biomechanics in the rat / N. Acs [et al.] // Brit. J. Obstet. Gynaecol. 1999. Vol. 106 (2). P. 148–154.

14. Duckles S. P., Krause D. N., Stirone C. Estrogen and mitochondria: a new paradigm for vascular protection? // Molecular. Interventions. 2006. Vol. 6. P. 26–35.

15. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms / S. D. Buchthal [et al.] // New Engl. J. Med. 2000. Vol. 342. P. 829–835.

16. Tumor necrosis factor receptor 1 signaling resistance in the female myocardium during ischemia / M. Wang [et al.] // Circulation. 2006. Vol. 4., № 114 (Suppl. I). P. 282–289.

17. Licinio J., Wong M. L. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection // Mol. Psychiatry. 1999. Vol. 4 (4). P. 317–327.

18. Mori K., Takeda M. Hormone replacement up-to-date. Hormone replacement therapy and brain function // Clin. Calcium. 2007. Vol. 17 (9). P. 1349–1354.

19. Increased vascular inflammation in early menopausal women is associated with hot flush severity / A. Bechlioulis [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97 (5). P. 760–764.

20. The role of cytokines and hot flashes in perimenopausal depression / S. E. Karaoulanis [et al.] // Ann. Gen. Psychiatry. 2012. Vol. 11. P. 9.

21. Enhanced cardiac inflammation and fibrosis in ovariectomized hypertensive rats: a possible mechanism of diastolic dysfunction in postmenopausal women / T. Mori [et al.] // Hypertens. Res. 2011. Vol. 34 (4). P. 496–502.

22. Myocardial Akt activation and gender: increased nuclear activity in females versus males / D. Camper-Kirby [et al.] // Circ. Res. 2001. Vol. 88 (10). P. 1088–1020.

23. Rosano G. M., Panina G. Oestrogens and the heart // Therapie. 1999. Vol. 54 (3). P. 381–385.

24. Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women / K. L. Moreau [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97 (12). P. 4692–4700.

25. Шапошник О. Д. Климакс и сердечно-сосудистые заболевания: учеб. пособие для врачей. Челябинск, 2005. 128 с.

26. Rosenthal T., Oparil S. Hypertension in women // J. Hum. Hypertens. 2000; Vol. 14 (10/11). P. 691–704.

27. Menopause and the characteristics of the large arteries in a population study / J. A. Staessen [et al.] // J. Hum. Hypertens. 2001. Vol. 15 (8). P. 511–518.

28. Fisman E. Z., Tenenbaum A., Pines A. Systemic hypertension in postmenopausal women: a clinical approach // Curr. Hypertens. Rep. 2002. Vol. 4 (6). P. 464–470.

29. Plasma catecholamines in pre- and in postmenopausal women with mild to moderate essential hypertension / A. S. Villecco [et al.] // J. Hum. Hypertens. 1997. Vol. 11 (3). P. 157–162.

30. The correlation between blood pressure and hot flashes in menopausal women / M. Sadeghi [et al.] // ARYA Atheroscler. 2012. Vol. 8 (1). P. 32–35.

31. Owens J. F., Stoney C. M., Matthews K. A. Menopausal status influences ambulatory bloodpressure levels and blood pressure changes during mental stress // Circulation. 1993. Vol. 88 (6). P. 2794–2802.

32. Moreau K. L., Hildreth K. L., Meditz A. L. Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97 (12). P. 4692–4700.

33. Vascular Aging in Women: is Estrogen the Fountain of Youth? / S. Novella [et al.] // Front Physiol. 2012. Vol. 3. P. 165.

34. Sullivan J. L. Are menstruating women protected from heart disease because of, or in spite of, estrogen? Relevance to the iron hypothesis // Am. Heart J. 2003. Vol. 145 (2). P. 190–194.

35. Staessen J. A., Celis A. H., Fagard R. The epidemiology of the association between hypertension and menopause // J. Hum. Hypertens. 1998. Vol. 12 (9). P. 587–592.

36. Тювина Н. А. Депрессии у женщин в период климактерия и их лечение // Психиатрия и психофармакотерапия. 2011. №1. С. 36–39.

37. Llaneza P., García-Portilla M. P., Llaneza-Suárez D. Depressive disorders and the menopause transition // Maturitas. 2012. Vol. 71 (2). P. 120–130.

38. The risk factors and symptomatology of perimenopausal depression. / O. Ozturk [et al.] // Maturitas. 2006. Vol. 55. P. 180–186.

39. Kessler R. C., McGonagle K. A. Lifetime and 12-month prevalence of DSM–III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey (NCS) // Arch. Gen. Psychiat. 1994. Vol. 51 (1). P. 8–19.

40. Прохоренко И. О., Зарубина Е. Г. Роль психологических особенностей личности в формировании психосоматической патологии // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 2. С 415–418.

41. 5-Hydroxytryptamine 5-HT2A receptor and 5-hydroxytryptamine transporter polymorphisms in acute myocardial infarction / E. Coto [et al.] // Clinical Science. 2003. Vol. 104. P. 241–245.

42. Central nervous system serotonin function and cardiovascular responses to stress / R. B. Williams [et al.] // Psychosom. Med. 2001. Vol. 63. P. 300–305.

43. An association study of a functional polymorphism of the serotonin transporter gene with personality and psychiatric symptoms / A. F. Jorm [et al.] // Mol. Psychiatry. 1998. Vol. 3. P. 449–51.

44. Whole blood serotonin and platelet activation in depressed post-myocardial infarction patients / A. Schins [et al.] // Life Sciences. 2004. Vol. 76. P. 637–650.

45. Козлова С. Н. Особенности коморбидности депрессии и ишемической болезни сердца // Псих. расстройства в общей медицине. Т. 2, № 4. 2007. С. 51–53.

46. Аверин Е. Е., Чернова С. И. Прогностическая значимость повышения уровней цитокинов и эмоциональных нарушений у больных ишемической болезнью сердца // Фарматека. 2010. № 13. С. 109–111.

47. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease / J. Danesh [et al.] // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. P. 1387–1397.

48. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity. A review of potential mechanism / R. M. Carney [et al.] // J. Psychosom. Res. 2002. Vol. 53. P. 897–902.

49. Kop W. J., Gottdiener J. S. The role of immune system parameters in the relationship between depression and coronary artery disease // Psychosom. Med. 2005. Vol. 67 (Suppl. 1). P. 37–41.

50. Pasic J., Levy W. C., Sullivan M. D. Cytokines in depression and heart failure // Psychosom. Med. 2003. Vol. 65. P. 181–193.

51. Role of depression and inflammation in incident coronary heart disease events / D. Shimbo [et al.] // Am. J. Cardiol. 2005. Vol. 96. P. 1016–1021.

52. Ташбулатова Н. К. Особенности клинических проявлений климактерического синдрома у женщин в пери- и постменопаузе // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. 2007. Т. 3, № 7. С. 12–23.

53. Нарзуллаева А. Р. Особенности клинического течения артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца

у женщин в перименопаузальном периоде: автореф. дис.… канд. мед. наук. Бишкек, 2009. 25 с.

54. Jensen J., Nilas L., Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins // Maturitas. 1990. Vol. 12 (4). P. 321–331.

55. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. М.: Мед. информ. агенство, 2003. 560 с.

56. Plasma homocysteine and menopausal status / M.G. Wouters [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. 1995. № 11. P. 801–805.

57. Mijatovic V., Kenemans P., Jakobs C. A randomized controlled study of the effects of 17beta-estradiol-dydrogesterone on plasma homocysteine in postmenopausal women // Obstet. Gynecol. 1998. Vol. 91 (3). P. 432–436.

58. Щербакова М.Ю., Старцева А.И., Самсыгина Г.А. Биохимические маркеры атеросклероза у детей группы высокого риска // Лечащий врач. 2004. № 2. С. 48–50.

59. Di Carlo C., Tommaselli G.A., Nappi C. Effects of sex steroid hormones and menopause on serum leptin concentrations // Gynecol. Endocrinol. 2002. Vol. 16 (6). P. 479–491.

60. Haynes W.G. Interaction between leptin and sympathetic nervous system in hypertension // Curr. Hypertens. Rep. 2000. Vol. 2. P. 311–318.

61. Left ventricle relative wall thickness and plasma leptin levels: baseline relationships and effects of 4 months of walking training in healthy overweight postmenopausal women / A. Di Blasio [et al.] // Menopause. 2011. 18 (1). P. 77–84.

62. Effects of obesity on neuroendocrine, cardiovascular, and immune cell responses to acute psychosocial stress in premenopausal women / S. Benson [et al.] // Psychoneuroendocrinology. 2009. Vol. 34 (2). P. 181–189.

63. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? / Yudkin J.S. [et al.] // Atherosclerosis. 2000. Vol. 148 (2). P. 209–214.

64. Pfeilschifter J., Koditz R., Pfohl M. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause // Endocr. Rev. 2002. Vol. 23 (1). P. 90–119.

65. Nitric oxide and pro-inflammatory cytokine serum levels in postmenopausal women with the metabolic syndrome / P. Chedraui [et al.] // Gynecol. Endocrinol. 2012. Vol. 28 (10). P. 787–791.

66. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women / A. Tchernof [et al.] // Circulation. 2002. Vol. 105 (5). P. 564–569.

67. Effects of a caloric restriction weight loss diet and exercise on inflammatory biomarkers in overweight/obese postmenopausal women: a randomized controlled trial / I. Imayama [et al.] // Cancer. Res. 2012. № 1. Vol. 72 (9). P. 2314–2326.

68. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women / S. Engeli [et al.] // Diabetes. 2003. Vol. 52 (4). P. 942–947.

69. Черниченко И.И. Перименопаузальные расстройства у женщин разных возрастных групп (биопсихосоциальная концепция развития, тактика ведения): автореф. дис.… д-ра мед. наук. СПб, 2011. 18 с.

70. Додхоева М.Ф., Джонова Б.Ю., Рахимов З.Я. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у женщин с климактерической миокардиодистрофией в перименопаузе // Гинекология. 2007. Т. 9. № 3. С. 42–44.

Translit

1. Mychka V.B. Zhenskoe serdce. M.: Format pechati, 2012. 200 s.

2. Sherman B.M., Korenman S. G. Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life // J. Clin. Invest. 1975. Vol. 55. P. 699–706.

3. 17b-estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary arterial constriction in women but not men with coronary heart disease / P. Collins [et. al.] // Circulation. 1995. Vol. 92. P. 24–30.

4. Mendelsohn M.E. Protective effects of estrogen on the cardiovascular system // Am. J. Cardiol. 2002. Vol. 89 (Suppl. 12). P. 12–17.

5. Volkov V.I., Isaeva A.S. Jendokrinnoe starenie zhenshhiny i problema serdechno-sosudistoj patologii // Ukrainskaja bannernaja set». 08.05.2008. URL: http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2008/6/volkov.htm (data obrashhenija 14.11.2011).

6. Cardioprotection by the female sex hormone — interaction with the beta (1) — adrenoceptor and its signaling pathways / K.A. Wong [et al.] // Sheng. Li. Xue. Bao. 2007. Vol. 25, № 59 (5). P. 571–577.

7. Female gender is an independent predictor of operative mortality after coronary artery bypass graft surgery / R. Blankstein [et al.] // Circulation. 2005. Vol. 112. P. 323–327.

8. Volkov V.I., Strona V.I., Smolkin I.M. Dislipidemiï ta porushennja gemostazu u zhinok z ishemichnoju hvoroboju sercja // Nova medicina. 2005. S. 30–33.

9. Medvedev V.Je. Terapija nepsihoticheskih depressij v ramkah involjucionnoj isterii (opyt primenenija Val»doksana) // Psihiatrija i psihofarmakoterapija: zhurn. im. P. B. Gannushkina. 2011. T. 13, № 4. S. 14–18.

10. Pepine C.J. Ischemic heart disease in women // J. Amer. Coll. Cardiology. 2006. Vol. 47. P. 1–3.

11. Kaski J.C. Cardiac syndrome in women: the role of estrogen deficiency // Heart. 2006. Vol. 92 (Suppl. III). P.1115–1119.

12. Long-term estrogen deficiency lowers regional blood flow, resting systolic blood pressure, and heart rate in exercising premenopausal women / E. O»Donnell [et al.] // Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 292. P. 1401–1409.

13. The effect of ovariectomy and oestrogen replacement on small artery biomechanics in the rat / N. Acs [et al.] // Brit. J. Obstet. Gynaecol. 1999. Vol. 106 (2). P. 148–154.

14. Duckles S. P., Krause D.N., Stirone C. Estrogen and mitochondria: a new paradigm for vascular protection? // Molecular. Interventions. 2006. Vol. 6. P. 26–35.

15. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms / S. D. Buchthal [et al.] // New Engl. J. Med. 2000. Vol. 342. P. 829–835.

16. Tumor necrosis factor receptor 1 signaling resistance in the female myocardium during ischemia / M. Wang [et al.] // Circulation. 2006. Vol. 4., № 114 (Suppl. I). P. 282–289.

17. Licinio J., Wong M.L. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection // Mol. Psychiatry. 1999. Vol. 4 (4). P. 317–327.

18. Mori K., Takeda M. Hormone replacement up-to-date. Hormone replacement therapy and brain function // Clin. Calcium. 2007. Vol. 17 (9). P. 1349–1354.

19. Increased vascular inflammation in early menopausal women is associated with hot flush severity / A. Bechlioulis [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97 (5). P. 760–764.

20. The role of cytokines and hot flashes in perimenopausal depression / S. E. Karaoulanis [et al.] // Ann. Gen. Psychiatry. 2012. Vol. 11. P. 9.

21. Enhanced cardiac inflammation and fibrosis in ovariectomized hypertensive rats: a possible mechanism of diastolic dysfunction in postmenopausal women / T. Mori [et al.] // Hypertens. Res. 2011. Vol. 34 (4). P. 496–502.

22. Myocardial Akt activation and gender: increased nuclear activity in females versus males / D. Camper-Kirby [et al.] // Circ. Res. 2001. Vol. 88 (10). P. 1088–1020.

23. Rosano G.M., Panina G. Oestrogens and the heart // Therapie. 1999. Vol. 54 (3). P. 381–385.

24. Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women / K.L. Moreau [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97 (12). P. 4692–4700.

25. Shaposhnik O.D. Klimaks i serdechno-sosudistye zabolevanija: ucheb. posobie dlja vrachej. Cheljabinsk, 2005. 128 s.

26. Rosenthal T., Oparil S. Hypertension in women // J. Hum. Hypertens. 2000; Vol. 14 (10/11). P. 691–704.

27. Menopause and the characteristics of the large arteries in a population study / J.A. Staessen [et al.] // J. Hum. Hypertens. 2001. Vol. 15 (8). P. 511–518.

28. Fisman E.Z., Tenenbaum A., Pines A. Systemic hypertension in postmenopausal women: a slinical approach // Curr. Hypertens. Rep. 2002. Vol. 4 (6). P. 464–470.

29. Plasma catecholamines in pre- and in postmenopausal women with mild to moderate essential hypertension / A.S. Villecco [et al.] // J. Hum. Hypertens. 1997. Vol. 11 (3). P. 157–162.

30. The correlation between blood pressure and hot flashes in menopausal women / M. Sadeghi [et al.] // ARYA Atheroscler. 2012. Vol. 8 (1). P. 32–35.

31. Owens J.F., Stoney C.M., Matthews K.A. Menopausal status influences ambulatory bloodpressure levels and blood

pressure changes during mental stress // Circulation. 1993. Vol. 88 (6). P. 2794–2802.

32. Moreau K.L., Hildreth K.L., Meditz A.L. Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97 (12). P. 4692–4700.

33. Vascular Aging in Women: is Estrogen the Fountain of Youth? / S. Novella [et al.] // Front Physiol. 2012. Vol. 3. P. 165.

34. Sullivan J.L. Are menstruating women protected from heart disease because of, or in spite of, estrogen? Relevance to the iron hypothesis // Am. Heart J. 2003. Vol. 145 (2). P. 190–194.

35. Staessen J.A., Celis A.H., Fagard R. The epidemiology of the association between hypertension and menopause // J.Hum. Hypertens. 1998. Vol. 12 (9). P. 587–592.

36. Tjuvina N.A. Depressii u zhenshhin v period klimakterija i ih lechenie // Psihiatrija i psihofarmakoterapija. 2011. №1. C. 36–39.

37. Llaneza P., García-Portilla M.P., Llaneza-Suárez D. Depressive disorders and the menopause transition // Maturitas. 2012. Vol. 71 (2). P. 120–130.

38. The risk factors and symptomatology of perimenopausal depression. / O. Ozturk [et al.] // Maturitas. 2006. Vol. 55. P. 180–186.

39. Kessler R.C., McGonagle K.A. Lifetime and 12-month prevalence of DSM–III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey (NCS) // Arch.Gen. Psychiat. 1994. Vol. 51 (1). P. 8–19.

40. Prohorenko I.O., Zarubina E.G. Rol» psihologicheskih osobennostej lichnosti v formirovanii psihosomaticheskoj patologii // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2011. T. 7, № 2. S 415–418.

41. 5-Hydroxytryptamine 5-HT2A receptor and 5-hydroxytryptamine transporter polymorphisms in acute myocardial infarction / E. Coto [et al.] // Clinical Science. 2003. Vol. 104. P. 241–245.

42. Central nervous system serotonin function and cardiovascular responses to stress / R.B. Williams [et al.] // Psychosom. Med. 2001. Vol. 63. P. 300–305.

43. An association study of a functional polymorphism of the serotonin transporter gene with personality and psychiatric symptoms / A.F. Jorm [et al.] // Mol. Psychiatry. 1998. Vol. 3. P. 449–51.

44. Whole blood serotonin and platelet activation in depressed post-myocardial infarction patients / A. Schins [et al.] // Life Sciences. 2004. Vol. 76. P. 637–650.

45. Kozlova S. N. Osobennosti komorbidnosti depressii i ishemicheskoj bolezni serdca // Psih. rasstrojstva v obshhej medicine. T. 2, № 4. 2007. C. 51–53.

46. Averin E.E., Chernova S. I. Prognosticheskaja znachimost» povyshenija urovnej citokinov i jemocional»nyh narushenij u bol»nyh ishemicheskoj bolezn»ju serdca // Farmateka. 2010. № 13. C. 109–111.

47. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease / J. Danesh [et al.] // N. Engl.J. Med. 2004. Vol. 350. P. 1387–1397.

48. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity. A review of potential mechanism / R.M. Carney [et al.] // J. Psychosom. Res. 2002. Vol. 53. P. 897–902.

49. Kop W.J., Gottdiener J.S. The role of immune system parameters in the relationship between depression and coronary artery disease // Psychosom. Med. 2005. Vol. 67 (Suppl. 1). P. 37–41.

50. Pasic J., Levy W.C., Sullivan M.D. Cytokines in depression and heart failure // Psychosom. Med. 2003. Vol. 65. P. 181–193.

51. Role of depression and inflammation in incident coronary heart disease events / D. Shimbo [et al.] // Am.J. Cardiol. 2005. Vol. 96. P. 1016–1021.

52. Tashbulatova N.K. Osobennosti klinicheskih projavlenij klimaktericheskogo sindroma u zhenshhin v peri- i postmenopauze // Vestnik Kyrgyzsko-Rossijskogo Slavjanskogo universiteta. 2007. T. 3, № 7. C. 12–23.

53. Narzullaeva A.R. Osobennosti klinicheskogo techenija arterial»noj gipertenzii i ishemicheskoj bolezni serdca u zhenshhin v perimenopauzal»nom periode: avtoref. dis…. kand. med. nauk. Bishkek, 2009. 25 s.

54. Jensen J., Nilas L., Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins // Maturitas. 1990. Vol. 12 (4). P. 321–331.

55. Smetnik V.P., Tumilovich L.G. Neoperativnaja ginekologija. M.: Med. inform. agenstvo, 2003. 560 s.

56. Plasma homocysteine and menopausal status / M.G. Wouters [et al.] // Eur.J. Clin. Invest. 1995. № 11. P. 801–805.

57. Mijatovic V., Kenemans P., Jakobs C. A randomized controlled study of the effects of 17beta-estradiol-dydrogesterone on plasma homocysteine in postmenopausal women // Obstet. Gynecol. 1998. Vol. 91 (3). P. 432–436.

58. Shherbakova M.Ju., Starceva A.I., Samsygina G.A. Biohimicheskie markery ateroskleroza u detej gruppy vysokogo riska // Lechashhij vrach. 2004. № 2. C. 48–50.

59. Di Carlo C., Tommaselli G.A., Nappi C. Effects of sex steroid hormones and menopause on serum leptin concentrations // Gynecol. Endocrinol. 2002. Vol. 16 (6). P. 479–491.

60. Haynes W.G. Interaction between leptin and sympathetic nervous system in hypertension // Curr. Hypertens. Rep. 2000. Vol. 2. P. 311–318.

61. Left ventricle relative wall thickness and plasma leptin levels: baseline relationships and effects of 4 months of walking training in healthy overweight postmenopausal women / A. Di Blasio [et al.] // Menopause. 2011. 18 (1). P. 77–84.

62. Effects of obesity on neuroendocrine, cardiovascular, and immune cell responses to acute psychosocial stress in premenopausal women / S. Benson [et al.] // Psychoneuroendocrinology. 2009. Vol. 34 (2). P. 181–189.

63. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? / Yudkin J.S. [et al.] // Atherosclerosis. 2000. Vol. 148 (2). P. 209–214.

64. Pfeilschifter J., Koditz R., Pfohl M. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause // Endocr. Rev. 2002. Vol. 23 (1). P. 90–119.

65. Nitric oxide and pro-inflammatory cytokine serum levels in postmenopausal women with the metabolic syndrome / P. Chedraui [et al.] // Gynecol. Endocrinol. 2012. Vol. 28 (10). P. 787–791.

66. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women / A. Tchernof [et al.] // Circulation. 2002. Vol. 105 (5). P. 564–569.

67. Effects of a caloric restriction weight loss diet and exercise on inflammatory biomarkers in overweight/obese postmenopausal women: a randomized controlled trial / I. Imayama [et al.] // Cancer. Res. 2012. № 1. Vol. 72 (9). P. 2314–2326.

68. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women / S. Engeli [et al.] // Diabetes. 2003. Vol. 52 (4). P. 942–947.

69. Chernichenko I.I. Perimenopauzal»nye rasstrojstva u zhenshhin raznyh vozrastnyh grupp (biopsihosocial»naja koncepcija razvitija, taktika vedenija): avtoref. dis…. d-ra med. nauk. SPb, 2011. 18 s.

70. Dodhoeva M.F., Dzhonova B.Ju., Rahimov Z.Ja. Funkcional»noe sostojanie serdechno-sosudistoj sistemy u zhenshhin s klimaktericheskoj miokardiodistrofiej v perimenopauze // Ginekologija. 2007. T. 9. № 3. C. 42–44.

УДК: 616–091.818:615.272:616–008.9–06 Оригинальная статья

ПРОГРАММИРУЕМАЯ КЛЕТОЧНАЯ ГИБЕЛЬ И ПРОЦЕССЫ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В РАМКАХ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Е.Н. Чернышева *— ГБОУ ВПО Астраханская ГМА Минздрава России, докторант кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики, кандидат медицинских наук;* ***Т.Н. Панова*** *— ГБОУ ВПО Астраханская ГМА Минздрава России, кафедра госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики, профессор, доктор медицинских наук.*

PROGRAMMED CELL DEATH AND PROCESSES OF LIPID PEROXIDATION IN METABOLIC SYNDROME

E.N. Chernysheva *— Astrakhan State Medical Academy, Department of Hospital Therapy with Course of Functional Diagnostics, Candidate of Medical Science;* ***T.N. Panova*** *— Astrakhan State Medical Academy, Head of Department of Hospital Therapy with Course of Functional Diagnostics, Professor, Doctor of Medical Science.*

Дата поступления — 29.03.2013 г. Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Чернышева Е.Н., Панова Т.Н. **Программируемая клеточная гибель и процессы свободнорадикального окисления липидов в рамках метаболического синдрома // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 277–281.**

Цель: исследование возможной взаимосвязи между программируемой клеточной гибелью и процессами свободнорадикального окисления липидов у больных с метаболическим синдромом. *Материал и методы.* Обследовано 270 человек с метаболическим синдромом в возрасте от 30 до 60 лет (162 мужчины и 108 женщин). Диагностика МС основана на критериях предложенных экспертами Всероссийского общества кардиологов (2009). Свободнорадикальное окисление липидов оценивали по содержанию гидроперекисей (мкМ), процесс программируемой клеточной гибели изучали путем определения концентрации белка р53 (U/мл), исследовали содержание высокочувствительного С-реактивного белка (мг/л) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. *Результаты.* У пациентов с метаболическим синдромом процессы свободнорадикального окисления липидов и программированной клеточной гибели интенсифицированы, о чем свидетельствует высокий уровень гидроперекисей липидов: 2,89 (1,94; 4,1) мкМ и белка р53: 1,59 (1,361,91) U/мл в сыворотке крови. Выявлена сильная прямая связь между уровнем гидроперекисей липидов и индексом массы тела (r+0,77, p<0,05). *Заключение*. Изучаемые процессы взаимосвязаны, т.к. установлено наличие сильной положительной связи между уровнем гидроперекисей и концентрацией белка р53 (r+0, 71, p<0,05). 55,2% пациентов с метаболическим синдромом имеют высокий риск развития сердечн-сосудистых осложнений, т.к. у них содержание высокочувствительного С-реактивного белка выше 3 мг/л.

Ключевые слова: свободнорадикальное окисление липидов, программируемая клеточная гибель, метаболический синдром.

Chernysheva E.N., Panova T.N. **Programmed cell death and processes of lipid peroxidation in metabolic syndrome // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 277–281.**

The purpose: To study possible interconnection between programmed cell death and the processes of lipid peroxidation in the patients with metabolic syndrome. *Material and Methods:* 270 patients with metabolic syndrome at the age of 30 till 60 (162 men and 108 women) have been examined. MC diagnostic was based on the criteria recommended by experts of society of cardiologists of Russia (2009). Lipid peroxidation was estimated according to the content of hydroperoxide (mkM), the programmed cell death process was studied with protein p53 concentration determination; high sensitivity C-reactive protein content in blood serum was studied by enzyme multiplied immunoassay method (ELISA). *Results:* In the patients with metabolic syndrome the programmed cell death processes and lipid peroxidation are intensified. High level of lipid hydroperoxide indicates it — 2,89 (1,94; 4,1) mkM and protein p53–1,59 (1,361,91) U/ml in blood serum. Strict direct correlation between lipid peroxidation level and body weight index was defined (r+0,77, p<0,05). *Conclusion*: Researched processes are interconnected. Strict positive correlation between hydroperoxide level and protein p53 (r+0,71, p<0,05) concentration was defined, their intensity grows parallel to body weight index.55,2% of patients with metabolic syndrome have high risk of development of cardiovascular complications because high sensitivity C-reactive protein content is more than 3 mg/l.

Key words: lipid peroxidation, programmed cell death, metabolic syndrome.

Введение. Программируемая клеточная гибель (апоптоз) впервые описана J. Kerr в 1972 г. как эволюционно развитый, физиологический механизм гибели клетки. В условиях нормальной деятельности организма программируемая гибель клеток служит для удаления ненужных структур и поврежденных нефункционирующих клеток [2]. При этом в качестве побочного процесса апоптоз обусловливает старение организма, поскольку приводит к гибели постмитотических, стволовых или подвергшихся репликативному старению клеток и в результате к дегенеративным изменениям в тканях. Дерегуляция контроля апоптоза является фактором, лимитирующим скорость старения. Данное нарушение лежит в основе клеточного старения и находит свое отражение в виде нарушения клеточного гомеостаза при «нормальном» старении и при формировании возрастной патологии [4]. Повышение активности р53 — фактора, запускающего апоптоз, является вынужденной реакцией организма на серьезные стрессы, злоупотребление лекарственными средствами, переедание, интоксикации, облучение, инфекции и воспаление, в частности повышение концентрации С-реактивного белка [8]. В свою очередь, усиленная выработка белка р53 приводит к развитию процесса преждевременного старения.

Исследование молекулярных механизмов программируемой клеточной гибели стало в последние годы одной из самых сложных проблем. Несмотря на большое количество экспериментальных данных, до сих пор остаются не исследованными механизмы этого явления, не до конца выяснена регуляция апоптоза отдельных клеток в целостном многоклеточном организме. Актуальность этой проблемы определяется взаимосвязью нарушения регуляции данного процесса с большинством заболеваний, развитием

Ответственный автор — Чернышева Елена Николаевна
Адрес: 414004, г. Астрахань, ул. С. Перовской, 99, кор. 1, кв. 14.
Тел.: (8512) 735554
E-mail: lena.chernysheva@inbox.ru

преждевременного старения. Выявление конкретных механизмов нарушения регуляции программируемой клеточной гибели даст возможность корригировать и регулировать данный процесс [3].

Одним из состояний, объединяющих в себе множество предпосылок для инициации апоптоза, является метаболический синдром (МС), являющийся типичным представителем «болезней цивилизации». Медико-социальная значимость МС обусловлена высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, ранней инвалидизацией и преждевременной смертностью [5]. МС особо опасен тем, что при первичном изменении обмена веществ или подключении к уже имеющимся метаболическим нарушениям он запускает механизмы повреждения по замкнутому кругу. Гиперинсулинемия (ГИ), имеющая место при ожирении, приводит к дальнейшему накоплению жировой ткани и торможению механизмов снижения веса; если уже образовалась повышенная концентрация липопротеинов низкой плотности, то развитие МС резко стимулирует прогрессирование атеросклероза и дальнейшее нарастание содержания липопротеинов низкой плотности. При МС происходит перегрузка организма калориями, это один из факторов, который приводит к усилению свободнорадикального окисления (СРО) липидов [6]. Гидроперекиси липидов, образующиеся в результате этого процесса, относительно стабильны, но в присутствии 2-валентного железа они распадаются с образованием радикалов, поддерживая свободнорадикальное окисление. При дальнейшей окислительной деградации в клетке образуются высокотоксичные «вторичные» продукты СРО липидов — альдегиды, кетоны, спирты, накопление которых приводит к гибели клетки. Кроме этого, накопление гидрофильных группировок гидроперекисей в гидрофобном слое мембраны приводит к нарушению мембранного транспорта, возможно приводящего к усилению инсулинрезистентности (ИР). При этом компенсаторная ГИ активирует симпатическую нервную систему, которая приводит к усилению образования свободных радикалов.

Любой из описанных механизмов может увеличить выработку белка p53 и тем самым интенсифицировать процессы программируемой клеточной гибели.

Цель: исследовать возможную взаимосвязь программируемой клеточной гибели и процессов свободнорадикального окисления липидов у больных с метаболическим синдромом.

Материал и методы. В исследовании на условиях добровольного информированного согласия нами было обследовано 270 человек с МС в возрастном интервале от 30 до 60 лет, в среднем 48,00 (42,00; 53,00) лет, из них 162 мужчины (60,0%) в возрасте 49,0 (40,0; 55,0) лет и 108 женщин (40,0%) в возрасте 47,0 (43,0; 52,5) лет. Диагностика МС основана на критериях предложенных экспертами Всероссийского общества кардиологов: основной признак — окружность талии более 80 см у женщин и 94 см у мужчин; дополнительные — артериальное давление ≥130/85 мм рт.ст., повышение уровня триглицеридов ≥1,7 ммоль/л, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин, повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности >3,0 ммоль/л, гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак ≥6,1 ммоль/л, нарушение толерантности толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах ≥7,8 ммоль/л и ≤11,1 ммоль/л. Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев является основанием для диагностики у него МС [1].

Критериями исключения из исследования являлись: возраст старше 60 лет, хронические заболевания в стадии обострения, тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия, аутоиммунные заболевания, заболевания системы крови, острые бактериальные и вирусные инфекции в ближайшие 3 месяца, злокачественные новообразования, беременность, декомпенсация сахарного диабета, гипотиреоз, тиреотоксикоз, прием глюкокортикоидов, давность хирургического вмешательства ранее 6 месяцев.

Группу контроля составили 70 человек без признаков МС: 40 мужчин (57,14%) в возрасте 48,0 (38,0; 54) лет и 30 женщин (42,86%) в возрасте 46,0 (40,0; 50,5) лет.

Протокол исследования включал антропометрическое обследование (измерение роста (м), массы тела (кг), окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ) (см), отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ); индекс массы тела (ИМТ=вес/рост²) и биохимическое исследование крови, взятой утром натощак после 12 часов голодания. В исследование углеводного обмена входило определение глюкозы (ммоль/л) натощак, уровня инсулина сыворотки крови (мкЕд/мл) с помощью набора «Insulin AccuBind Elisa» методом ИФА, рассчитывали индекс инсулинрезистентности (HOMA-IR) по формуле: глюкоза (ммоль/л) х инсулин (мкЕд/мл) / 22,5. Повышение данного показателя более 2,77 свидетельствует о наличии инсулинрезистентности. Липидный спектр сыворотки оценивали по содержанию общего холестерина (ОХС) (ммоль/л), триглицеридов (ммоль/л), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) (ммоль/л), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПВП) (ммоль/л). Холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) вычисляли по формуле Фридвальда: ХС ЛПОНП = ОХС — ХС ЛПНП — ХС ЛПВП. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле: ОХС — ХС ЛПВП / ХС ЛНВП. Для изучения процесса СРО липидов использовали набор Lipid Hydroperoxide (LPO) Assay Kit путем определения содержания гидроперекисей липидов в сыворотке крови методом ИФА. Процесс программируемой клеточной гибели изучали путем определения концентрации белка p53 в сыворотке крови (U/мл) с помощью набора фирмы Bender MedSystems (Австрия) методом ИФА. Изучено содержание высокочувствительного С-реактивного белка (hs CPR, мг/л), сыворотки крови методом ИФА с использованием тест-системы фирмы Biomerica (Германия), поскольку свободнорадикальные процессы могут повлиять на выработку данного белка. Этим объясняется выбор методов исследования.

Статистический анализ результатов проводили на IBM с помощью пакета программ Statistica 7,0 (StatSoft, версия 7, USA). Количественные показатели были проверены на нормальность с использованием критерия Шапиро — Уилка. Распределение показателей отличается от нормального, поэтому данные представлены в виде Me (LQ;UQ), где Me — медиана — центральное значение признака в выборке, справа и слева от которого расположены равные количества объектов исследования; LQ — нижний квартиль; UQ — верхний квартиль. Межгрупповые

отличия оценивали непараметрическим критерием Манна — Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости p< 0,05.

Результаты. Установлены статистически значимые отношения по всем исследуемым показателям между пациентами с МС и группой контроля, p<0,05 (табл. 1).

Определены статистически значимые отличия по всем изучаемым (табл. 2) показателям между группой контроля и пациентами с МС, p<0,05. Концентрация белка p53 в 1,5 раза, а гидроперекисей в сыворотке крови в 5,5 раза выше у пациентов с МС, чем в контрольной группе. Известно, что при уровне hs CPR меньше 1,0 мг/л, риск развития сердечно-сосудистых осложнений минимален, в диапазоне от 1,1 до 1,9 мг/л низкий, при значениях от 2,0 до 2,9 мг/л умеренный, при уровне более 3 мг/л высокий [10]. В контрольной группе нет ни одного человека с уровнем hs CPR более 3 мг/л. В группе пациентов с МС получены следующие данные: концентрация меньше 1,1 мг/л встречается у 14 пациентов (5,2%); 1,1–1,9 мг/л у 36 пациентов (13,3%); 2,0–2,9 мг/л у 71 пациента (26,3%); более 3 мг/л у 149 пациентов (55,2%). Так образом, более половины больных с МС имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

При проведении корреляционного анализа а установлена сильная прямая связь между уровнем гидроперекисей липидов и индексом массы тела (r+0,77, p<0,05). На основании этого разделили всех пациентов с МС на группы: 1-я группа — пациенты с индексом массы тела от 30 до 39,9 (I–II степени ожирения) — 181 пациент (67,04%), 2-я группа — пациенты с индексом массы тела от 40 и выше (III и выше степени ожирения) — 89 пациентов (32,96%). В 1-й группе индекс массы тела составил 34,69 (31,95; 36,24), во 2-й группе 41,15 (40,35; 42,25), p<0,05. Уровень инсулина сыворотки крови достиг 31,43 (28,60; 36,98) мкЕд/мл и 57,29 (44,15; 77,46) мкЕд/мл в 1 и 2-й группах, p<0,05. HOMA-IR статистически достоверно отличается в исследованных группах и группе контроля: в 1-й группе данный показатель превысил норму почти в 2 раза и составил 7,4 (6,61; 9,32,), во 2-й группе 12,28 (9,65; 15,13), что превышает нормальные величины более чем в 3 раза. У пациентов данных групп статистически значимо отличались показатели белка p53 между собой и группой контроля. В 1-й группе данный показатель составил 1,5 (1,3;1,7) U/мл, во 2-й группе 2,0 (1,86; 2,28) U/мл, p<0,05 Содержание гидроперекисей в сыворотке крови в 1-й и 2-й группах имеет статистически значимое отли-

Таблица 1

Характеристика клинико-лабораторных параметров пациентов с метаболическим синдромом

Показатели, единицы измерения	Исследуемые группы	
	Контроль (n=70)	Больные с метаболическим синдромом (n=270)
Индекс массы тела, кг/м²	24,52 (21,34; 24,75)	33,91 (31,82; 40,38) *
Окружность талии, см	88,0 (76,0; 92,0)	120,5 (111,0; 133,0) *
Окружность бедер, см	95,0 (93,0; 98,0)	119,0 (110,0; 135,0) *
Систолическое АД, мм.рт.ст.	110,0 (107,0;117,0)	151,0 (147,0; 155,0) *
Диастолическое АД, мм.рт.ст.	70,0 (65,0; 74,0)	95,0 (94,0; 100,0) *
Глюкоза (ммоль/л)	4,7 (4,5; 4,9)	5,4 (5,1; 5,9)
Инсулин (мкЕд/мл)	10,13 (8,9;11,6)	36,92 (29,46; 52,44) *
HOMA- IR	2,1 (1,78; 2,5)	8,9 (6,7; 13,7) *
Общий холестерин (ммоль/л)	4,5 (4,1; 4,8)	6,5 (6,05; 7,15) *
Триглицериды (ммоль/л)	1,33 (1,21; 1,45)	2,48 (2,12; 3,41) *
ХС ЛПНП (ммоль/л)	2,3 (2,1; 2,4)	4,1 (3,7; 4,6) *
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,6 (1,44; 1,73)	1,05 (0,9; 1,4) *
ХС ЛПОНП (моль/л)	0,6 (0,56; 0,67)	1,2 (0,97; 1,55) *
Коэффициент атерогенности	1,8 (1,77; 1,9)	4,41 (3,6; 5,35) *

Примечание: * p<0,05 — при сравнении исследуемой группы и контроля.

Таблица 2

Сравнительная характеристика лабораторных показателей пациентов с метаболическим синдромом и группы контроля

Показатели (единицы измерения)	Исследуемые группы	
	Контроль (n=70)	Больные с метаболическим синдромом (n=270)
Белок p53 (U/мл)	0,96 (0,91; 0,99)	1,59 (1,361,91) *
hs CPR (мг/л)	0,5 (0,21; 0,94)	3,12 (2,28; 4,32) *
Гидроперекиси липидов, мкМ	0,5 (0,45; 0,6)	2,89 (1,94; 4,1) *

Примечание:* p<0,05 — при сравнении исследуемой группы и контроля.

Таблица 3

Сравнительная характеристика лабораторных показателей у мужчин и женщин с метаболическим синдромом

Показатели (единицы измерения)	Исследуемые группы			
	Контроль (n=70)		Больные с метаболическим синдромом (n=270)	
	мужчины (n= 40)	женщины (n=30)	мужчины (n=162)	женщины (n= 108)
Протеин p53 (U/мл)	0,97 (0,9; 0,98)	0,95 (0,92; 0,99)	1,65 (1,41; 1,87) *	1,53 (1,34; 1,79) *
hs CPR (мг/л)	0,9 (0,2; 0,8)	0,95 (0,09; 1,06)	3,09 (2,2; 4,31) *	3,2 (2,4; 4,5) *
Гидроперекиси липидов, мкМ	0,52 (0,5; 0,6)	0,5 (0,45; 0,55)	2,82 (1,9; 3,7) *	3,02 (1,95; 6,1) *,Δ

Примечание: * p<0,05 — при сравнении исследуемой группы и контроля; Δ p<0,05 — при сравнении 1 и 2-групп при метаболическом синдроме.

чие — 2,57 (1,9; 3,46) мкМ и 3,4 (2,1; 5,2) мкМ соответственно, p<0,05.

Получили следующие данные, изучая гендерную особенность данного вопроса (табл. 3). Статистически значимых отличий по данным показателям между мужчинами и женщинами в контрольной группе не выявлено. Имеются достоверные различия между исследуемыми группами и контролем по всем показателям. Кроме этого, в группе с МС обнаружены значимые отличия по содержанию гидроперекисей липидов в сыворотке крови у мужчин и у женщин. В литературе встречаются данные о том, что при наступлении менопаузы происходит усиление свободнорадикальных процессов. В связи с этим мы рассмотрели эту сторону вопроса.

У 32 пациенток (29,6%) с МС имелось клинически и лабораторно подтвержденная менопауза продолжительностью более 5 лет. Уровень эстрадиола сыворотки крови составил 24,35 (20,19; 30,61) пмоль/л, ФСГ — 27,36 (25,9; 31,47) мМЕ/мл. Была подобрана группа контроля из 30 пациенток без признаков метаболического синдрома в менопаузе более 5 лет. Уровень эстрадиола составил 32,06 (27,23; 36,72) пмоль/л, что статистически значимо отличается от показателей при МС, уровень ФСГ от показателей пациенток при МС не отличался и составил 27,62 (25,12; 29,98) мМЕ/мл. Содержание hs CPR у пациенток в менопаузе при МС 3,4 (2,6; 4,8) мг/л, белка p531,95 (1,9; 2,01) U/мл, гидроперекисей липидов 4,1 (3,2; 6,5), что статистически значимо отличается от показателей женщин с МС в репродуктивном периоде: 2,8 (2,2; 3,9) мг/л, 1,46 (1,34; 1,79) U/мл, 2,76 (1,8; 3,5) мкМ соответственно. В группе контроля установлены статистически значимые отличия только по содержанию белка p53: в группе с менопаузой 1,41 (1,36; 1,69) U/мл, в репродуктивном периоде 0,93 (0,91; 0,97) U/мл.

Обсуждение. Основой всех проявлений МС служит первичная ИР и сопутствующая системная ГИ. В последние годы считается, что ИР является важным независимым фактором риска развития атеросклероза, гипертензии, сахарного диабета 2-го типа и т.д. ИР, воздействуя на адипоциты висцеральной жировой ткани, способствует выработке адипоцитокинов, которые стимулируют процессы СРО липидов и еще более усиливают ГИ, в результате чего происходит увеличение содержания продуктов СРО липидов — гидроперекисей липидов. Гидроперекиси липидов вызывают усиленное образование hs CPR. Отсюда вытекает вполне логичное объяснение интенсификации процесса программируемой клеточной гибели, которое мы получили в своем исследовании, а именно: увеличение содержания hs CPR является одним из сигнальных механизмов усиленной выработки белка p53. Кроме этого, ИР вызывает активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, стимулирующей активность симпатической нервной системы. Гиперактивность данной системы приводит к увеличению образования свободных радикалов. Далее процесс носит аналогичный характер. Таким образом, процессы СРО липидов и программируемой клеточной гибели у пациентов с МС взаимосвязаны. Наличие сильной положительной связи между уровнем гидроперекисей и концентрацией белка p53 (r+0,71, p<0,05) подтверждает этот факт.

В нашем исследовании выявлена сильная прямая связь между уровнем гидроперекисей липидов и индексом массы тела (r+0,77, p<0,05), что может иметь следующее объяснение. В наших предыдущих исследованиях мы установили, что при нарастании индекса массы тела происходит усиление ИР [7]. Усугубление ИР приводит к интенсификации СРО липидов и увеличению концентрации гидроперекисей липидов, с последующей активацией апоптотической активности.

Обнаружены существенные отличия по содержанию в сыворотке крови гидроперекисей липидов и белка p53 у женщин в менопаузе и репродуктивном периоде при МС. Обладая мощным антиоксидантным воздействием, эстрогены относятся к «регуляторам» программируемой клеточной гибели и «защищают» клетки от токсического воздействия ряда веществ (нейротрансмиттеров, свободного кальция и др.), которые при поступлении внутрь клетки в больших количествах способствуют выработке свободных радикалов, высокореактивных молекул, разрушающих отдельные элементы клетки и в конечном счете приводящих к ее гибели [9]. При недостатке эстрогенов происходит интенсификация СРО липидов, идет сбой регуляции апоптоза.

Заключение. У пациентов с метаболическим синдромом процессы СРО липидов и программированной клеточной гибели интенсифицированы, о чем свидетельствует высокий уровень гидроперекисей липидов — 2,89 (1,94; 4,1) мкМ и белка p53–1,59 (1,361,91) U/мл в сыворотке крови.

Изучаемые процессы взаимосвязаны, так как выявлено наличие сильной положительной связи между уровнем гидроперекисей и концентрацией белка p53 (r+0,71, p<0,05), и их интенсивность нарастает параллельно индексу массы тела.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках НИР. Номер государственной регистрации 01201155614.

Библиографический список

1. Диагностика и лечение метаболического синдрома: Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. № 8 (6), прил. 2.
2. Гордеева А.В., Лабас Ю.А. Одноклеточные альтруисты // Природа. 2005. № 6.
3. Драпкина О.М., Клименков А.В., Ивашкин В.Т. Апоптоз кардиомиоцитов и роль ингибиторов АПФ // Российский кардиологический журнал. 2003. № 1. С. 81–86.
4. Москалев А.А. Старение и гены. СПб.: Наука, 2008. 358 с.
5. Оганов Р.Г. Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома: пособие для врачей. М., 2007. С. 8–16.
6. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. М.: Мед-М 54 пресс-информ, 2007. 224 с.
7. Чернышева Е.Н., Панова Т.Н., Балашов В.И. Изучение взаимосвязи индекса массы тела, артериальной гипертонии, уровня инсулина крови у пациентов с синдромом инсулинрезистентности // Естественные науки: журн. фунд. и прикл. исслед. Астрахань. Изд-во. АГУ. 2004. № 8. С. 102–104.
8. Cande C., Cecconi F., Dessen P. Apoptosis-including factor: key to the conserved caspase — independent pathways of cell death? // Cell Sci. 2002. Vol. 115. P. 4727–4734.
9. Ferbeyre G., Lowe S. W. The price of tumor suppression? // Nature. 2002. Vol. 415. P. 26–27.
10. Ridker P. M., Rifai N., Preffer M.A. Braundwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators: Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels // Circulation. 1998. Vol. 98. P. 839–844.

Translit

1. Diagnostika i lechenie metabolicheskogo sindroma: Rossijskie rekomendacii (vtoroj peresmotr) // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2009. № 8 (6), pril. 2.
2. Gordeeva A.V., Labas Ju.A. Odnokletochnye al»truisty // Priroda. 2005. № 6.
3. Drapkina O.M., Klimenkov A.V., Ivashkin V.T. Apoptoz kardiomiocitov i rol» ingibitorov APF // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2003. № 1. S. 81–86.
4. Moskalev A.A. Starenie i geny. SPb.: Nauka, 2008. 358 s.
5. Oganov R.G. Shkola po diagnostike i lecheniju metabolicheskogo sindroma: posobie dlja vrachej. M., 2007. S. 8–16.
6. Rojtberg G.E. Metabolicheskij sindrom. M.: Med-M 54 press-inform, 2007. 224 s.
7. Chernysheva E.N., Panova T.N., Balashov V.I. Izuchenie vzaimosvjazi indeksa massy tela, arterial»noj gipertonii, urovnja insulina krovi u pacientov s sindromom insulinrezistentnosti // Estestvennye nauki: zhurn. fund. i prikl. issled. Astrahan». Izd-vo. AGU. 2004. № 8. S. 102–104.
8. Cande C., Cecconi F., Dessen P. Apoptosis-including factor: key to the conserved caspase — independent pathways of cell death? // Cell Sci. 2002. Vol. 115. P. 4727–4734.
9. Ferbeyre G., Lowe S. W. The price of tumor suppression? // Nature. 2002. Vol. 415. P. 26–27.
10. Ridker P. M., Rifai N., Preffer M.A. Braundwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators: Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels // Circulation. 1998. Vol. 98. P. 839–844.

УДК 618.3–618.4–616.053.34–616.151.5–612.111.7–004.832 Оригинальная статья

ПРИМЕНЕНИЕ САМООБУЧАЮЩЕЙСЯ НЕЙРОННОЙ СЕТИ ДЛЯ ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ ТРОМБОГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В АКУШЕРСКОЙ И НЕОНАТАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ

Т.П. Бондарь — *ФГАОУ ВПО Северо-Кавказский федеральный университет, Институт живых систем, заведующая кафедрой медицинской биохимии, клинической лабораторной диагностики и фармации, доктор медицинских наук, профессор;* ***Е.О. Цатурян —*** *ФГАОУ ВПО Северо-Кавказский федеральный университет, Институт живых систем, кафедра медицинской биохимии, клинической лабораторной диагностики и фармации, аспирант;* ***М.А. Дерябин*** *— ФГАОУ ВПО Северо-Кавказский федеральный университет, Институт естественных наук, кафедра высшей алгебры и геометрии, аспирант;* ***А.А. Зайцев —*** *ФГАОУ ВПО Северо-Кавказский федеральный университет, Институт естественных наук, кафедра высшей алгебры и геометрии, аспирант.*

APPLICATION OF SELF-LEARNING NEURAL NETWORK IN OBSTETRICS AND NEONATAL PRACTICE

T.P. Bondar — *North-Caucasus Federal University, Institute of Living Systems, Head of Department of Medical Biochemistry, Clinical Laboratory Diagnostics and Pharmacy, Professor, Doctor of Medical Science;* ***E.O. Tsaturyan —*** *North-Caucasus Federal University, Institute of Living Systems, Department of Medical Biochemistry, Clinical Laboratory Diagnostics and Pharmacy, Post-graduate;* ***M.A. Deryabin —*** *North-Caucasus Federal University, Institute of Natural Sciences, Department of Algebra and Geometry, Post-graduate;* ***A.A. Zaytsev–*** *North-Caucasus Federal University, Institute of Natural Sciences, Department of Algebra and Geometry, Post-graduate.*

Дата поступления — 26.02.2013 г. Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Бондарь Т.П., Цатурян Е.О., Дерябин М.А., Зайцев А.А. **Применение самообучающейся нейронной сети для прогноза развития тромбогеморрагических осложнений в акушерской и неонатальной практике // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 282–286.**

Цель: изучение целесообразности применения самообучающейся нейронной сети для прогнозирования риска развития нарушений в системе гемостаза у новорожденных и их матерей в интранатальный период. *Материал и методы.* Обследовано 214 человек: 107 женщин в день родов и 107 их новорожденных детей. Морфофункциональное состояние тромбоцитов оценивали по результатам автоматического гематологического анализа, компьютерной цитоморфометрии и агрегатометрии тромбоцитов. Данные лабораторного обследования пациенток использованы в качестве обучающей выборки для нейросети с классической структурой «однослойный персептрон». *Результаты.* Апробацию нейронной сети проводили на пациентках с физиологически протекающей беременностью и с признаками дисбаланса системы гемостаза. На выходе нейросистема подтвердила на основании лабораторных исследований наличие либо отсутствие патологии системы гемостаза у двух конкретных пациенток и их новорожденных детей. *Заключение.* Внедрение в практическое акушерство разрабатываемой программы на базе нейросети приведет к снижению и профилактике развития тромбогеморрагических осложнений, позволит оптимизировать протокол лечебно-диагностических мероприятий, а также даст возможность мониторировать состояние гемостаза на фоне проводимой патогенетической терапии у женщин и их новорожденных детей в родах и неонатальном периоде.

Ключевые слова: новорожденный, роженица, гемостаз, нейронная сеть.

Bondar T.P., Tsaturyan E.O., Deryabin M.A., Zaytsev A.A. **Application of self-learning neural network in obstetrics and neonatal practice // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 282–286.**

The purpose of the study is to examine the feasibility of a self-learning neural network to predict the risk of hemostatic disorders in newborns and their mothers. *Material:* To solve the problems 214 patients have been under the study, of which — 107 women on a day of labor and 107 of their infants. Morphofunctional state of platelets was assessed by automatic hematological analysis, computer cytomorphometry and platelet aggregation. These laboratory studies of patients were used as a training set for a neural network. This study used a neural network with classical structure «layer perceptron.» *Results:* Testing of the neural network was carried out on two female patients with physiological pregnancy and signs of imbalance of the hemostatic system. At the output of neural network based on laboratory confirmed the presence or absence of pathology of the hemostatic system in two specific patients and their newborns. *Conclusion:* The introduction of practical obstetric program being developed based on the neural network will reduce and prevent the development of thrombohemorrhagic complications, the protocol will optimize diagnostic and treatment activities, and an opportunity for the state of hemostasis monitor on a background of pathogenetic therapy for women and their newborns during childbirth and neonatal period.

Key words: newborn, woman in childbirth, hemostasis, neural network.

Введение. В последние годы возрастает интерес исследователей к изучению системы гемостаза во время беременности, так как материнская смертность, связанная с беременностью, родами и послеродовым периодом, является одной из основных проблем современной медицины [1]. Отсутствие значительного прогресса в этой области связано с недостаточной ясностью процессов становления и регуляции гемостаза во время беременности. Помимо физиологических изменений гемостаза, особую

Ответственный автор — Цатурян Елена Олеговна
Адрес: г. Ставрополь, ул. Пирогова, 42/2, кв. 59
Тел.: +79197321369
E-mail: E-tsaturyan@yandex.ru

роль в повышении риска развития тромбозов играют врожденные и приобретенные дефекты системы гемостаза, которые потенцируют состояние гиперкоагуляции с тенденцией к развитию тромбозов [2].

Система мер в области охраны репродуктивного здоровья женщин занимает ведущее место в решении демографических проблем нашей страны [2]. В связи с этим возросло значение акушерской и неонатальной службы в системе здравоохранения. За последние годы отмечается значительное снижение перинатальной смертности. Так, в 2007 г. она составила 9,4‰ на 1000 родившихся живыми, а в 2010 г. 7,5‰ [3]. Однако эти данные значительно выше, чем в странах Европы. Кроме того, анализ статистических данных состояния здоровья беременных свидетельствует о негативной тенденции.

От состояния материнского организма зависит структурно-функциональная организация всей системы «мать — плацента — плод». Беременность с первых дней сопровождается комплексом динамических системных адаптационных реакций, направленных на поддержание гомеостаза и обеспечение нормального развития плода в новых изменившихся условиях [4]. Общеизвестное положение о склонности новорожденных как к геморрагическим, так и к тромботическим осложнениям до сих пор не имеет однозначной интерпретации.

Растущие объемы информации, появление новейших диагностических и лечебных технологий требуют новых подходов к обработке и интерпретации медицинских данных, к возможности накопления, хранения и использования опыта квалифицированных специалистов [5]. В настоящее время с усовершенствованием компьютерной техники появилась возможность использования в медицинских исследованиях искусственных нейронных сетей (ИНС), которые представляют собой экспертную систему, сходную с мозгом в возможностях обучения, сохранения и репрезентации опытного знания [6]. Особое место среди нейросетевых экспертных систем занимают прогностические модели, применяемые, например, для прогнозирования исходов заболеваний. В 1990 г. американская фирма «Апачи Медикл Системз Инк.» установила в реанимационном отделении одной из больниц штата Мичиган экспертную систему «Апачи III». Ее цель: прогнозирование исхода заболевания у больных, находящихся в тяжелом состоянии [7]. Все медицинские приложения ИНС для практического здравоохранения (диагностика, лечение, прогнозирование) созданы зарубежными авторами. Большинство отечественных работ направлено на исследование самих ИНС и моделирование с их помощью некоторых биологических процессов (Россиев). Вопросу использования ИНС в акушерстве и перинатологии посвящено крайне малое количество публикаций [6], а вопрос влияния дисбаланса в системе гемостаза матери на состояние новорожденных в научной литературе не изучен.

Целью настоящего исследования явилось изучение целесообразности применения ИНС для прогнозирования риска развития нарушений в системе гемостаза у новорожденных и их матерей.

Материал и методы. Для решения поставленных в исследовании задач нами обследовано 214 человек: 107 женщин в день родов и 107 новорожденных. Обследуемые находились в родильном отделении МБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Ставрополя».

Обследованные условно были разделены на 4 группы. I группа: 53 здоровые роженицы, средний возраст которых составил 25,4±3,6 года, акушерский анамнез без особенностей. II группа: 53 новорожденных от здоровых женщин первой группы, оценка состояния в родах не менее 7–8 баллов по шкале Апгар. III группа: 54 женщины с тромбогеморрагическими осложнениями. Критериями включения в данную группу являлись данные личного и семейного анамнеза. Пациентки обращались с неясным генезом внутриутробной гибели плода, задержкой развития плода, ранним развитием гестоза, привычным невынашиванием, тромбоэмболическими осложнениями при беременности, после родов, при использовании гормональной контрацепции, с повторными потерями беременности. Лабораторным критерием отбора служили данные гемостазиологических исследований, свидетельствующие о тромбофилитических, гиперкоагуляционных нарушениях, не соответствующих сроку беременности. IV группа: 54 ребенка, рожденных от матерей с тромбогеморрагическими осложнениями беременности и родов.

Морфофункциональное состояние тромбоцитов оценивали по результатам общего анализа крови, компьютерной цитоморфометрии тромбоцитов (КЦ) и агрегационной способности тромбоцитов. С помощью автоматического анализатора Cell-Din-1700 фирмы «Эббот» (США) определяли такие показатели, как общее количество тромбоцитов (PLT), средний объём тромбоцитов (MPV), ширина распределения тромбоцитов по объёму (PDW) и тромбокрит (PCT). Метод КЦ (компьютерная морфометрическая установка МЕКОС-Ц (ЗАО «Медицинские компьютерные системы», г. Москва)) позволил изучить следующие геометрические и оптические характеристики тромбоцитов: площадь клетки, диаметр клетки, фактор формы, поляризацию клетки, долю синего и красного цвета в препарате. В нашей работе исследование агрегационной активности тромбоцитов проводилось методом Born G. V. R. с графической регистрацией на лазерном агрегометре тромбоцитов (модель БИОЛА LA230 (Россия)) в обогащенной тромбоцитами плазме, в качестве индукторов агрегации использовали АДФ (0,2 мМ/л), коллаген (0,2%) и ристоцетин (5 мкМ/мл). Статистическую обработку данных в нашей работе проводили с использованием методов параметрического и непараметрического анализа и пакета Microsoft Excel. Определялись следующие статистические параметры: среднее (X), ошибка среднего (м) и стандартное отклонение (д). Достоверность различия средних определяли по критерию Стьюдента (t) для коэффициентов вариации, уровень значимости p выбран менее 0,05.

Известно, что задача прогнозирования риска развития нарушений в системе гемостаза у новорожденных и их матерей с математической точки зрения представляет собой задачу классификации. Необходимо множество всех диагностируемых разделить на два непересекающихся класса: здоровых и людей, имеющих признаки заболевания. При этом каждого пациента можно характеризовать набором диагностических данных, что позволяет использовать многомерные пространства в качестве абстрактной математической модели задачи. Одним из путей решения задачи классификации является использование аппарата ИНС.

Нейронные сети представляют собой метод моделирования, позволяющий воспроизводить зависимости различной степени сложности, в частности задачи

большой размерности, имеющие большое количество переменных. Особенностью математических нейроструктур является то, что они подстраиваются под решение конкретной задачи, основываясь на эталонных данных, которые имеют вид: «условие — результат». Процесс такой настройки называется обучением сети, благодаря чему этот подход к решению задачи относят к интеллектуальным методам.

Для решения конкретной задачи необходимо выбрать структуру нейронной сети из имеющегося многообразия существующих сетей. Единичными элементами структуры являются искусственные нейроны, представляющие собой упрощенные математические модели нейронов головного мозга. Каждый нейрон имеет некоторое количество входов и один выход. Ядром искусственного нейрона является некоторое выражение, называемое функцией активации, аргументом которой является линейная комбинация (взвешенная сумма) входных данных, а результат вычисления является выходом нейрона. Вся сеть состоит из набора искусственных нейронов, связных между собой через входы и выходы, что позволяет проектировать структуру, основываясь на условиях поставленной задачи. Обучение сети представляет собой подбор коэффициентов (синаптических весов) линейных комбинаций входных данных — аргументов функций активации.

Нами использована нейронная сеть с классической структурой «однослойный персептрон». Однослойный персептрон способен распознавать простейшие образы, а также решать задачи линейной классификации, когда по ряду признаков между рассматриваемыми классами можно четко обозначить границу, представляющую собой гиперплоскость для данного математического пространства. Функция активации нейрона персептрона является жесткой пороговой функцией, выход которой равен +1 или –1 в зависимости от величины взвешенной суммы входных данных. Основное преимущество однослойного персептрона заключается в том, что он крайне прост в проектировании и реализации.

Результаты. В результате проведенного обследования беременных женщин установлен ряд особенностей в системе гемостаза. Так, в группе женщин с тромбогеморрагическими осложнениями беременности отмечается достоверное увеличение количества и среднего объема тромбоцитов, геометрических и оптических показателей (средний диаметр и средняя площадь клетки, фактор формы, удельная оптическая плотность синего спектра в препарате и индекс омоложения тромбоцитов), а также показателей агрегации тромбоцитов со всеми индукторами в сравнении с группой беременных женщин без патологии (табл. 1). Полученные данные подтверждаются клинико-анамнестическим диагнозом.

У детей, рожденных от матерей с тромбогеморрагическими осложнениями, по сравнению с данными здоровых новорожденных достоверно повышены такие показатели, как количество и объем тромбоцитов, тромбокрит и ширина распределения тромбоцитов по объему. Аналогичные изменения отмечаются и для морфометрических показателей: повышены средний диаметр тромбоцитов, средняя площадь клетки, фактор формы, а также доля синего цвета в препарате и индекс омоложения тромбоцитов. Достоверное увеличение показателей агрегации тромбоцитов со всеми индукторами характерно и для новорожденных от матерей с тромбогеморрагическими осложнениями (табл. 2).

На основе лабораторных данных обследования 107 женщин и 107 их новорожденных детей была создана база в программе Excel, которая использовалась в качестве задачника для обучения ИНС. Все исходные данные разделены программой случайным образом на две неравные части: 90% от всех данных составили тренировочный набор для обучения сети, состоящий из данных обследования женщин в норме и при тромбогеморрагических осложнениях беременности, а также их новорожденных детей, 10% — экзаменационный (контрольный) набор для проверки правильности прогнозирования развития осложнений у детей, если их матери имели нарушения в системе гемостаза. Контрольные данные при обучении не вводились в сеть, их использовали однократно, когда функция ошибки стала минимальной, для проверки того, как нейронная сеть будет вести себя при вводе новых, неизвестных ей данных.

В качестве экзаменационных данных для апробации программы использовали результаты клинико-анамнестического и лабораторного обследования рожениц и их новорожденных, находящихся родильном отделении МБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Ставрополя».

Пример 1. *Пациентка Н., 23 года, беременность II, роды физиологические***.** Клинических и анамнестических признаков нарушения в свертывающей системе не имела. При введении количественных, функциональных, геометрических и оптических показателей тромбоцитарного звена гемостаза в самообучающуюся нейронную сеть программа на выходе прогнозировала отсутствие риска возникновения осложнений в родах у данной пациентки. Родоразрешение производилось через естественные родовые пути и не повлекло тромбогеморрагических осложнений, как в самих родах, так и в послеродовый период. Ребенок родился весом 3500 г. Срок гестации 39 недель**.** Состояние удовлетворительное, оценка по шкале Апгар 9 баллов. При осмотре признаков нарушения в свертывающей системе крови не выявлено. Результаты исследования количественного и морфофункционального состояния тромбоцитов новорожденного также были внесены в программу ИНС. В результате выявлено соответствие возрастным и физиологическим нормам, что подтвердило предположение ИНС о низком риске рождения у пациентки Н. ребенка с тромбогеморрагическими осложнениями. Ранний неонатальный период у данного новорожденного протекал без особенностей.

Пример 2. *Пациентка С., 29 лет, беременность II.* В анамнезе имела самопроизвольный выкидыш на сроке 12 недель, установленный в 1-ю беременность диагноз: антифосфолипидный синдром. Течение настоящей беременности сопровождалось субкомпенсированной формой хронической фетоплацентарной недостаточности на фоне проведения антикоагулянтной и антиагрегантной терапии. На основе лабораторных показателей гемостаза пациентки нейронная сеть констатировала наличие патологии системы гемостаза. Родоразрешение производилось через естественные родовые пути. Новорожденный имел умеренную асфиксию на 5-й минуте жизни, оценка по шкале Апгар 6. При лабораторном обследовании у новорожденного отмечались: повышенная агрегация тромбоцитов со всеми индукторами, укорочение времени свертывания крови и увеличение количества тромбоцитов. Анализ данных гемостазиологического исследования ребенка при помощи ИНС констатировал наличие риска развития тромбогеморрагических осложнений, что было поводом для коррекции патогенетической терапии с

Таблица 1

Основные показатели тромбоцитарного гемостаза женщин с тромбо-геморрагическими осложнениями и здоровых рожениц (X±м; p<0,05)

Показатели, имеющие достоверные различия	Здоровые женщины (n=53)	Женщины с тромбогеморрагическими осложнениями (n=54)
Общий анализ крови		
PLT, 10^9/л	276,73±8,18	308,86±11,86*
MPV, фл	9,3±0,2	10,2±0,3*
Морфометрические характеристики тромбоцитов		
Средний диаметр Тр, мкм	2,20±0,12	2,56±0,11*
Площадь Тр, мкм^2	3,91±0,40	5,47±0,49*
Фактор формы, у.е.	13,01±0,17	14,20±0,16*
Доля синего цвета, у.е.	0,34±0,02	0,46±0,02*
ИОТр, у.е.	0,98±0,08	1,63±0,11*
Показатели агрегационной активности		
Агрегация с АДФ, %	43,06±0,69	76,41±3,63*
Агрегация с коллагеном, %	38,05±0,91	69,04±2,67*
Агрегация с ристоцетином, %	47,33±0,72	88,3±5,71*

Примечание:* — достоверность различий в группах.

Таблица 2

Основные показатели тромбоцитарного гемостаза у детей, рожденных от здоровых матерей и с тромбогеморрагическими осложнениями (X±м; p<0,05)

Показатели, имеющие достоверные различия	Новорожденные от здоровых матерей (n=53)	Новорожденные от матерей с тромбогеморрагическими осложнениями (n=54)
Общий анализ крови		
PLT, 10^9/л	227,01±13,28	347,76±12,7*
MPV, фл	9,40±0,21	10,58±0,20*
PCT, %	0,26±0,01	0,38±0,01*
PDW, %	17,25±0,21	17,96±0,14*
Морфометрические характеристики тромбоцитов		
Средний диаметр Тр, мкм	2,30±0,21	3,31±0,15*
Площадь Тр, мкм^2	4,30±0,12	10,70±0,03*
Фактор формы, у.е.	15,01±0,31	20,25±1,34*
Доля синего цвета, у.е.	0,29±0,06	0,40±0,02*
ИОТр, у.е.	0,78±0,02	1,24±0,07*
Показатели агрегационной активности		
Агрегация с АДФ, %	4,80±0,26	6,87±0,24*
Агрегация с коллагеном, %	1,18±0,18	1,93±0,18*
Агрегация с ристоцетином, %	21,70±0,41	27,20±0,41*

Примечание: * — достоверность различий в группах.

целью профилактики клинических проявлений тромбогеморрагических осложнений.

Обсуждение. Безусловно доказано, что своевременная и адекватная нормализация в системе гемостаза у матерей и их новорожденных детей приведет к значительному снижению осложнений со стороны свертывающей системы, а также к уменьшению смертности рожениц и их детей в интранатальный период. Раннее прогнозирование тромбогеморрагических осложнений основано на комплексном обследовании матерей в дородовый период и должно включать клинико-анамнестические данные и результаты лабораторного исследования. Расчет, основанный на интуиции и опыте врача, не может гарантировать точность в прогнозировании риска развития тромбопатий у матерей и их новорожденных.

Заключение. Внедрение в практическое акушерство разрабатываемой программы на базе ИНС приведет к снижению и профилактике развития тромбогеморрагических осложнений, позволит оп-

тимизировать протокол лечебно-диагностических мероприятий, а также даст возможность мониторировать состояние гемостаза на фоне проводимой патогенетической терапии у женщин и их новорожденных детей в родах и неонатальном периоде.

Конфликт интересов. Работа проведена в рамках диссертационного исследования и не имеет коммерческой или иной заинтересованности физических или юридических лиц.

Библиографический список

1. Бондарь Т.П., Муратова А.Ю., Шаталова Г.Ю. Закономерности изменений состояния гемостаза в системе «мать — ребенок» при неосложненной беременности и тромбофилии // Вестн.к Ставропол. гос. ун-та, 2010. № 4. С. 187–195.

2. Макацария А.Д. Новый взгляд на причины и структуру материнской смертности // Журн. Рос. об-ва акушеров-гинекологов. 2008. № 1. С. 5–9.

3. Щербакова Е.Н. Население России: демографические итоги 2010 года (ч. 2) [Электронный ресурс] // Демоскоп Weekly. 2011. № 457/458. URL: demoscope.ru/weekly/2011/0457/barom04.php

4. Лифенко Р.А. Морфофункциональные особенности тромбоцитов и эритроцитов в структуре гестационной адаптации системы гемостаза: автореф. дис. … канд. мед. наук, М., 2009.

5. Бундало Н.Л., Россиев Д.А. Определение клинических особенностей хронического посттравматического стрессового расстройства методами нейросетевого моделирования и статистического анализа // Сибир. вестн. психиатрии и наркологии. 2008. № 1. С. 54–58.

6. Россиев Д.А. Самообучающиеся нейросетевые экспертные системы в медицине: теория, методология, инструментарий, внедрение: автореф. дис. … канд. мед. наук. Красноярск, 1996. 46 с.

7. Прогнозирование течения и исходов острого деструктивного парнкреатита / В.М. Тимербулатов, Р.Р. Фаязов, И.Х. Ишмухаметов, Ш.В. Тимербулатов // Мед. вестн. Башкортостана. 2008. № 5. С 58–64.

Translit

1. Bondar» T. P., Muratova A.Ju., Shatalova G.Ju. Zakonomernosti izmenenij sostojanija gemostaza v sisteme «mat» — rebenok» pri neoslozhnennoj beremennosti i trombofilii // Vestn.k Stavropol. gos. un-ta, 2010. № 4. S. 187–195.

2. Makacarija A.D. Novyj vzgljad na prichiny i strukturu materinskoj smertnosti // Zhurn. Ros. ob-va akusherov-genikologov. 2008. № 1. S. 5–9.

3. Shherbakova E.N. Naselenie Rossii: demograficheskie itogi 2010 goda (ch. 2) [Jelektronnyj resurs] // Demoskop Weekly. 2011. № 457/458. URL: demoscope.ru/weekly/2011/0457/barom04.php

4. Lifenko R.A. Morfofunkcional»nye osobennosti trombocitov i jeritrocitov v strukture gestacionnoj adaptacii sistemy gemostaza: avtoref. dis. … kand. med. nauk, M., 2009.

5. Bundalo N.L., Rossiev D.A. Opredelenie klinicheskih osobennostej hronicheskogo posttravmaticheskogo stressovogo rasstrojstva metodami nejrosetevogo modelirovanija i statisticheskogo analiza // Sibir. vestn. psihiatrii i narkologii. 2008. № 1. S. 54–58.

6. Rossiev D.A. Samoobuchajushhiesja nejrosetevye jekspertnye sistemy v medicine: teorija, metodologija, instrumentarij, vnedrenie: avtoref. dis. … kand. med. nauk. Krasnojarsk, 1996. 46 s.

7. Prognozirovanie techenija i ishodov ostrogo destruktivnogo parnkreatita / V.M. Timerbulatov, R.R. Fajazov, I.H. Ishmuhametov, Sh.V. Timerbulatov // Med. vestn. Bashkortostana. 2008. № 5. S 58–64.

УДК 616.596–007.17–07:616.153.747+616.153.472.3 Оригинальная статья

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ОЦЕНКЕ СТАДИИ ДЕСТРУКЦИИ НОГТЕЙ

Е.В. Уразовская — *ГБОУ ВПО Ростовский ГМУ Минздрава России, кафедра общей и клинической биохимии № 1, соискатель кафедры, врач клинической лабораторной диагностики, кандидат медицинский наук;* ***З.И. Микашинович*** *— ГБОУ ВПО Ростовский ГМУ Минздрава России, заведующая кафедрой общей и клинической биохимии № 1, профессор, доктор биологических наук.*

PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF BIOCHEMICAL MARKERS IN EVALUATION OF NAIL DESTRUCTION

E.V. Urazovskaya *— Rostov State Medical University, Department of General and Clinical Biochemistry № 1, Candidate of Medical Science;* ***Z.I. Mikashinovich —*** *Rostov State Medical University, Department of General and Clinical Biochemistry № 1, Professor, Doctor of Biological Science.*

Дата поступления — 31.01.2013 г. Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Уразовская Е.В., Микашинович З.И. **Патогенетическое значение биохимических маркеров в оценке стадии деструкции ногтей // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 286–290.**

Цель: определение состояния метаболического статуса пациенток с дистальным онихолизисом кистей рук. *Материал и методы.* Определяли содержание гемоглобина, эритроцитов, нейтрофильных гранулоцитов, уровень гликолитических процессов по содержанию лактата и пирувата, активность супероксиддисмутазы, каталазы, миелопероксидазы, нейтрофильной эластазы, активность щелочной фосфатазы сыворотки, а также содержание продуктов деградации коллагеновых структур по отношению фракций свободного и пептидносвязанного оксипролина крови 34 здоровых и 18 женщин с дистальным онихолизисом кистей рук. *Результаты.* У пациенток с дистальным онихолизисом и гемоглобинемией превалирует содержание свободной фракции оксипролина над пептидносвязанной, наблюдается активация гликолитических процессов по модуляционному механизму адаптации при незначительном увеличении лактата и пирувата, угнетении активности ферментов антиоксидантной защиты, щелочной фосфатазы сыворотки крови и активации нейтрофильной эластазы по сравнению со здоровыми 34 женщинами. *Заключение.* Функциональное состояние эритроцитов, нейтрофильных гранулоцитов крови пациенток с дистальным онихолизисом кистей рук при угнетении ферментов первой линии антиоксидантной защиты указывало на формирование хронического смешанного типа гипоксии.

Ключевые слова: дистальный онихолизис, гипоксия, деструкция, клетки и ферменты крови.

Urazovskaya E.V. Mikashinovich Z.I. **Pathogenetic significance of biochemical markers in evaluation of nail destruction // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 286–290.**

The purpose of the article is to evaluate the state of metabolic status of patients with distal onycholysis of hands. *Materials and methods:* Evaluation of hemoglobin, red blood cells, neutrophil granulocytes, the level of glycolytic processes of lactate and pyruvate, the activity of superoxide dismutase, catalase, myeloperoxidase, neutrophil elastase, serum alkaline phosphatase activity, as well as degradation products content of collagen structures to relative fractions of the blood free and peptide bound oxyproline. *Results:* It has been shown that free fraction oxyproline in 18 women with distal onycholysis of hands and hemoglobinemia prevails over peptide bound oxyproline fraction in blood, activated glycolytic processes on the modulation mechanism of adaptation with a slight increase of the lactate and pyruvate, the inhibition of activity of antioxidant enzymes, alkaline phosphatase and serum first phase elongation of blood coagulation as a result of the activated plasma recalcification time. *Conclusion:* The functional state of red blood cells, neutrophil granulocytes in the oppression of the first line of antioxidant enzyme defense and extension in patients with distal onycholysis of hands points to the formation of a mixed type of chronic hypoxia.

Key words: distal onycholysis, hypoxia, destruction, blood cells, blood enzymes.

Введение. Нарушение связи гипонихион, сосудистой системы ложа и колонизация микрофлорой кератиновых и кератогиалиновых структур ногтя приводят к нарушению целостности кожи, что является сигналом для апоптоза и ороговевания клеток. Важно установить причину деструкции кератогиалиновой ткани ногтей до формирования гиперкератоза ложа, так как излишнее разрастание кожи с высокой способностью к апоптозу является препятствием выдвижения ногтевой пластины в дистальном направлении.

Установление причины деструкции кератогиалиновой ткани ногтей до развития онихомикоза и нарушений роста ногтя диктуется необходимостью обоснованной терапии при дистальном онихолизисе. Изменение функциональной активности клеток и отношения фракций оксипролина может свидетельствовать о нарушении работы ферментов, что объясняет необходимость диагностики их особенностей и построения алгоритма обследования с использованием определения активности ферментов эритроцитов и лейкоцитов, участвующих в защите мембранных липопротеидных комплексов, протеолиза и детоксикации [1], в том числе при болезнях, сопровождающихся деструкцией ногтей. Считают, что дистальный онихолизис встречается как при болезнях обмена веществ, например щитовидной железы, так и при кожных заболеваниях [2]. В то же время существует разновидность, когда у пациентов нет этих заболеваний, сопровождающих данный вид ониходистрофии.

Цель исследования: выявление патогенетического значения биохимических показателей в оценке стадии деструкции ногтей при дистальном онихолизисе.

Материал и методы. Из 498 женщин с ониходистрофией различного возраста были выделены 18 женщин с дистальным онихолизисом кистей рук возраста 30–49 лет с давностью заболевания 2–4 недели без гиперкератоза ногтевого ложа. Обязательным критерием отбора пациенток в исследование было отсутствие острых и хронических заболеваний внутренних органов. В качестве сравнения использовали кровь 34 здоровых женщин того же возраста. Обследования проводились с соблюдением этических норм.

Объектом исследования явились компоненты крови. В 20%-ном гемолизате эритроцитов венозной крови, приготовленном на дистиллированной воде, исследовали активность каталазы (КФ 1.11.1.6) и супероксиддисмутазы — СОД (КФ 1.15.1.1), а также молочную и пировиноградную кислоты. В нейтрофилах крови определяли активность миелопероксидазы — МПО (КФ 1.11.1.7), эластазы (КФ 3.4.21.37), в сыворотке крови — активность щелочной фосфатазы (АЩФ), свободный оксипролин (СО) и пептидносвязанный оксипролин (ПО). В венозной крови определяли содержание эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина (Hb). Определение активности каталазы эритроцитов проводили методом, основанным на образовании комплексного соединения неразложившейся перекиси водорода с молибдатом аммония. Интенсивность желтого окрашивания, образовавшегося соединения определяли фотометрически [3]. Определение активности СОД проводили по методу Misra H. P. и Fridovich I. (1972) по степени ингибирования восстановленного нитросинего тетразолия в присутствии супероксидного радикала, генерируемого в реакции окисления адреналином молекулярного кислорода в щелочной среде [4]. Определение активности МПО проводили фотометрически по методу Klebanoff S. J. (1971), описанному Шафран М. Г. и Лызловой С. Н. [5]. Определение активности эластазы в нейтрофилах крови проводили по скорости гидролиза N-тетрабутоксикарбонилаланин-р-нитрофенилового эфира [6]. Определение активности щелочной фосфатазы (АЩФ) проводили по гидролизу n-нитрофенилфосфата, молочной кислоты (МК) — методом, описанными В. В. Меньшиковым, Л. Н. Делекторской, Р. П. Золотницкой и соавторами [7]. Определение пировиноградной кислоты (ПВК) проводили по методу Фридемана и Хаугена в модификации П. М. Бабаскина (1981) с динитрофенилгидразином, описанному З. И. Микашинович и В. И. Шепотиновским [1]. Определение ПО и СО проводили по окислению хлорамина Т с парадиметиламинобензальдегидом [8]. Определение содержания гемоглобина, эритроцитов**,** лейкоцитов проводили методами, описанными В. В. Меньшиковым, Л. Н. Делекторской Р. П. Золотницкой и соавторами [7].

Для оценки погрешностей количественных лабораторных методов исследования предварительно установили, что частотные результаты измерения имеют вид нормального распределения в одной и той же группе обследованных женщин, составленной нами по одному из признаков (возрасту, степени выраженности клинической симптоматики, стадии деструкции кератогиалиновой ткани ногтей), с наличием дистального онихолизиса.

Для анализа полученных результатов использовали следующие статистические характеристики: среднее арифметическое значение (M), среднее квадратичное отклонение (σ) — при оценке близости друг к другу результатов измерений, выполненных одним и тем же методом в одинаковых условиях у различных пациенток в группе по закону Гаусса — Лапласа [9]. Степень рассеяния вариант (степень разнообразия) оценивали, используя пределы (лимиты — lim), среднее квадратичное отклонение (σ), дисперсию

Ответственный автор — Уразовская Елена Викторовна
Адрес: 344034, г. Ростов-на-Дону, ул. Портовая, д. 150, корп. А, кв. 49.
Тел.: 89289643706
E-mail: e.urazovskaya@rambler.ru

(σ^2) и коэффициент вариации C_v. При отличии максимального и минимального значений варьирующего признака (показателя) менее чем на три значения σ распределение считали нормальным.

Вероятность безошибочного прогноза в 68,3, 95,5 и 99,7% рассчитывали по закону симметрии в пределах соответственно M±σ, M±2σ, M±3σ. В случае отклонения варианты более чем на 2σ считали варианты сильно отличающимися от значения M совокупности. При получении сильно отличающихся результатов сравнивали частоты фактического и теоретического рядов вариационного ряда с помощью критерия соответствия χ^2, используя величины степеней свободы.

О достоверности различий показателей сравниваемых групп судили по величине t-критерия достоверности после проверки распределения совокупностей на нормальность [9]. Нулевую гипотезу отвергали, статистически достоверными считали различия, соответствующие оценке ошибки вероятности p<0,05 при поочередном сравнении между собой однородных выборочных средних арифметических величин показателей крови пациенток.

Результаты. Средние арифметические величины содержания гемоглобина крови пациенток с дистальным онихолизисом были достоверно ниже показателей здоровых женщин и нормальных величин. Содержание эритроцитов, лейкоцитов крови женщин обеих обследуемых групп не имели достоверных различий, находились в пределах физиологических значений. Содержание пирувата эритроцитов крови пациенток с дистальным онихолизисом были достоверно выше показателей здоровых женщин (табл. 1).

Примечательно, что уровень лактата эритроцитов крови женщин пациенток с онихолизисом в 6 раз, а отношения лактат / пируват эритроцитов крови в 4 раза превышали показатели здоровых женщин.

Содержание ПО, СО и отношение СО/ПО крови пациенток с дистальным онихолизисом представлено в табл. 2. Средняя арифметическая величина содержания — показатель здоровых женщин.

Из табл. 2 следует, что показатели сыворотки крови пациенток с дистальным онихолизисом превышали соответствующие показатели здоровых женщин: ПО на 75%, СО в 9 раз, отношение СО/ПО в 2 раза.

Активность СОД и каталазы эритроцитов крови пациенток с дистальным онихолизисом представлена в табл. 3.

Как следует из табл. 3, у пациенток с дистальным онихолизисом выявили снижение активности СОД, каталазы эритроцитов, миелопероксидазы крови и повышение активности нейтрофильной эластазы крови по сравнению с контрольной группой женщин.

Необходимо указать, что наблюдали 2–6-кратное снижение АЩФ сыворотки крови пациенток с дистальным онихолизисом этого фермента относительно группы здоровых женщин того же возраста.

Обсуждение. Как следует из полученных данных, накопление фракций оксипролина в крови, изменение их отношения в сторону фракции, связанной с

Таблица 1

Показатели функциональной активности эритроцитов крови пациенток с дистальным онихолизисом

Показатель (M±2σ)	Здоровые, n = 34	Онихолизис, n = 18	Достоверность различий, p
Содержание эритроцитов,10^{12}/л	4,00±0,05	4,10±0,05	>0,05
Содержание гемоглобина, г/л	132±8	109±9	<0,05
Содержание пирувата, ммоль/л	0,180±0,020	0,220±0,020	<0,05
Содержание лактата, ммоль/л	0,98±0,04	6,4±0,08	<0,01
Отношение лактат/пируват	5,0±0,8	22±2	<0,05

Таблица 2

Содержание фракций оксипролина сыворотки крови пациенток с дистальным онихолизисом (30–49 лет)

Показатель	Здоровые, n=19			Пациентки с онихолизисом, n=17		
	M±m	M_i — M_x	±σ	M±m	M_i–M_x	±σ
ПО, усл.ед/гHb	0,28±0,01	0,20–0,36	0,04	1,13±0,03, p<0,05	0,89–1,27	0,12
СО, мкат/гHb	1,42±0,1	0,54–2,3	0,44	12,6±0,6, p<0,05	7,8–17,4	2,4
СО/ПО	5,07±0,11	4,11–6,03	0,48	11,1±0,2, p<0,05	9,8–12,4	0,6

Таблица 3

Активность ферментов клеток крови пациенток с дистальным онихолизисом (30–49 лет)

Показатель	Здоровые, n=20			Пациентки с онихолизисом, n=17		
	M±m	M_i — M_x	±σ	M±m	M_i–M_x	±σ
СОД эритроцитов, усл.ед/гHb	15,9±0,2	14,7–17,1	0,6	13,91±0,5, p<0,05	13,61–14,21	0,15
Каталаза эритроцитов, мкат/гHb	5,65±0,03	5,37–5,93	0,14	2,08±0,10, p<0,05	1,42–2,74	0,33
Миелопероксидаза мкмоль/г белка·мин	0,39±0,01	0,29–0,49	0,05	0,25±0,02, p<0,05	0,07–0,43	0,09
Нейтрофильная эластаза, нмоль/мл·мин	0,66±0,02	0,48–0,84	0,09	1,29±0,02, p<0,05	1,01–1,47	0,09

пептидами, может указывать на формирование защитной реакции со стороны ногтевого ложа и усиление ороговения кожных структур при развитии тканевого типа гипоксии. Более высокие показатели содержания пировиноградной и молочной кислот в эритроцитах крови пациенток с онихолизисом по сравнению с контрольной группой женщин указывали на активацию гликолитических процессов в клетках крови. Изменение метаболизма коллагена, в состав которого входит большая часть пролина, может привести к накоплению в крови оксипролина, связанного с пептидами. Однако превалирование содержания в крови пациенток с дистальным онихолизисом свободной фракции над пептидносвязанной может указывать на остроту деструктивного процесса и дефицит кислорода в тканях, что согласуется с результатами исследования функциональной активности эритроцитов крови.

Повреждение липопротеидных мембран при деструктивных процессах свободными радикалами в крови может привести к накоплению СО. Характер изменения активности ферментов первой линии антиоксидантной защиты может указывать на накопление в крови токсических продуктов обмена и свидетельствовать о нарушении процессов аэробного обмена. Можно предположить, что нарушение структуры кератогиалиновой ткани ногтя связано с изменением кислородного обеспечения обменных процессов в тканях. Возможно, более резкое снижение каталазы относительно СОД могло быть связано с нарушением проницаемости капилляров и мембраны эритроцитов и способствует выходу каталазы в окружающую среду. Активация деструктивных процессов подтверждается накоплением оксипролина в крови пациенток с дистальным онихолизисом.

Как показывают литературные данные, определение активности каталазы эритроцитов имеет диагностическое значение при болезни такахары, наследуемой по аутосомно-рецессивному типу, акаталаземии. Дефицит каталазы может наблюдаться при сахарном диабете и быть связан с нарушением обмена гомоцистеина [10]. При деструктивных процессах слизистых и альвеолярных перегородок он может быть обусловлен токсическим действием перекиси на коллагеновые структуры, при кожных заболеваниях, проявляющихся симптомами нарушения синтеза коллагена, основного компонента соединительной ткани, активацией компонентов калликреинкининовой системы. Вероятно, при деструктивных процессах кожи уровень активности гидроксипероксидаз должен соответствовать способности защитной реакции организма элиминировать продукты распада коллагеновых структур. Это предположение может быть подтверждено различной активностью каталазы при вирусных инфекциях, кожных болезнях, раке молочной железы, рассеянном склерозе [11]. По результатам представленных материалов исследования снижение активности миелопероксидазы на фоне активации нейтрофильной эластазы при отсутствии достоверных изменений количества лейкоцитов и эритроцитов крови, по нашему мнению, указывает на активацию факторов межклеточных взаимодействий, связанных с дегрануляционной способностью нейтрофильных гранулоцитов крови.

Таким образом, на этом фоне в крови пациенток с дистальным онихолизисом обнаружены активация металлопротеиназ нейтрофильных гранулоцитов крови, усиление активности нейтрофильной эластазы, снижение активности миелопероксидазы, что могло быть вызвано дегрануляцией нейтрофильных гранулоцитов в ответ на изменения обмена коллагена, что подтверждается снижением активности щелочной фосфатазы сыворотки крови при повышении отношения СО/ПО. Нарушение связей гипонихион и сосудов ложа при дистальном онихолизисе сопровождается снижением активности СОД и каталазы эритроцитов крови пациенток, что может быть косвенным свидетельством, отражающим патогенетическую роль клеток крови как функционального элемента системы с модуляционным механизмом адаптации к дефициту кислорода и энергии.

Заключение. *У* пациенток с дистальным онихолизисом обнаружено достоверное повышение уровня лактата эритроцитов крови, отношения лактат / пируват эритроцитов крови, активности нейтрофильной эластазы, отношения СО/ПО, снижение активности супероксиддисмутазы, каталазы эритроцитов, миелопероксидазы, щелочной фосфатазы сыворотки крови относительно здоровых женщин. Характер метаболических реакций женщин с дистальным онихолизисом указывает на формирование хронического смешанного типа гипоксии, диагностика которого патогенетически обосновывает назначение этиотропной терапии на раннем этапе данного вида ониходистрофии.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках запланированной докторской диссертации (И120211132439. Регистрационный номер 01201252926 от 28.02.2012).

Библиографический список

1. Микашинович З.И., Шепотиновский В.И. Влияние пирувата на обменные процессы в эритроцитах после острой массивной кровопотери // Украинский биохимический журнал. 1988. Т. 60, № 2. С. 57–60.

2. Бакстон П.К. Дерматология / пер. с англ. М.: «БИНОМ», 2006. 176 с.

3. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова [и др.] // Лабораторное дело. 1988. № 1. С. 16–19.

4. Саркисян О.Г. Особенности изменений метаболических процессов при атрофических кольпитах и их коррекция: автореф. дис. … канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2000. 21 с.

5. Шафран М.Г., Лызлова С. Н. Очистка и некоторые свойства миелопероксидазы лейкоцитов белых мышей // Вопросы медицинской химии. 1975. № 6. С. 629–623.

6. Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса плазменным альфа-1протеиназным ингибитором по ее энзиматической активности с синтетическим субстратом / В.Л. Доценко, Е.А. Нешкова, Г.А. Яровая [и др.] // Лабораторное дело. 1994. Т. 40, № 3. С. 20–25.

7. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике: справ. М., 1987. 368 с.

8. Кузнецова М.П., Порошина Л.Я., Приваленко М.Н. Модификация определения содержания оксипролина в сыворотке крови // Лабораторное дело. 1982. № 8. С. 8–10.

9. Ланг Т. А, Сесик М. Как описывать статистику в медицине? М.: Практическая медицина, 2011. 480 с.

10. Detection of a novel familial catalase mutation (Hungarian type D) and the possible risk of inherited catalase deficiency for diabetes mellitus / L. Goth, M. Vitai, P. Rass [et al.] // Electrophoresis. 2005. Vol. 26, № 9. P. 1646–1649.

11. Нагоев Б.С., Оразаев Н.Т. Состояние антиоксидантной системы организма у больных гриппом и гриппозной пневмонией // Клиническая лабораторная диагностика. 2011. № 6. С. 20–23.

Translit

1. Mikashinovich Z.I., Shepotinovskij V.I. Vlijanie piruvata na obmennye processy v jeritrocitah posle ostroj massivnoj krovopoteri // Ukrainskij biohimicheskij zhurnal. 1988. T. 60, № 2. S. 57–60.

2. Bakston P. K. Dermatologija / per. s angl. M.: «BINOM», 2006. 176 s.

3. Metod opredelenija aktivnosti katalazy / M.A. Koroljuk, L.I. Ivanova, I.G. Majorova [i dr.] // Laboratornoe delo. 1988. № 1. S. 16–19.

4. Sarkisjan O.G. Osobennosti izmenenij metabolicheskih processov pri atroficheskih kol»pitah i ih korrekcija: avtoref. dis. … kand. med. nauk. Rostov n/D, 2000. 21 s.

5. Shafran M.G., Lyzlova S. N. Ochistka i nekotorye svojstva mieloperoksidazy lejkocitov belyh myshej // Voprosy medicinskoj himii. 1975. № 6. S. 629–623.

6. Vyjavlenie lejkocitarnoj jelastazy cheloveka iz kompleksa plazmennym al»fa-1proteinaznym ingibitorom po ee jenzimaticheskoj aktivnosti s sinteticheskim substratom / V.L. Docenko, E.A. Neshkova, G.A. Jarovaja [i dr.] // Laboratornoe delo. 1994. T. 40, № 3. S. 20–25.

7. Men»shikov V.V. Laboratornye metody issledovanija v klinike: sprav. M., 1987. 368 s.

8. Kuznecova M.P., Poroshina L.Ja., Privalenko M.N. Modifikacija opredelenija soderzhanija oksiprolina v syvorotke krovi // Laboratornoe delo. 1982. № 8. S. 8–10.

9. Lang T. A, Sesik M. Kak opisyvat» statistiku v medicine? M.: Prakticheskaja medicina, 2011. 480 s.

10. Detection of a novel familial catalase mutation (Hungarian type D) and the possible risk of inherited catalase deficiency for diabetes mellitus / L. Goth, M. Vitai, P. Rass [et al.] // Electrophoresis. 2005. Vol. 26, № 9. P. 1646–1649.

11. Nagoev B.S., Orazaev N.T. Sostojanie antioksidantnoj sistemy organizma u bol»nyh grippom i grippoznoj pnevmoniej // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2011. № 6. S. 20–23.

УДК 616.8–009.27–053.9:616–072 Оригинальная статья

ПОСТУРАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ СТАБИЛОМЕТРИИ

О. О. Зитева — *ГБОУ ВПО Самарский ГМУ Минздрава России, соискатель кафедры неврологии и нейрохирургии, врач-невролог Самарского областного клинического госпиталя для ветеранов войн;* ***И. Е. Повереннова —*** *ГБОУ ВПО Самарский ГМУ Минздрава России, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии, доктор медицинских наук, профессор.*

POSTURAL VIOLATIONS IN ELDERLY PEOPLE ACCORDING TO COMPUTER STABILOMETRY

O. O. Ziteva *— Samara State Medical University, Department of Neurology and Neurosurgery, Neurologist;* ***I. E. Poverennova*** *— Samara State Medical University, Head of Department of Neurology and Neurosurgery, Professor, Doctor of Medical Science.*

Дата поступления — 22.03.2013 г. Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Зитева О. О., Повереннова И. Е. **Постуральные нарушения у людей пожилого возраста по данным компьютерной стабилометрии // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 291–294.**

Крайне актуальны для людей пожилого возраста постуральные нарушения (ПН). *Цель:* изучение особенностей постурального контроля у пожилых людей с помощью компьютерной стабилометрии (КС). Данная методика также может служить контролем эффективности проводимой терапии ПН. *Материал и методы.* Исследовано 138 пациентов, возраст которых колебался от 61 до 102 лет и составил в среднем 77,8±2,3 года. Исследованные были разделены на три возрастные группы по 46 человек каждая: пожилые, старики и долгожители. *Результаты.* Установлено выраженное снижение компенсаторных возможностей поддержания равновесия у людей после 60 лет, при этом отмечен рост постуральной неустойчивости соответственно увеличению возраста. До начала терапии у всех больных выявлено значительное увеличение площади и длины статокинезиограмм, скорости перемещения центра давления; среднее значение параметра «среднее положение центра давления» во фронтальной и сагиттальной плоскостях значительно отличались от нормальных показателей. После проведения стандартного курса лечения средние значения параметров «Девиация», «Путь» и «Скорость» уменьшились по сравнению с аналогичными значениями до лечения. Среднее значение параметра «Площадь» оказалось наиболее чувствительным к лечебным воздействиям. *Заключение.* Метод КС позволяет достаточно объективно проводить ранюю диагностику ПН у пожилых и оценивать их состояние в динамике.

Ключевые слова*:* постуральные нарушения, пожилой возраст, компьютерная стабилометрия.

Ziteva O. O., Poverennova I. E. **Postural violations in elderly people according to computer stabilometry // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 291–294.**

Postural violations (PV) compose the topical issue for elderly people**.** *The research objective* is to study features of postural control at elderly people by means of the computer stabilometry (CS). This technique can also serve as control of efficiency of the carried out therapy of PN. In literature there are only single researches devoted to the change of the main rack for persons over 60 years. *Material and Methods:* 138 patients aged from 61 to 102 years have been investigated and averaged 77,8+2,3 years. Three age groups of the persons under the study by 46 years have been determined: elderly, old men and long-livers**.** *Results* proved the expressed decrease in compensatory opportunities of maintenance of balance at people after 60 years, growth of postural instability according to the increase in age. Prior to therapy at all patients significant increase in the area and length of statokineziograms, speed of movement of the center of pressure has been revealed; average value of the «average position of the center of pressure» parameter in the frontal and sagittal planes considerably differed from normal indicators. After carrying out a standard course of treatment average values of the Deviation, Way and Speed parameters decreased in comparison with similar values before the treatment. Average value of the area parameter appeared to be the most sensitive to medical influences. *Conclusion:* The CS method allows to carry out rather objectively early diagnostics of PN at elderly people and to estimate their condition in dynamics.

Key words: postural violations, advanced age, computer stabilometry.

Введение. В последние годы весьма актуальными стали вопросы новой медицинской специальности — постурологии, или учения о вертикальном положении тела человека и способах его удержания. Постурология в мире существует уже 30 лет, а в России стала известна совсем недавно [1]. Под постуральной неустойчивастью понимают нарушение способности удерживать равновесие при изменении положении тела или ходьбе [2]. Двигательные нарушения в пожилом и старческом возрасте являются весьма частыми и представляют собой важную проблему неврологии и геронтологии [3]. Большая распространенность данной патологии среди лиц пожилого и старческого возраста, тяжесть и выраженность двигательных нарушений у пожилых, значимость этой неврологической симптоматики для качества жизни больных пожилого возраста, трудности терапии и реабилитации делают проблему диагностики и лечения двигательных нарушений у лиц пожилого и старческого возраста весьма актуальной [4]. До настоящего времени не существует единой точки зрения о механизмах развития постуральной неустойчивости у людей пожилого возраста. Постуральные нарушения

Ответственный автор — Зитева Олеся Олеговна
Адрес: г. Самара, ул. Юбилейная, 55, кв. 102
Тел.: 89276004167
E-mail olesya.ziteva@yandex.ru

(ПН) складываются из нарушения позы, статики и походки. Причины ПН у пожилых крайне разнообразны: снижение зрения, остеохондроз, деформирующий остеоартроз, ортопедическая патология, заболевания щитовидной железы, депрессия, патологический страх перед падениями и др. С возрастом ПН нарастают. На современном этапе говорят о том, что незначительные ПН в пожилом возрасте не являются патологией. Походка у пожилых по сравнению с молодыми становится более осторожной, что проявляется в укорочении шага, увеличении во время ходьбы периода опоры на обе ноги, уменьшении продолжительности периода отталкивания от опоры. Именно ПН часто являются причиной падений у людей пожилого возраста. По данным ряда авторов, падения встречаются у 13% пожилых. К факторам риска падений относятся деменция, депрессия, ортостатическая гипотензия. В диагностике двигательных нарушений традиционно используются методы балльной оценки, которые отличаются сложностью проведения и малой объективностью получаемых данных. Кроме того, имеющиеся методы исследования не позволяют комплексно оценить объем и выраженность всех видов двигательных нарушений у больного. Поэтому в последние годы все большее внимание уделяется методикам, объективизирующим информацию о нарушениях функции движения. Среди современных технологий, получивших развитие за последние десятилетия, выделяется метод стабилометрии [5]. Высокая чувствительность данной методики позволяет ей объективно и в ранние сроки выявлять двигательные нарушения, а также служить методом контроля за эффективностью проводимой терапии.

Цель: изучение особенностей постурального контроля у пожилых людей с помощью компьютерной стабилометрии (КС).

Материал и методы. Исследовано 138 пациентов, возраст которых колебался от 61 до 102 лет и составил в среднем 77,8±2,3 года. Пациенты были разделены на три возрастные группы по 46 человек каждая: 61–75 лет — пожилой возраст, 76–90 лет — старческий возраст и более 90 лет — долгожители. Всем больным проведено комплексное обследование, включавшее неврологический осмотр и дополнительные методы исследования: компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, электроэнцефалография, ультразвуковое исследование сосудов брахиоцефального ствола, лабораторные анализы. В неврологическом статусе у всех больных отмечались нарушения функции равновесия. Пациенты получали комплексное медикаментозное (сосудистые, ноотропные, витаминотерапия) и физиотерапевтическое лечение на протяжении 10–12 дней. Всем больным проводилось стабилометрическое исследование с помощью лечебно-диагностического комплекса «МБН-Биомеханика» (НМФ МБН, г. Москва). Принцип стабилометрии основан на регистрации текущих координат и колебаний проекции общего центра массы человека в вертикальной позе на площадь опоры с учетом массы и роста пациента [6]. КС осуществлялась в специально оборудованном помещении в присутствии врача. Пациента устанавливали на платформу с положением ног в европейской и американской позициях. От момента готовности пациента до начала исследования выдерживался промежуток времени не менее 30 секунд для того, чтобы избежать изменения параметров от переходных процессов. Время регистрации стабилограммы составляло не менее 50 секунд, что связано с частотой опроса датчиков. С целью получения корректных данных проводилось четыре последовательных стабилометрических прохода в каждой позиции, из них два методикой «Тест Ромберга» с закрытыми глазами с перерывом в 40 секунд. В каждой группе КС осуществлялась до и после лечения. Для обработки данных применяли методы описательной статистики, корреляционного анализа, определения достоверности разницы между данными в трех возрастных группах. Полученные результаты были сформированы по однородности признаков в выборке, и для каждого из них определены статистические распределения. Вероятность различия (p) считали достоверной при $p<0,05$. На основании полученных результатов осуществлен выбор метода статистического анализа. Статическая обработка стабилометрических данных по совокупности исследуемых пациентов проводилась с помощью ПЭВМ класса Pentium 4 с тактовой частотой 2,4 Гц и ОЗУ 4 Гб, операционной системой Windows-Vista. Анализ проводился при помощи временных пакетов статистического анализа: Statgraphics Plus for Windoows версии 4,0 и Statistica for Windows версии 8,0.

Результаты. При проведении стабилометрического исследования у пациентов трех групп были получены подробные результаты, которые характеризовали имеющиеся нарушения основной стойки. В неврологическом статусе у больных всех групп отмечалось нарушение позы, выявлялись спонтанные падения в анамнезе, при этом отмечался рост постуральной неустойчивости соответственно увеличению возраста больных.

До начала терапии во всех наблюдениях выявлено значительное увеличение площади и длины статокинезиограммы, скорости перемещения центра давления. Среднее значение параметра «Среднее положение центра давления» во фронтальной и сагиттальной плоскости (X;Y) значительно отличалось от нормальных показателей, что свидетельствует об оказываемой неравномерной нагрузке на нижние конечности в вертикальном положении, обусловленной различными возрастными проблемами: деформирующим остеоартрозом, остеохондрозом, зрительными нарушениями и др. Девиация от среднего положения центра давления по сагиттальной и фронтальной линии (y; x), площадь статокинезиограммы (S), путь центра давления (L), скорость перемещения центра давления (V) значительно превышали нормальные значения. По каждому из рассматриваемых параметров определялась разница между их средними значениями и значениями нормы. После проведения курса стационарного лечения через 12–14 дней стабилометрическое исследование повторялось. При повторном исследовании рассматривались те же самые параметры, что и при первичном. Средние значения параметров «Девиация», «Путь» (L) и «Скорость» (V) уменьшились по сравнению с аналогичными их значениями до лечения. Среднее значение параметра «Площадь» (S) оказалось наиболее чувствительным к лечебным воздействиям. Анализ значимости отличий стабилометрических показателей до и после лечения в европейской и американской позициях представлен в табл. 1–3.

Обсуждение. Результаты исследования выявили нарушения основной стойки, что свидетельствует о значительном снижении компенсаторных возможностей поддержания равновесия и основной стойки у людей старше 60 лет [7]. Средние значения большинства параметров значительно отличались от

Таблица 1

**Параметры стабилограмм: европейская и американская позиции.
Первая возрастная группа (пожилые — 61–75 лет)**

Характеристики	$X_{abs,}$ Мм	Y, Мм	x, мм	y, мм	L, мм	s, мм^2	V, мм/с	Угол, град.
Европейская позиция								
Норма	1,1± 10,8	29,2± 28,2	5,4	14,1	435,3± 154,2	99,5± 84,4	10,6± 7,4	0,00
До лечения	3.01± 1,87	27.12± 17,2	15,9± 6,87	17.1± 7,93	932.83± 402,34	961,9± 379,89	18,7± 5,99	3,37± 2,34
После лечения	4,57± 2,38	26.2± 15,1	12,8± 5,14	15,3± 6,1	846,35± 335,51	836,86± 204,7	16.7± 5,4	2,1± 1,43
Американская позиция								
Норма	0	50	8	8	435,3	201,06	10,6	0,00
До лечения	16,5± 10,2	68,4± 16,6	9,85± 5,76	14,3± 5,11	912,1± 454,3	579,75± 456,4	13,02±3,9	9,42± 4,36
После лечения	14,02± 6,1	68,75±15,9	8,98± 3,4	11,9± 4,1	873,21± 402,4	514,3± 231,5	10,7± 3,3	8,97± 4,03

Таблица 2

**Параметры стабилограмм: европейская и американская позиции.
Вторая возрастная группа (старики — 76–90 лет)**

Характеристики	$X_{abs,}$ Мм	Y, Мм	x, мм	y, мм	L, мм	S, мм^2	V, мм/с	Угол, град.
Европейская позиция								
Норма	1,1± 10,8	29,2± 28,2	5,4	14,1	435,3± 154,2	99,5± 84,4	10,6± 7,4	0,00
До лечения	3.89± 2,34	30.18± 19,6	15,9± 6,87	19.1± 8,54	998.43± 429,97	979,9± 408,59	21.1± 6,49	4.48± 2,78
После лечения	4.81± 2,84	28.6± 15,4	12,2± 5,14	14,2± 5,3	719.98± 379,73	681.02± 234,9	15.3± 4,7	2,6± 1,69
Американская позиция								
Норма	0	50	8	8	435,3	201,06	10,6	0,00
До лечения	18,7± 12,3	74,3± 17,8	10,67± 6,1	5,3± 6,11	967,9± 498,1	602,1± 470,4	14,98± 4,2	10,7± 5,18
После лечения	15,4± 6,9	71,64± 17,2	7,61± 3,6	12,6± 4,5	892,01± 411,4	532,5± 246,5	11,9± 3,6	10,12± 5,34

Таблица 3

**Параметры стабилограмм: европейская и американская позиции.
Третья возрастная группа (долгожители — старше 90 лет)**

Характеристики	$X_{abs,}$ Мм	Y, Мм	x, мм	y, мм	L, мм	S, мм^2	V, мм/с	Угол, град.
Европейская позиция								
Норма	1,1± 10,8	29,2± 28,2	5,4	14,1	435,3± 154,2	99,5± 84,4	10,6± 7,4	0,00
До лечения	4,58± 2,26	36,7± 22,6	17,8± 9,1	20,9± 9,12	1199,8± 571,36	1197,6± 628,47	25,2± 6,49	5,1± 2,97
После лечения	4,25± 2,23	32.9± 18,4	15,9± 6,19	17,3± 6,7	1092± 467,25	1084,3± 579,7	23,1± 5,9	3,6± 1,95
Американская позиция								
Норма	0	50	8	8	435,3	201,06	10,6	0,00
До лечения	20,1± 13,5	79,4± 19,7	11,54± 6,9	15,9± 6,28	1041,6± 509,8	817,7± 416,2	19,78±6,1	12,8± 6,29
После лечения	16,9± 7,2	76,94± 18,5	8,31± 4,5	14,4± 4,1	998,56± 496,2	800,4± 407,5	9,64± 4,61	12,6± 6,88

нормальных показателей, что свидетельствует об оказываемой неравномерной нагрузке на нижние конечности в вертикальном положении, обусловленной различными возрастными проблемами: деформирующим остеоартрозом, остеохондрозом, зрительными нарушениями и др. [8]. Полученные показатели отражают объективную оценку наличия, выраженности и качественных характеристик ПН в пожилом возрасте.

Эффективность проведенного лечения отражается при КС в изменениях отдельных параметров двигательного акта, в том числе при поддержании равновесия в вертикальной стойке. Проведенные исследования показывают наличие достоверных отличий параметров стабилограмм, полученных до и после лечения. Это позволяет использовать метод стабилометрии для контроля за эффективностью проводимого лечения у пациентов с постуральными нарушениями. При проведении стабилометрического исследования после курса лечения отмечены измения в сторону уменьшения значений всех стабилометрических параметров, характеризующих постуральные нарушения, а именно: «Девиация» (x, y), «Путь» (L), «Площадь» (S) и «Скорость» (V). Наиболее «чувствительными» к лечению оказались пациенты первой группы (пожилые). Здесь все указанные параметры достоверно и значительно улучшились. У стариков (вторая возрастная группа) улучшения всех стабилометрических параметров были менее выраженными. Положительная динамика параметров стабилограм после лечения в третьей группе пациентов (долгожители) была незначима. Девиация осталась выраженной значительно и после лечения во всех группах. «Путь», пройденный ЦД (L), и «Скорость» перемещения ЦД (V) у больных значительно не изменились. Проведенное исследование показало, что у пожилых людей отмечается достоверный рост большинства рассмотренных параметров стабилограмм с увеличением возраста [9–11]. Учитывая возраст обследованных, имеющиеся заболевания, а также относительно небольшой срок лечения, трудно ожидать изменений в состоянии больного, которые могут положительно отразиться на собственной частоте колебаний центра давления, несмотря на наличие улучшений ряда параметров стабилограмм. С помощью метода стабилометрии выявлено значительное изменение в сторону увеличения некоторых из значений рассматриваемых стабилометрических параметров для пациентов пожилого возраста по сравнению с данными статистической нормы. Эти изменения значимы ($p<0,05$).

Заключение. Таким образом, одной из характерных особенностей КС является возможность объективной оценки динамики течения заболевания в ходе процесса реабилитации. Проведенные исследования у больных геронтологического профиля с постуральными нарушениями выявили четкую зависимость между характером преобладающих двигательных нарушений в клинической картине заболевания и результатами стабилометрического исследования. Метод стабилометрии позволяет достаточно объективно проводить ранюю диагностику постуральных нарушений и оценивать их состояние в динамике.

Конфликт интересов. Работа была выполнена в соответствии с тематикой и планом научной деятельности ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. Номер государственной регистрации: 01200105309.

Библиографический список

1. Скворцов Д.В. Клинический анализ движений: стабилометрия. М.: Антидор, 2000. 192 с.

2. Дамулин И.В., Жученко Т.Д., Левин О.С. Нарушения равновесия и походки у пожилых // Достижения нейрогериатрии / под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина. М.: ММА, 1995. Т. 1. С. 71–97.

3. Tinetti M.E. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients // J.Am. Geriatr. Soc. 1986. № 34. P. 119–126.

4. Postural control in siblings to scoliosis patients and scoliosis patients / J. Lidstrom, S. Friberg, L. Lindstrom [et al.] // Spine. 1988. Vol. 9, № 13. P. 1070–1074.

5. Гурфинкель В.С., Коц Я.М., Шик М.Л. Регуляция позы человека. М.: Наука, 1965. 255 с.

6. Доценко В.И. Качество удержания вертикальной позы — важный показатель общего и психоневрологического здоровья человека // Медицинский алфавит. 2007. № 1. С. 18–21.

7. Миронов С. П., Романов А.И., Решетник В.К. Клинический анализ движений: организационные, общие и методические аспекты // Кремлевская медицина: клин. вестн. 1999. № 4. С. 25–27.

8. Дубовик В.А. Возможности компьютерной стабилографии в диагностике заболеваний с нарушением равновесия. // Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения: тез. докл. науч. конф. СПб., 1995. С. 82.

9. Жученко Т.Д. Нарушения равновесия у больных пожилого возраста с хронической сосудистой мозговой недостаточностью (клинико-стабилографический анализ): автореф. дис…. канд. мед. наук. М., 1995. 24 с.

10. Левин О.С. Нарушения ходьбы: механизмы, классификация, принципы диагностики и лечения // Экстрапирамидные расстройства / под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. М.: МЕДпресс-информ, 2002. С. 473–494.

11. Мареев О.В., Шоломов И.И., Горожанкин А.В., Монахова О.А. Исследование функции равновесия методом видеостабилометрии у пациентов с атаксией // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 92–97.

Translit

1. Skvorcov D.V. Klinicheskij analiz dvizhenij: stabilometrija. M.: Antidor, 2000. 192 s.

2. Damulin I.V., Zhuchenko T.D., Levin O.S. Narushenija ravnovesija i pohodki u pozhilyh // Dostizhenija nejrogeriatrii / pod red. N.N. Jahno, I.V. Damulina. M.: MMA, 1995. T. 1. S. 71–97.

3. Tinetti M.E. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients // J.Am. Geriatr. Soc. 1986. № 34. P. 119–126.

4. Postural control in siblings to scoliosis patients and scoliosis patients / J. Lidstrom, S. Friberg, L. Lindstrom [et al.] // Spine. 1988. Vol. 9, № 13. P. 1070–1074.

5. Gurfinkel» V. S., Koc Ja.M., Shik M.L. Reguljacija pozy cheloveka. M.: Nauka, 1965. 255 s.

6. Docenko V.I. Kachestvo uderzhanija vertikal»noj pozy — vazhnyj pokazatel» obshhego i psihonevrologicheskogo zdorov»ja cheloveka // Medicinskij alfavit. 2007. № 1. S. 18–21.

7. Mironov S. P., Romanov A.I., Reshetnik V.K. Klinicheskij analiz dvizhenij: organizacionnye, obshhie i metodicheskie aspekty // Kremlevskaja medicina: klin. vestn. 1999. № 4. S. 25–27.

8. Dubovik V.A. Vozmozhnosti komp»juternoj stabilografii v diagnostike zabolevanij s narusheniem ravnovesija. // Aktual»nye voprosy kliniki, diagnostiki i lechenija: tez. dokl. nauch. konf. SPb., 1995. S. 82.

9. Zhuchenko T.D. Narushenija ravnovesija u bol»nyh pozhilogo vozrasta s hronicheskoj sosudistoj mozgovoj nedostatochnost»ju (kliniko-stabilograficheskij analiz): avtoref. dis…. kand. med. nauk. M., 1995. 24 s.

10. Levin O.S. Narushenija hod»by: mehanizmy, klassifikacija, principy diagnostiki i lechenija // Jekstrapiramidnye rasstrojstva / pod red. V.N. Shtoka, I.A. Ivanovoj-Smolenskoj, O.S. Levina. M.: MEDpress-inform, 2002. S. 473–494.

11. Mareev O.V., Sholomov I.I., Gorozhankin A.V., Monahova O.A. Issledovanie funkcii ravnovesija metodom videostabilometrii u pacientov s ataksiej // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2013. T. 9, № 1. S. 92–97.

ОНКОЛОГИЯ

УДК 616:006–089:616.8–089 Оригинальная статья

КОРРЕКЦИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ УРОВНЯ КРАНИОВЕРТЕБРАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА И ВЕРХНЕШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

С. П. Бажанов — *ФГБУ Саратовский НИИТО Минздрава России, отдел инновационных проектов в нейрохирургии и вертебрологии, старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук;* ***В. Ю. Ульянов*** *— ФГБУ Саратовский НИИТО Минздрава России, отдел инновационных проектов в нейрохирургии и вертебрологии, старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук;* ***И. А. Норкин*** *— ФГБУ Саратовский НИИТО Минздрава России, директор института, профессор, доктор медицинских наук;* **Д. А. Гуляев** *— ФГБУ Российский НИНХИ им. проф. А. Л. Поленова Минздрава России, нейрохирургическое отделение № 2, старший научный сотрудник, доктор медицинских наук.*

CORRECTION OF IMMUNE DISORDERS IN PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS AT LEVEL OF CRANIOVERTEBRAL JUNCTION AND UPPER CERVICAL SPINE

S. P. Bazhanov *— Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Department of Innovative Projects in Neurosurgery and Vertebrology, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Science;* ***V. Yu. Uljanov*** *— Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Department of Innovative Projects in Neurosurgery and Vertebrology, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Science;* ***I. A. Norkin*** *— Director of Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Professor, Doctor of Medical Science;* ***D. A. Gulyaev*** *— Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery n.a. Professor A. L. Polenov, Neurosurgery Ward №2, Senior Research Assistant, Doctor of Medical Science.*

Дата поступления — 30.10.2012 г. Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Бажанов С. П., Ульянов В. Ю., Норкин И. А., Гуляев Д. А. **Коррекция иммунологических нарушений у больных со злокачественными опухолями уровня краниовертебрального отдела позвоночника // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 295–301.**

Цель: изучение показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных со злокачественными опухолями уровня верхнешейного отдела позвоночника. *Материал и методы*. Объектом исследования стали 22 больных со злокачественными опухолями области краниовертебрального перехода и верхнешейного отдела позвоночника. Для оценки функционирования иммунной системы применялись методы иммунофенотипирования популяционной и субпопуляционной принадлежности лимфоцитов периферической крови. Параметры цитокинового статуса и функциональная (цитотоксическая) активность NK-клеток исследовались с помощью иммуноферментных методов. Все показатели в целях большей объективизации данных представлялись в абсолютных и относительных величинах. Во всех случаях проводилась адъювантная терапия. *Результаты*. Применение средств для коррекции клеточного звена иммунитета ведет к увеличению содержания CD3+ (Т-лимфоцитов) и CD3+CD8+ (Т-киллеров). Уровень цитокинов в изучаемых группах в динамике достоверно не изменяется. Динамика показателя цитотоксической (функциональной) активности NK-клеток в первой группе после проведения комплексного лечения более высокая, чем до лечения. Показатель цитотоксической (функциональной) активности NK-клеток во второй изучаемой группе после проведения комплексного лечения ниже, чем до лечения. *Заключение*. Применение иммунотропной терапии на фоне комплексного лечения позволяет позитивно влиять на показатели иммунного статуса.

Ключевые слова: позвоночник, злокачественные опухоли, иммунитет.

Bazhanov S. P., Uljanov V. Yu., Norkin I. A., Gulyaev D. A. **Correction of immune disorders in patients with malignant tumors at level of craniovertebral junction and upper cervical spine // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 295–301.**

Objective: To study the cellular and humoral immunity in patients with malignant tumors of the upper cervical spine. *Material and methods*: The study included 22 patients with malignant tumors of the craniovertebral junction and upper cervical spine. To assess the function of the immune system the methods of population and subpopulation immunophenotyping of peripheral blood lymphocytes have been applied. Cytokine parameters and functional status (cytotoxic) activity of NK-cells have been studied using immunofermental methods. The indices have been presented in absolute and relative terms. All the patients have been subjected to the adjuvant therapy. *Results*: Correction of cellular immunity has led to significant increase in CD3 + (T-lymphocytes) and CD3 + CD8 + (T-killers). Cytokine levels in the groups studied in the dynamics have not been significantly altered. The changes of cytotoxic (functional) activity of NK-cells in the first group after the combined treatment have been considered to be higher than before the treatment. Cytotoxic index of (functional) activity of NK-cells in the second group under the study after the combined treatment has been determined to be lower than before the treatment. *Conclusion*: It has been found out that the application of complex treatment accompanied by immunotropic therapy may positively influence the immune status.

Key words: spine, malignant tumors, immunity.

Введение. «Отсутствие решающих успехов в области терапии и профилактики рака вызывает в последние годы как среди общественности, так и среди ученых глубокое разочарование, нередко переходящее в чрезмерный пессимизм и даже отчаяние…» — эти слова выдающегося ученого Джона Хиггинсона, директора «Международного агентства по изучению рака», произнесенные в 1968 г., сегодня звучат так же

Ответственный автор — Ульянов Владимир Юрьевич
Адрес: 410002, г. Саратов, ул. Чернышевского, 148.
Тел. 8 (8452) — 39-31-91.
E-mail: v.u.ulyanov@gmail.com.

правдиво, как и более сорока лет назад. Несмотря на значительный прогресс медицины, на земном шаре ежегодно от злокачественных опухолей умирают около 7 млн человек и регистрируется свыше 10 млн новых случаев рака [1, 2]. В промышленно развитых странах онкологические заболевания среди причин смерти прочно удерживают второе место, уступая только сердечно-сосудистой патологии [3, 4].

Несмотря на полярность мнений о происхождении злокачественных новообразований, все исследователи сходятся в том, что одним из основных факторов, приводящих к развитию опухолей, является то или иное нарушение со стороны иммунной системы [5–7]. В связи с этим при комплексной терапии неопластических процессов большое внимание уделяется коррекции структурно-функциональных нарушений иммунитета и специфической активации противоопухолевых механизмов [8–11].

Ведущую роль в осуществлении противоопухолевой защиты играют реакции клеточного иммунитета, опосредуемые естественными киллерными клетками (врожденный иммунитет) и антигенспецифическими цитотоксическими Т-лимфоцитами (приобретенный иммунитет) [12, 13]. Источниками естественных киллерных клеток могут быть натуральные киллерные клетки, а также CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты, которые после активации интерлейкином-2 или цитокинами (ИЛ-1, ИФН-γ, ГМ-КСФ) приобретают способность лизировать опухолевые клетки. Действие естественных киллерных клеток неспецифично и не требует предшествующей сенсибилизации [14]. Многими исследователями установлено, что у больных со злокачественными опухолями отмечается снижение субпопуляциий CD3+, CD4+, CD16+, CD3+CD8+ лимфоцитов, при этом не выявлено какой-либо корреляции между степенью анаплазии опухоли и параметрами иммунологического статуса [15]. У онкологических больных в целом снижена реактивность иммунной системы, причем неадекватность и неэффективность опухоль-специфического иммунного ответа развивается на фоне субкомпенсированного состояния иммунной системы, преимущественно за счет Т-клеточного иммунодефицита, который, возможно, является вторичным, так как опухолевые клетки непосредственно обладают иммунодепрессивным действием [16]. Кроме этого, лимфоциты периферической крови проявляют дефекты в экспрессии IL-2 и рецептора IL-2, что обнаруживается после стимуляции in vitro [10, 17]. Следовательно, при злокачественных опухолях происходит значительное, по сравнению с доброкачественными опухолями, угнетение количественного состава Т-клеточных субпопуляций Т-лимфоцитов и угнетение процессов активации. Снижение естественной киллерной активности связано не только с уменьшением количества этих клеток в крови, но и со снижением их способности распознавать и связываться с опухолевыми клетками. Снижение функциональной активности NK-клеток имеет место в послеоперационном периоде, а также при продолженном росте опухоли [18].

Рядом авторов показано, что безуспешность саногенетических механизмов у больных со злокачественными опухолями определяется недостаточностью клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также нарушением иммунологического надзора против онкогенных вирусов или аномальных клеток. На этой основе определена стратегия лечения рака, заключающаяся в методе «комплементарной онкотерапии», который подразумевает взаимоусиливающее лечебное действие существующих традиционных и иммунологических методов с учетом этиопатогенетической значимости каждого метода [2, 19]. Применение Левамизола, Т-активина, Зимозана в клинике на фоне химиотерапии продемонстрировало положительный эффект при использовании их между курсами полихимиотерапии. Указанные методы неспецифической противоопухолевой иммунотерапии удлиняли сроки ремиссии больных со злокачественными опухолями центральной нервной системы [20, 21]. В последние два десятилетия в качестве неспецифической активной иммунотерапии начали широко применять интерфероны (ИФН) для лечения онкологических больных [22, 23]. Показано, что ИФН, помимо своего прямого противоопухолевого действия, обладает направленным воздействием на иммунную систему, что позволяет отнести его к методам активной иммунотерапии. Уже через сутки после введения альфа-ИФН снижалось содержание супрессорных CD8+ лимфоцитов и повышалось количество CD4+ клеток. Помимо этого, интерфероны обладают противовирусным, антипролиферативным, иммуномодулирующим действием; последнее, как известно, реализуется за счет стимуляции функциональной активности NK-клеток, макрофагов; усиления экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости на лимфоидных клетках; усиления синтеза провоспалительных цитокинов [24, 25].

Таким образом, применение иммунотерапии у больных со злокачественными опухолями является чрезвычайно актуальным вопросом современной онкологии, его решение позволит улучшить ближайшие и отдаленные результаты комплексного лечения.

Цель: изучить показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных со злокачественными опухолями уровня краниовертебрального перехода и верхнешейного отдела позвоночника на фоне применения неспецифической противоопухолевой иммунотерапии.

Материал и методы. Объектом исследования послужили 22 больных со злокачественными опухолями области краниовертебрального перехода и верхнешейного отдела позвоночника, находившиеся на стационарном лечении в нейрохирургическом отделении ФГБУ «СарНИИТО» Минздравсоцразвития России и в отделении хирургии опухолей головного и спинного мозга ФГБУ «РНХИ им. проф. А. Л. Поленова» Минздравсоцразвития России в период с 2010 по 2012 г.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст больного старше 17 лет; степень компенсации общего состояния пациента по шкале Karnofsky не менее 40 баллов; пациенту в указанный срок наблюдения выполняли хирургическое лечение; диагноз подтвержден гистологически; всем пациентам проводили адъювантную терапию; отсутствие у пациента синхронных и метахронных опухолей, а также отдаленных органных метастазов; отсутствие соматической патологии в стадии выраженной клинической декомпенсации, а также психических дисфункций, препятствующих адекватной оценке общего состояния больного.

Возраст больных находился в границах от 21 года до 76 лет. Средний возраст составил 50 лет (M±1,96). В пределах выборки отмечается некоторое увеличение доли больных старшего возраста (коэффициент аппроксимации R^2=0), что связано как с улучшением диагностики данной патологии из-за рутинного

использования средств нейровизуализации, так и с увеличением среднего возраста в общей популяции.

Всем больным выполняли хирургические вмешательства, основанные на концепциях единого нейроортопедического и мультидисциплинарного подходов. Гистологический диагноз верифицировали при биопсийном исследовании операционного материала, в ряде случае с дополнительным применением иммуногистохимических методов. Распределение больных по гистологическому строению опухолей представлено следующим образом: хордома — 6, хондросаркома — 4, плазмоцитома — 2, гигантоклеточная опухоль — 2, метастазы рака — 8. Следует отметить, что в случаях метастатического поражения уровня краниовертебрального перехода и верхнешейного отдела позвоночника первичный очаг был верифицирован только у 5 пациентов. Репрезентативность групп обеспечивалась сопоставимостью обследованных лиц по полу и возрасту, уровню и структуре анамнестической заболеваемости, сходностью клинической картины основного заболевания, исходными параметрами лабораторных данных, сопоставимостью по гистологическому диагнозу. Численность выборки обследованных лиц позволяла получить статистически достоверные результаты.

Оценку первичного иммунного статуса проводили перед хирургическим вмешательством (за 2–3 дня) и в динамике на 10–12-й день после курса иммунотерапии на фоне применения других адъювантных методов лечения (химиотерапии либо радиотерапии). Гематологические исследования выполняли с использованием автоматических гематологических анализаторов «BECMAN — COULTER ACT diff» (Германия), «ABACUS» (Англия), «ARCUS» (Австрия) и включали количественное определение клеток, их морфологические характеристики. Аппаратное исследование крови дополняли визуальным определением количества лейкоцитов с помощью светового микроскопа в счетной камере Горяева. Морфологическое исследование лейкоцитов проводили в мазках крови, окрашенных по Романовскому — Гимзе с подсчетом лейкоцитарной формулы.

Для оценки функционирования иммунной системы применяли методы выявления популяционной и субпопуляционной принадлежности лимфоцитов периферической крови, которые определяли методом иммунофенотипирования (микролимфоцитотоксического теста). Все показатели в целях большей объективизации данных представлялись в абсолютных и относительных величинах. В исследовании определены как количественные, так и качественные параметры клеточных механизмов иммунной защиты: количество лимфоцитов и их субпопуляций: общее содержание лимфоцитов, CD3+ (Т-лимфоциты), CD3+ CD16+CD56+ (TNK-клетки), CD4+ (хелперы), CD3+CD8+ (киллеры), CD3– CD8+ (активированные NK-клетки), соотношение CD4/CD8, CD3– CD16+ (NK-клетки), CD19+ (В-лимфоциты), CD25+ (рецептор ИЛ-2), HLA-DR+, CD95+ (Fas-рецептор).

Параметры цитокинового статуса (интерферон-a, интерферон-g) и функциональную (цитотоксическая) активность NK-клеток исследовали с помощью иммуноферментных методов с использованием стандартных наборов фирмы «TRINITY» (Ирландия) и микрофотоэлектроколориметра EL-400 («LABSYSTEM», Финляндия) в соответствии с протоколом фирмы-производителя.

Во всех случаях проводили адъювантную терапию, осуществляемую в онкологических стационарах, которая включала цитотоксическую химиотерапию, лучевую терапию, неспецифическую иммунотерапию. Показания к проведению химиотерапии либо лучевой терапии определялись онкологами и зависели от вида опухоли и ее «биологического поведения», а также патоморфологической характеристики. Неспецифическая противоопухолевая иммунотерапия в структуре комплексного лечения была проведена 11 больным и включала препараты для коррекции клеточного (Тактивин и Зимозан) и гуморального звена иммунитета (Альфаферон и Ингарон). Курс иммунотерапии проводился в течение 14 дней с чередованием через день препаратов для коррекции иммунологических нарушений (первый день: Тактивин и Альфаферон, второй день: Зимозан и Ингарон и т.д.). Использование иммунотропной терапии (дозы, способы и кратность введения) осуществлялось в соответствии с инструкцией к применению указанных средств лечения, при этом приоритет отдавали парентеральным формам введения.

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывались с использованием программной системы Statistica for Windows (версия 5.5). Для количественных изучаемых признаков рассчитывали необходимый комплекс описательных статистических характеристик (среднее значение, ошибку среднего, медианы, квартили, минимальные и максимальные значения). Оценка изучаемых показателей в динамике после проведенного лечения выполнялась с помощью критерия знаков и критерия Вилкоксона. Количественные показатели в различных исследуемых подгруппах для полноты описания и удобства восприятия и сравнения представлены в форме «Box & Whisker Plot», когда на одном поле при различных группировках на основе качественных критериев отражены среднее значение, ошибка среднего и стандартное отклонение для указанного параметра.

Доверительные интервалы для частотных показателей рассчитывались с использованием точного метода Фишера. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину ($p<0,05$).

Результаты. В целях объективности исследования при оценке иммунологических параметров мы сочли целесообразным разделить больных на две группы, в зависимости от проводимой схемы адъювантной терапии:

группа 1 — больные (n=11), получившие комплексное лечение, включающее хирургию, химиотерапию либо лучевую терапию, неспецифическую противоопухолевую иммунотерапию;

группа 2 — больные (n=11), получившие комплексное лечение, включающее хирургию, химиотерапию либо лучевую терапию. Неспецифическая противоопухолевая иммунотерапия в этой группе не проводилась.

Средние значения показателей (и их динамика) клеточного звена иммунитета в первой и второй изучаемых группах представлена в виде диаграмм размаха на рис. 1 и 2.

Из рис. 1 следует, что при оценке показателей клеточного звена иммунитета у больных в первой изучаемой группе отмечено достоверное ($p<0,05$) увеличение CD3+ (Т-лимфоцитов). У больных во второй изучаемой группе уровень CD3+ (Т-лимфоцитов) достоверно не изменяется.

Из рис. 2 следует, что у больных в первой изучаемой группе также отмечено увеличение CD3+CD8+

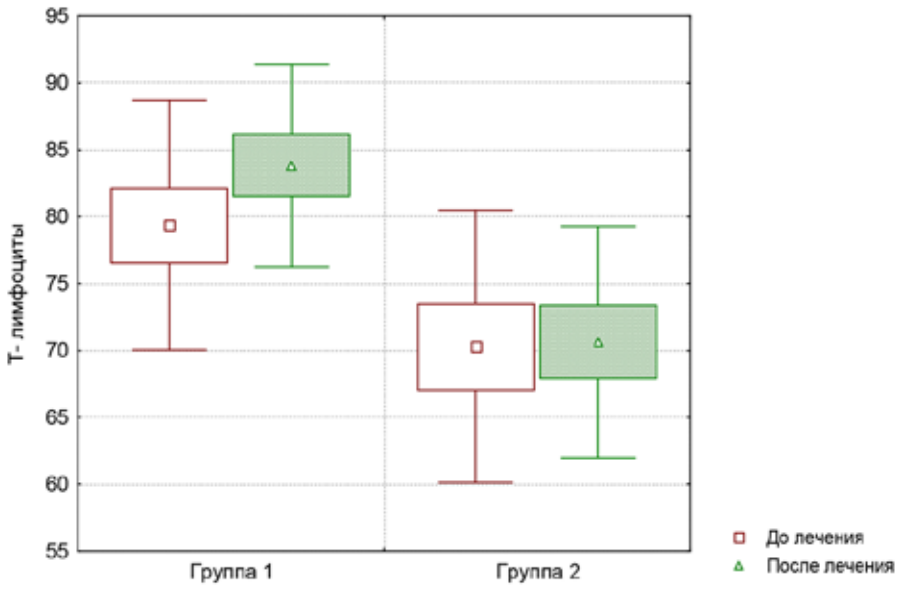


Рис. 1. Динамика уровня CD3+ (Т-лимфоцитов) в процессе комплексного лечения в первой и второй группах больных

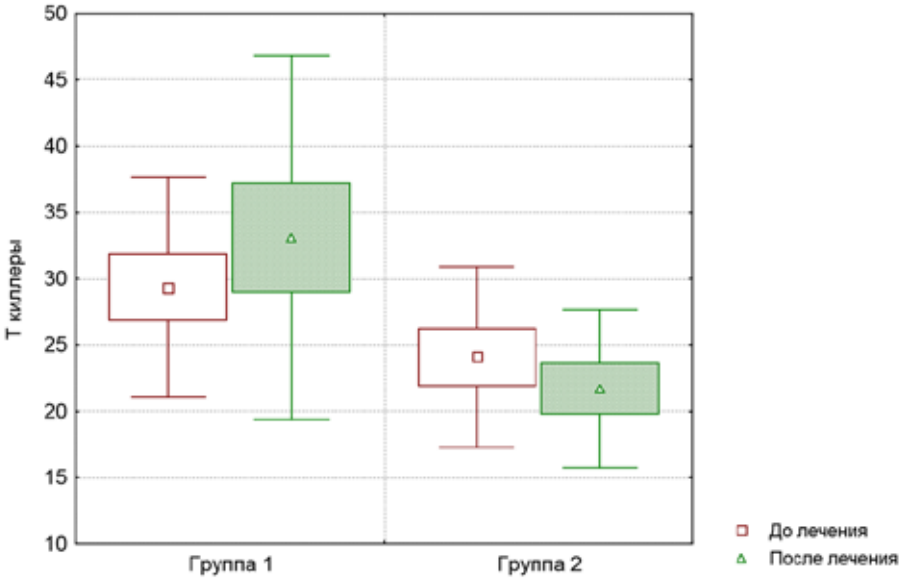


Рис. 2. Динамика уровня CD3+CD8+ (Т-киллеров) в процессе комплексного лечения в первой и второй группах больных

(Т-киллеров) после проведения лечения, а уровень CD3+CD8+ (Т-киллеров) после проведения лечения достоверно ($p<0,05$) уменьшается.

Таким образом, применение средств для коррекции клеточного звена иммунитета (Тактивин и Зимозан) приводит в достоверному увеличению CD3+ (Т-лимфоцитов) и CD3+CD8+ (Т-киллеров). Остальные показатели клеточного звена иммунитета, а именно: общее содержание лимфоцитов, CD3+CD16+CD56+ (TNK-клетки), CD4+ (Т-хелперы), CD3 — CD8+ (активированные NK-клетки), соотношение CD4/CD8, CD3– CD16+ (NK-клетки), CD19+CD 25+ (рецептор ИЛ-2), HLADR+, CD95+; достоверно не изменялись в двух изучаемых группах.

В первой и второй группах пациентов со злокачественными опухолями уровня краниовертебрального перехода и верхнешейного отдела позвоночника определены параметры цитокинового статуса, а именно спонтанная и индуцированная продукция интерферона-альфа и интерферона-гамма в сыворотке крови. Данные динамики параметров цитокинового звена иммунитета представлены в табл. 1 и 2.

Из табл. 1 и 2 следует, что уровень цитокинов в первой и второй изучаемых группах находился в пределах физиологически допустимых границ нормы и в динамике достоверно не изменялся, однако в первой изучаемой группе уровень цитокинов после проведенного лечения был выше, чем у больных во второй группе. Динамика показателя цитотоксической (функциональной) активности NK-клеток у пациентов в первой изучаемой группе после проведения комплексного лечения было достоверно выше ($p<0,01$), чем до лечения (табл. 3). Показатель цитотоксической (функциональной) активности NK-клеток

Таблица 1

Динамика параметров цитокинового статуса в процессе комплексного лечения в первой группе (n=11)

Параметры цитокинового звена иммунитета	M ± m (до лечения)	M ± m (после лечения)
Спонтанная продукция ИФН-альфа (пг/мл)	14,18 ± 4, 16	23,1 ± 3,75
Индуцированная продукция ИФН-альфа (пг/мл)	59,82 ± 10,35	90,45 ± 24,67
Спонтанная продукция ИФН-гамма (пг/мл)	102,72 ± 34,23	119,45 ± 42,74
Индуцированная продукция ИФН-гамма (пг/мл)	361,91 ± 46,75	1017,2 ± 398,33

Примечание: M — среднее значение показателя, m — ошибка среднего значения показателя.

Таблица 2

Динамика параметров цитокинового звена иммунитета в процессе комплексного лечения во второй группе (n=10)

Параметры цитокинового звена иммунитета	M ± m (до лечения)	M ± m (после лечения)
Спонтанная продукция ИФН-альфа (пг/мл)	6 ± 2,37	7,8 ± 3,81
Индуцированная продукция ИФН-альфа (пг/мл)	35,9 ± 9,86	49,2 ± 7,21
Спонтанная продукция ИФН-гамма (пг/мл)	95 ± 26,3	112,3 ± 73,97
Индуцированная продукция ИФН-гамма (пг/мл)	445,4 ± 176,85	503,27 ± 124,42

Примечание: M — среднее значение показателя, m — ошибка среднего значения показателя

Таблица 3

Динамика показателя цитотоксической (функциональной) активности NK-клеток у больных в первой группе

Группа 1	N	M ± m	min ÷ max	Me (LQ;UQ)
Цитотоксическая активность NK-клеток (%) до проведения комплексного лечения	11	25,82 ±1,68	20 ÷ 40	29 (25;30)
Цитотоксическая активность NK-клеток (%) после проведения комплексного лечения	11	35,09 ± 1,9	20 ÷ 42	29 (27;33)
Динамика показателя цитотоксической активности в процессе комплексного лечения	11	1,27 ± 1,2	–10 ÷ 5	2 (1;3)

Примечание: N — число больных; M — среднее значение показателя, m — ошибка среднего значения показателя; min ÷ max — минимальное и максимальное значение показателя; Me (LQ;UQ) — медиана, квартили.

Таблица 4

Динамика показателя цитотоксической (функциональной) активности NK-клеток у больных во второй группе

Группа 2	N	M ± m	min ÷ max	Me (LQ;UQ)
Цитотоксическая активность NK-клеток (%) до проведения комплексного лечения	10	32,9 ±1,88	26 ÷ 44	34,5 (29;39)
Цитотоксическая активность NK-клеток (%) после проведения комплексного лечения	10	21,3 ±2,48	10 ÷ 36	21 (20;26)
Динамика показателя цитотоксической активности в процессе комплексного лечения	10	–10,61,85	–20 ÷ –4	–8,5 (-16; –7)

Примечание: N — число больных; M — среднее значение показателя, m — ошибка среднего значения показателя; min ÷ max — минимальное и максимальное значение показателя; Me (LQ;UQ) — медиана, квартили.

у пациентов во второй изучаемой группе после проведения комплексного лечения был достоверно ниже ($p<0,01$), чем до лечения (табл. 4).

Обсуждение. В послеоперационном периоде наиболее значимым фактором, определяющим способность организма противостоять опухолевому процессу, оказывается состояние иммунной системы. При этом основной задачей любого онколога является сохранение, поддержание и укрепление иммунного гомеостаза. Представленный материал свидетельствует, что включение в схему комплексного лечения средств неспецифической противоопухолевой иммунотерапии у больных со злокачественными опухолями уровня краниовертебрального перехода и верхнешейного отдела позвоночника позволяет сохранить или повысить потенциал клеточных механизмов иммунной защиты, играющих ведущую роль в распознавании мутировавших клеток, а также дезинтеграции и элиминации генетически чужеродного материала. Подобная динамика у пациентов с неопластическими процессами, безусловно, должна расцениваться как позитивная, в связи с тем что в процессе дезинтеграции и элиминации новообразований ведущая роль принадлежит активации клеточ-

ных механизмов иммунного ответа с формированием активированных клонов иммунокомпетентных клеток, способных активно воздействовать на новообразования, а эффекторные механизмы нейтрализации генетически чужеродных агентов, реализуемые путем синтеза антител различной специфичности и аффинности, при этом играют второстепенную роль [3, 5, 7, 11].

Определение уровня синтеза различных классов интерферонов для пациентов с пролиферативными процессами является наиболее информативным, так как любое лечебное воздействие, направленное на усиление эндогенного интерфероногенеза, также может расцениваться как позитивное. В нашем исследовании спонтанная и индуцированная продукция цитокинов в динамике заболевания у больных в первой и второй изучаемых группах находилась в пределах физиологически допустимых границ и не имела достоверных математических отличий по сравнению с результатами первичного обследования. Однако следует учитывать, что у пациентов первой группы на фоне проводимого иммунотропного лечения уровень интерферонов был несколько выше, чем у больных второй группы, что может являться дополнительным фактором, способствующим улучшению отдаленных результатов лечения этой категории больных [4, 17, 21].

Заключение. Комплексное лечение злокачественных опухолей вследствие применения таких «жестких» методов, как химиотерапия и лучевая терапия, часто способствует выраженному угнетению иммунной защиты. Данное исследование показывает, что применение иммунотерапии наряду с другими методами послеоперационного лечения пациентов с опухолевыми процессами приводит к сохранению структурно-количественных и функциональных параметров большинства элементов иммунной системы. Резюмируя изложенное, можно отметить, что включение в комплексную терапию пациентов со злокачественными новообразованиями верхнешейного отдела позвоночника и уровня краниовертебрального перехода средств неспецифической иммунотропной терапии позволяет демпфировать негативные влияния на иммунную систему химиотерапии и лучевой терапии и тем самым сохранять на достаточно высоком уровне активность клеточных механизмов противоопухолевой защиты.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках НИР ФГБУ «СарНИИТО» Министерства здравоохранения России «Нейрохирургия и вертебрология. Разработка методов профилактики, диагностики и лечения травм и заболеваний позвоночника, спинного мозга, периферической нервной системы». Номер государственной регистрации 01201168616.

Библиографический список

1. Дикун П. П. Канцерогенные свойства индивидуальных соединений и комплекса веществ, класса полициклических ароматических углеводородов с конденсированными кольцами // Вредные химические вещества. Углеводороды. Галогенпроизводные углеводороды / под ред. В. А. Филова. Л., 1990. С. 251–268.

2. Трапезников Н. Н., Аксель Е. М., Бармина Н. М. Состояние онкологической помощи населению стран СНГ в 1998 году // М.: РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 1998. 192 с.

3. Ионова Т. И., Новик А. А., Сухонос Ю. А. Понятие качества онкологического профиля жизни больных // Онкология. 2000. № 1/2. С. 25–28.

4. Walker A. E. Epidemiology of brain tumours: the national survey of intracranial neoplasms // Neurology. 1985. № 2. P. 219–226.

5. Барышников А. Ю. Принципы и практика вакцинотерапии рака // Вестн. Рос. АМН. 2004. № 12. С. 6–10.

6. Потебня Г. П., Лисовенко Г. Е., Северова З. Д. Противоопухолевые вакцины: перспективы применения в клинической онкологии // Онкология. 2004. № 3. С. 165–174.

7. Основы медицинской иммунологии / А. Рабсон, А., Ройт, П., Делвз. М.: Мир, 2006. 320 с.

8. Добрица В. П., Ботерашвили Н. М., Добрица Е. В. Современные иммуномодуляторы для клинического применения. СПб: Политехника, 2001. 249 с.

9. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология. М.: МИА, 2003. 603 с.

10. Козлов В. К., Смирнов М. Н., Егорова В. Н. Коррекция иммунореактивности рекомбинатным IL-2: пособие для врачей. СПб., 2001. 24 с.

11. Хавинсон В. Х. Иммунокорригирующая терапия при заболеваниях и травмах: автореф. дис. … д-ра мед. наук. Л., 1987. 50 с.

12. Lillehei K. O. Immunotherapy // Neuro-Oncology Essentials / ed. by S. Mark Bernstein & Mitchel. Berger: Thieme Medical Publishers, Inc; New York, 2000. P. 264–272.

13. Whiteside T. L. Human tumor antigen-specific T-lymphocytes and interleukin-2-activated natural killer cells: comparisons of antitumor effects in vitro and in vivo // Clin. cancer res. 1998. № 4. P. 1135–1145.

14. Cooper M. A., Fehniger T. A., Caligiuri M. A. The biology of human natural killer-cell subsets // Trends immunol. 2001. № 11. P. 633–640.

15. Качков И. А., Биктимиров Р. Г., Захаров А. В. Глиальные опухоли головного мозга: классификация, иммунопатогенез и иммунодиагностика // Вестн. РАМН. 2005. № 6. С. 36–41.

16. Гранов А. М., Молчанов О. Е. Канцерогенез и иммунология опухоли: фундаментальные и клинические аспекты // Вопр. онкол. 2008. № 4. С. 401–409.

17. Лисяный И. И., Семенова В. М., Любич Л. Д. Достижения и проблемы применения интерферонов в нейроонкологии // Укр. нейрохир. журн. 2004. № 3. С. 29–39.

18. Маркова О. В. Состояние естественной киллерной активности лимфоцитов периферической крови у больных с опухолями головного мозга: дис. … канд. мед. наук / О. В. Маркова. Киев, 1998. 196 с.

19. Хаитов Р. М., Игнатьева Г. А., Сидорович И. Г. Иммунология: учебник 2е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2002. 536 с.

20. Примушко Л. И. Состояние иммунной системы у больных со злокачественными глиомами головного мозга на этапах комбинированного лечения: дис. … канд. мед. наук. Киев, 1988. 176 с.

21. Mahaley M. S. J., Mettlin C., Mahaley C. Analysis of patterns of care of brain tumor patients in the United States: a study of the Brain Tumor Section of the AANS and CNS and the commission Cancer of the American Cancer Sosiety // Clin. Neurosurg. 1990. № 36. P. 347–352.

22. Воронцова А. Л. Интерферон как важный элемент оптимизации лечения онкологических больных // Онкология. 2000. № 1/2. С. 16–20.

23. Кадагидзе З. Г. Цитокины // Практ. онкол. 2003. № 3. С. 131–139.

24. Петленко С. В., Ельцин С. С. «Тимоген» как средство этиотропной терапии и профилактики инфекционных осложнений у оперированных больных с неопластическими процессами брюшной полости // XII национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2005. С. 230–231.

25. Бажанов С. П., Ульянов В. Ю. Оценка параметров клеточного иммунитета у больных с анапластическими менингиомами верхнешейного отдела позвоночника и уровня краниовертебрального перехода // Новые медицинские технологии. URL: http://econf.rae.ru/article/6560 (дата обращения: 09.07.2012).

Translit

1. Dikun P. P. Kancerogennye svojstva individual»nyh soedinenij i kompleksa veshhestv, klassa policiklicheskih aromaticheskih uglevodorodov s kondensirovannymi kol»cami // Vrednye himicheskie veshhestva. Uglevodorody. Galogenproizvodnye uglevodorody / pod red. V.A. Filova. L., 1990. S. 251–268.

2. Trapeznikov N. N., Aksel» E. M., Barmina N. M. Sostojanie onkologicheskoj pomoshhi naseleniju stran SNG v 1998 godu // M.: RONC im. N. N. Blohina RAMN, 1998. 192 s.

3. Ionova T. I., Novik A. A., Suhonos Ju. A. Ponjatie kachestva onkologicheskogo profilja zhizni bol»nyh // Onkologija. 2000. № 1/2. S. 25–28.

4. Walker A. E. Epidemiology of brain tumours: the national survey of intracranial neoplasms // Neurology. 1985. № 2. P. 219–226.

5. Baryshnikov A. Ju. Principy i praktika vakcinoterapii raka // Vestn. Ros. AMN. 2004. № 12. S. 6–10.

6. Potebnja G. P., Lisovenko G. E., Severova Z. D. Protivoopuholevye vakciny: perspektivy primenenija v klinicheskoj onkologii // Onkologija. 2004. № 3. S. 165–174.

7. Osnovy medicinskoj immunologii / A. Rabson, A., Rojt, P., Delvz. M.: Mir, 2006. 320 s.

8. Dobrica V. P., Boterashvili N. M., Dobrica E. V. Sovremennye immunomoduljatory dlja klinicheskogo primenenija. SPb: Politehnika, 2001. 249 s.

9. Drannik G. N. Klinicheskaja immunologija i allergologija. M.: MIA, 2003. 603 s.

10. Kozlov V. K., Smirnov M. N., Egorova V. N. Korrekcija immunoreaktivnosti rekombinatnym IL-2: posobie dlja vrachej. SPb., 2001. 24 s.

11. Havinson V. H. Immunokorrigirujushhaja terapija pri zabolevanijah i travmah: avtoref. dis. … d-ra med. nauk. L., 1987. 50 s.

12. Lillehei K. O. Immunotherapy // Neuro-Oncology Essentials / ed. by S. Mark Bernstein & Mitchel. Berger: Thieme Medical Publishers, Inc; New York, 2000. P. 264–272.

13. Whiteside T. L. Human tumor antigen-specific T-lymphocytes and interleukin-2-activated natural killer cells: comparisons of antitumor effects in vitro and in vivo // Clin. cancer res. 1998. № 4. P. 1135–1145.

14. Cooper M. A., Fehniger T. A., Caligiuri M. A. The biology of human natural killer-cell subsets // Trends immunol. 2001. № 11. P. 633–640.

15. Kachkov I. A., Biktimirov R. G., Zaharov A. V. Glial»nye opuholi golovnogo mozga: klassifikacija, immunopatogenez i immunodiagnostika // Vestn. RAMN. 2005. № 6. S. 36–41.

16. Granov A. M., Molchanov O. E. Kancerogenez i immunologija opuholi: fundamental»nye i klinicheskie aspekty // Vopr. onkol. 2008. № 4. S. 401–409.

17. Lisjanyj I. I., Semenova V. M., Ljubich L. D. Dostizhenija i problemy primenenija interferonov v nejroonkologii // Ukr. nejrohir. zhurn. 2004. № 3. S. 29–39.

18. Markova O. V. Sostojanie estestvennoj killernoj aktivnosti limfocitov perifericheskoj krovi u bol»nyh s opuholjami golovnogo mozga: dis. … kand. med. nauk / O. V. Markova. Kiev, 1998. 196 s.

19. Haitov R. M., Ignat»eva G. A., Sidorovich I. G. Immunologija: uchebnik 2e izd., pererab. i dop. M.: Medicina, 2002. 536 s.

20. Primushko L. I. Sostojanie immunnoj sistemy u bol»nyh so zlokachestvennymi gliomami golovnogo mozga na jetapah kombinirovannogo lechenija: dis. … kand. med. nauk. Kiev, 1988. 176 s.

21. Mahaley M. S. J., Mettlin S., Mahaley S. Analysis of patterns of care of brain tumor patients in the United States: a study of the Brain Tumor Section of the AANS and CNS and the commission Cancer of the American Cancer Sosiety // Clin. Neurosurg. 1990. № 36. P. 347–352.

22. Voroncova A. L. Interferon kak vazhnyj jelement optimizacii lechenija onkologicheskih bol»nyh // Onkologija. 2000. № 1/2. S. 16–20.

23. Kadagidze Z. G. Citokiny // Prakt. onkol. 2003. № 3. S. 131–139.

24. Petlenko S. V., El»cin S. S. «Timogen» kak sredstvo jetiotropnoj terapii i profilaktiki infekcionnyh oslozhnenij u operirovannyh bol»nyh s neoplasticheskimi processami brjushnoj polosti // XII nacional»nyj kongress «Chelovek i lekarstvo». M., 2005. S. 230–231.

25. Bazhanov S. P., Ul»janov V. Ju. Ocenka parametrov kletochnogo immuniteta u bol»nyh s anaplasticheskimi meningiomami verhneshejnogo otdela pozvonochnika i urovnja kraniovertebral»nogo perehoda // Novye medicinskie tehnologii. URL: http://econf.rae.ru/article/6560 (data obrashhenija: 09.07.2012).

УДК 616.511.8–053.31–085

Клинический случай

ВРОЖДЕННЫЙ ИХТИОЗ: ИНТЕРЕСНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

О. М. Духонина *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, врач-ординатор кафедры госпитальной, поликлинической педиатрии и неонатологии;* ***Ю. В. Черненков*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, проректор по научной части, профессор, доктор медицинских наук;* ***О. С. Панина*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры госпитальной, поликлинической педиатрии и неонатологии, кандидат медицинских наук;* ***Д. Б. Лаврова*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, ассистент кафедры госпитальной, поликлинической педиатрии и неонатологии, кандидат медицинских наук;* ***М. А. Любимова*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, врач-ординатор кафедры госпитальной, поликлинической педиатрии и неонатологии.*

CONGENITAL ICHTHYOSIS. INTERESTING CLINICAL CASE

O. M. Dukhonina — *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Hospital, Polyclinic Pediatrics and Neonatology, Attending Physician;* ***Yu. V. Chernenkov —*** *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Pro-rector of Scientific Work, Professor, Doctor of Medical Science;* ***O. S. Panina —*** *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Hospital, Polyclinic Pediatrics and Neonatology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;* ***D. B. Lavrova —*** *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Hospital, Polyclinic Pediatrics and Neonatology, Assistant, Candidate of Medical Science;* ***M. A. Lyubimova —*** *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Hospital, Polyclinic Pediatrics and Neonatology, Attending Physician.*

Дата поступления — 29.04.2013 г. Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Духонина О. М., Черненков Ю. В., Панина О. С., Лаврова Д. Б., Любимова М. А. **Врожденный ихтиоз: интересный клинический случай // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 302–305.**

Цель клинического наблюдения: изучить клинико-анамнестические особенности врожденного ихтиоза у новорожденного ребенка; проанализировать течение перинатального периода у данного ребенка; обратить внимание специалистов на одну из проблем неонатологии — неинфекционные заболевания кожи у новорожденных и особенности ухода за измененной кожей.

Ключевые слова: кожа, врожденный ихтиоз, новорожденный ребенок.

Dukhonina O. M., Chernenkov Yu. V., Panina O. S., Lavrova D. B., Lyubimova M. A. **Congenital ichthyosis: interesting clinical case // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 302–305.**

The research goal is to explore the clinical anamnestic features of congenital ichthyosis in newborns, to analyze the perinatal period for this child and to draw attention to one of the problems in neonatology — non-infectious diseases in newborns and skin care features on modified skin.

Key words: skin, congenital ichthyosis, newborn.

Кожа — самый большой орган в организме; она составляет двенадцатую часть всей массы тела. Кожа новорожденного богата кровеносными сосудами, пронизана густой сетью широких капилляров. Стенки сосудов представлены одним рядом эндотелиальных клеток, им свойственна повышенная проницаемость.

Одной из основных функций кожи у новорожденного является защита от неблагоприятных внешних воздействий, которая имеет ряд особенностей. Отмечается легкая ранимость кожи в связи с тонкостью рогового слоя эпидермиса, незрелостью местного иммунитета, очень нежной и рыхлой базальной мембраной, что определяет слабую связь между эпидермисом и дермой. pH кожи новорожденного составляет 6,7, т.е. близко к нейтральной среде. Бактерицидные свойства кожи снижаются при ее обезжиривании и охлаждении организма. Тонкий роговой слой и развитая сосудистая сеть обусловливают повышенную резорбционную функцию кожи, что ограничивает применение мазей, кремов, паст, содержащих токсические вещества, уменьшает способность противостоять инфекции [1, с. 23–28].

Ответственный автор — Духонина Ольга Михайловна
Адрес: 410017, г. Саратов, ул. Б. Садовая, 56/64, кв. 41.
Тел.: 89878377989
E-mail: duhonja@rambler.ru

Важной задачей, стоящей перед неонатологами, является проведение дифференциальной диагностики между инфекционным и неинфекционным заболеванием кожи, что определяет различную тактику ведения пациентов.

Врожденный ихтиоз — термин, объединяющий несколько сходных заболеваний, проявляющихся диффузным генерализованным поражением кожи по типу гиперкератоза. Частота встречаемости: 1:300000–1:500000 новорожденных. Это наследственное заболевание, передаваемое по аутосомно-рецессивному типу с полной пенетрантностью гена. Патогенез врожденного ихтиоза до конца не изучен, однако отмечается дефицит витаминов А и Е на фоне иммунологической недостаточности, проявляющейся снижением реакции бласттрансформации на митогены и наличием атипичных Т-лимфоцитов, составляющих до 50% всей популяции лимфоцитов. В основе патологического процесса в коже лежат нарушения ороговения, проявляющиеся избыточной продукцией кератина, обычно с изменением его структуры или замедлением процесса отторжения ороговевших клеток с поверхности кожи из-за цементирующего воздействия накоплений гликозаминогликанов в эпидермисе. Ихтиоз отличается выраженной генетической гетерогенностью. Гены, кодирующие

заболевания, сопровождающиеся ихтиозом, локализованы на разных хромосомах. У больных отмечаются нарушения белкового обмена, в частности аминокислотного, проявляющиеся избыточным накоплением в крови и моче ряда аминокислот (тирозина, фенилаланина, триптофана и др.), нарушения жирового обмена с гиперхолестеринемией, снижение уровня основного обмена, а также расстройства терморегуляции и кожного дыхания с увеличением активности окислительных ферментов [2, с. 58–60]. Определенную роль в развитии дерматоза отводят нарушению метаболизма витамина А. Кроме того, обнаружено снижение функциональной активности щитовидной железы, надпочечников и половых желез. Поражение кожи появляется на 4–5-м месяце внутриутробного развития.

Существуют четыре основные формы врожденного ихтиоза: врожденный фетальный ихтиоз типа плода Арлекина, врожденный ихтиоз типа коллоидного ребенка, врожденная небуллезная ихтиозиформная эритродермия Брока, врожденная буллезная ихтиозиформная эритродермия [3, с. 204–206].

Врожденный ихтиоз типа плода Арлекина — наиболее тяжелая форма, при которой уже в момент рождения имеется генерализованное поражение кожного покрова: ребенок как бы покрыт твердым, беловато-сероватым роговым панцирем, приобретающим затем желтовато-коричневато-сероватый цвет, с глубокими красными трещинами, из которых выделяется кровянистая жидкость. Веки вывернуты (эктропион), уши, нос и рот заполнены массивными корками, нос и ушные раковины деформированы, рот зияет («рыбий рот»), кисти и стопы также деформированы. Нередко отмечаются и пороки развития внутренних органов. Смерть часто наступает в первые две недели жизни, преимущественно из-за присоединения вторичной инфекции [4, с. 583–593].

Врожденный ихтиоз типа коллоидного ребенка протекает менее тяжело. При рождении младенец покрыт как бы целлофановой блестящей сероватой (позднее желтоватой) пленкой, что приводит к деформации лица и пальцев. Некоторые участки тела иногда остаются свободными. Через несколько дней коллоидная пленка начинает отшелушиваться, обнажая красноватую кожу. Течение болезни при раннем лечении более доброкачественное [5, с. 145–147].

Небуллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия Брока — средней тяжести врожденный ихтиоз, течение и исход которого во многом зависят от того, когда начато лечение. С рождения или в первые сутки жизни выявляют генерализованное покраснение и резкую ригидность кожных покровов. Эритема наиболее выражена в складках (при легком течении она может быть только в складках, на ладонях, подошвах, лице). Сначала поверхность кожи гладкая и блестящая, но далее (обычно уже в первые сутки) в складках появляется шелушение, роговые крупные толстые чешуйки. У некоторых детей эритродермия и чешуйки имеются уже при рождении. Лицо новорожденного принимает маскообразный вид, возникают и прогрессируют эктропион, деформация ушных раковин. Нос, рот и ушные раковины заполнены роговыми пластинами. Волосы и ногти гипертрофированы. Движения ребенка, дыхание и сосание затруднены. Нередко у детей имеются также пороки развития внутренних органов, глаз, головного мозга, очаги рубцовой алопеции на голове, отсутствуют ногтевые пластины. Течение болезни варьирует от достаточно легко протекающих форм, излечивающихся на фоне рано начатой преднизолонотерапии, до упорно рецидивирующих с последующим дефектом психомоторного развития.

Буллезная ихтиозиформная эритродермия описана П. В. Никольским (1899). Наследуется по аутосомно-доминантному типу. В первые дни жизни отмечаются эритродермия, особенно в области складок кожи, где почти одновременно появляются пузыри и крупнопластинчатое отслоение эпидермиса; гиперкератоз ладоней и стоп. При тяжелой форме имеет место тотальное расположение пузырей. Волосы и ногти не поражаются. Появление пузырей провоцируется минимальными механическими, термическими травмами. Кожа лица, волосистой части головы сплошь гиперемирована, инфильтрирована с обильным мелкопластинчатым шелушением. При локальных нетяжелых формах поражения кожи к 3–4 годам практически исчезает без лечения, но у 20 % больных сохраняются до пубертатного возраста [6, с. 123–126].

Сцепленный с Х-хромосомой вульгарный ихтиоз встречается только у мальчиков. В период новорожденности он начинается в виде коллоидной мембраны и гиперкератоза. Морфологическая основа поражений — пластинчатое шелушение, сухость, утолщение кожи на передней поверхности голеней, лице, шее, в подмышечных, локтевых и подколенных складках. Чешуйки желтовато-коричневого, почти черного цвета. Течение болезни достаточно доброкачественное, хотя и длительное (иногда на протяжении многих десятилетий).

Описан ряд синдромов, включающих ихтиоз: синдром Нерзертона (ихтиоз пластинчатый, или линейный огибающий, дефект корней волос и атопический диатез), Шагрена — Ларсена синдром (пластинчатый ихтиоз, спастическая диплегия или тетрапарез, олигофрения), синдром Руда (ихтиоз, эпилепсия, задержка умственного развития, гипогонадизм, инфантилизм), КИД-синдром (атипичная ихтиозиформная эритродермия, васкуляризирующийся кератит, глухота, аномалии волос и ногтей), Чанарина — Дофмана синдром (ихтиоз, миопатия, вакуолизированные лейкоциты, глухота, катаракта), ЧАЙДЛ-синдром (односторонняя ихтиозиформная эритродермия, врожденная гемидисплазия, дефекты конечностей [7, с. 142–146].

Клиническое наблюдение. В марте 2012 г. в ГУЗ «Перинатальный центр» г. Саратова родилась доношенная новорожденная девочка (рис. 1) от II беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания беременности в 23 недели, гестоза II с 36-й недели, хронической гипоксии плода, женщина недообследована. Роды II, срочные, в головном предлежании. I период 5 ч 10 мин., II период 15 мин. Околоплодные воды светлые, задние — зловонные. Масса при рождении 3270 г, рост 52 см, окружность головы 36 см, окружность груди 35 см. Оценка по шкале Апгар 6–7 баллов.

Состояние с рождения было расценено как тяжелое, обусловленное проявлениями врожденного ихтиоза, неврологической симптоматикой. После проведения первичных реанимационных мероприятий в родильном зале девочка доставлена в отделение реанимации на спонтанном дыхании.

При осмотре ребенка обращала на себя внимание выраженная гиперемия кожного покрова, его утолщение, через кожу просвечивали инъецированные сосуды. Весь кожный покров был обильно покрыт твердым налетом, роговыми чешуйками, обиль-

Рис. 1. Ребенок с врожденным ихтиозом (1-е сутки жизни)

но пропитанными сыровидной смазкой. На теле ребенка возникали глубокие красноватые трещины. Кожа головы гиперемирована, напоминала эрозированную поверхность. Веки глаз ребенка вывернуты (эктропион), отмечался блефарофимоз, уши, рот и нос заполнены массивными корками, ушные раковины несколько деформированы, рот зиял («рыбий рот»). Пальцы кистей и стоп деформированы, отмечалась полидактилия, ногтевые пластины также были деформированы. При оценке неврологического статуса отмечено, что ребенок активен, слышался громкий, болезненный крик, движения конечностей носили хаотичный характер, поза флексорная. У новорожденной девочки вызывались физиологические рефлексы, но с быстрым истощением, при осмотре отмечалась гиперстезия и мышечная дистония.

В условиях ГУЗ «Перинатальный центр» было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, ребенок был консультирован узкими специалистами (окулист, невролог, кардиолог, дерматовенеролог, генетик). При офтальмологическом осмотре выявлены: врожденная диффузная (полная) катаракта правого глаза; блефарофимоз справа; деформация зрачка правого глаза; кератопатия обоих глаз.

В отделении реанимации новорожденных на основании клинических и лабораторных данных ребенку был выставлен клинический диагноз:

Основной: Врожденный ихтиоз. Врожденная диффузная (полная) катаракта правого глаза. Блефарофимоз справа. Деформация зрачка правого глаза. Кератопатия обоих глаз. Полидактилия.

Сопутствующий: Церебральная ишемия I–II степени.

Осложнение: Ишемическая нефропатия.

В ходе обследования ОАК лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (15,2*10^9/л).

Биохимический анализ крови: умеренная гипербилирубинемия за счет непрямой фракции, повышен уровень креатинина.

ОАМ — микропротеинурия, лейкоцитурия, микрогематурия.

Целью лечения врожденного ихтиоза является нормализация состояния кожи, предупреждение дыхательных расстройств и вторичной инфекции.

С первых суток жизни ребенку была начата терапия глюкокортикоидами (преднизолон 2 мг/кг), антибактериальная терапия (ампициллин в возрастных дозировках), иммунозаместительная терапия с третьих суток.

Местная терапия включала регулярную обработку кожного покрова и складок вазелиновым маслом, препаратами декспантенола, топическими глюкокортикостероидами, гигиенические ванны. В составе комплескной терапии и ухода за кожей данного ребенка использовалась инновационная группа средств дерматологической косметической линии на основе эмолентов: Эмолиум (Непентес, Польша). Эмоленты не являются лекарственными средствами и разрешены к применению у детей с рождения. Действие эмолентов направлено на восстановление гидролипидного слоя кожи, восполнение нехватки липидов в глубоких слоях кожи, предотвращение потери влаги и снятии чувства жжения, зуда. Эмолен-

Рис. 2. Ребенок с врожденным ихтиозом перед выпиской

ты восстанавливают физиологический баланс кожи. Эмолиум — гипоаллергенная дерматологическая косметика, не содержит отдушек и красителей, разработана в тесном сотрудничестве не только с дерматологами, но и с педиатрами.

На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика: эритема и шелушение кожных покровов значительно уменьшились, веки стали смыкаться, уменьшился выворот губ. Ребенок был выписан домой на третьей неделе жизни в удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра и дерматолога по месту жительства (рис. 2). За время наблюдения за ребенком в течение первого года жизни отмечалась выраженная сухость кожных покровов, требующая постоянного увлажнения.

Заключение. Из представленного клинического случая следует, что ранняя диагностика и своевременно начатая терапия в условиях перинатального центра способствовали быстрому купированию симптомов и благоприятному течению врожденного ихтиоза, а также позволили избежать клинической манифестации инфекционно-воспалительного процесса.

Библиографический список

1. Зверькова Ф. А. Болезни кожи детей раннего возраста. СПб.: Сотис, 1994.

2. Скрипкин Ю. К. Кожные и венерические болезни. М.: Триада-фарм, 2005.

3. Неонатология / под ред. Т. Л. Гомеллы, М. Д. Каннигам. М.: Медицина, 1995.

4. Шабалов Н. П. Неонатология. М.: МЕДпресс-информ. 2009. Т. 1.

5. Основы перинатологии / под ред. Н. П. Шабалова, Ю. В. Цвелева. М.: МЕДпресс-информ, 2002.

6. Болезни плода и новорожденного (руководство по педиатрии) / под ред. Р. Е. Бермана, В. К. Воана. М.: Медицина, 1987.

7. Володин Н. Н. Национальное руководство по неонатологии. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010.

Translit

1. Zver»kova F. A. Bolezni kozhi detej rannego vozrasta. SPb.: Sotis, 1994.

2. Skripkin Ju. K. Kozhnye i venericheskie bolezni. M.: Triada-farm, 2005.

3. Neonatologija / pod red. T. L. Gomelly, M. D. Kannigam. M.: Medicina, 1995.

4. Shabalov N. P. Neonatologija. M.: MEDpress-inform. 2009. T. 1.

5. Osnovy perinatologii / pod red. N. P. Shabalova, Ju. V. Cveleva. M.: MEDpress-inform, 2002.

6. Bolezni ploda i novorozhdennogo (rukovodstvo po pediatrii) / pod red. R. E. Bermana, V. K. Voana. M.: Medicina, 1987.

7. Volodin N. N. Nacional»noe rukovodstvo po neonatologii. M.: GEOTAR-Media, 2010.

УДК 61: 316.728:371.72] –057.874:303.094.5 (045) Краткое сообщение

ОЦЕНКА ВАЛЕОЛОГИЧЕСКИХ ЗНАНИЙ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ, УЧАЩИХСЯ СРЕДНИХ ШКОЛ И УЧРЕЖДЕНИЙ НАЧАЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

А.В. Кунина *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, студентка;* ***С. В. Кунина*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, студентка;* ***О.И. Гуменюк*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, ассистент кафедры госпитальной, поликлинической педиатрии и неонатологии, кандидат медицинских наук;* ***Ю.В. Черненков*** *— ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры госпитальной, поликлинической педиатрии и неонатологии, профессор, доктор медицинских наук.*

VALEOLOGIC KNOWLEDGE IN ADOLESCENT GIRLS STUDIED AT SECONDARY AND PROFESSIONAL SCHOOLS

A.V. Kunina *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky;* ***S. V. Kunina*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky;* ***O.I. Gumenyuk —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Hospital and Polyclinic Pediatrics and Neonatology, Assistant, Candidate of Medical Science;* ***Yu.V. Chernenkov*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Hospital and Polyclinic Pediatrics and Neonatology, Professor, Doctor of Medical Science.*

Дата поступления — 26.03.2013 г. Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Кунина А.В., Кунина С. В., Гуменюк О.И., Черненков Ю.В. **Оценка валеологических знаний девочек-подростков, учащихся средних школ и учреждений начального профессионального образования // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 306–308.**

Цель: оценить уровень знаний девочек-подростков о правильном развитии женского организма, вредных привычках, рациональном питании до и после проведения уроков здорового образа жизни с элементами полового воспитания. *Материал и методы.* Проведено анонимное анкетирование и анализ 169 анкет девочек, учащихся старших классов средних общеобразовательных школ, учреждений начального профессионального образования, до и после уроков здорового образа жизни с элементами полового воспитания. *Результаты.* Анкетирование показало, что более половины девочек-подростков не осведомлены о развитии своего организма, четверть анкетируемых не знакома с основами здорового образа жизни. Уровень знаний девочек после проведения уроков здорового образа жизни с элементами полового воспитания повысился в 1,5 раза по вопросам полового развития, в 5 раз по основам здорового образа жизни. *Заключение.* Уроки здорового образа жизни с половым воспитанием формируют у девочек-подростков осознанный выбор здорового образа жизни, обеспечивают психическое, физическое и половое саморазвитие.

Ключевые слова: девочки-подростки, старшеклассницы, учащиеся начальных и средних профессиональных учреждений, валеологические знания, здоровый образ жизни, половое воспитание.

Kunina A.V., Kunina S. V., Gumeniuk O.I., Chernenkov Yu.V. **Valeologic knowledge in adolescent girls studied at secondary and professional schools // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 306–308.**

The purpose: The study was performed to estimate the valeologic knowledge in adolescent girls**.** *Material and methods:* The study included 169 girls (aged 12–18). The anonymous questioning, the lessons on a healthy life style and sexual education were conducted. *Results:* The investigation showed that girls have had low level of the healthy life style and sexual education. More than half of girls in this study had no accurate understanding about the menstruation, normal sexual development. After the healthy life style lessons among the girls the level of valeologic knowledge was increased in 1.5–5 times. *Conclusion:* The awareness among girls on issues related to sexual and reproductive health through valeologic and sex education may be developed by means of school programs.

Key words: adolescent girls, senior pupils, students of professional colleges, valeologic knowledge, healthy life style, sexual education.

Введение. Многочисленные отечественные и зарубежные исследования показали, что здоровье человека лишь на 7–8% зависит от уровня здравоохранения и на 50% от образа жизни и стремления к его рационализации [1]. В настоящее время в России отмечается рост гинекологической заболеваемости у подростков, снижение возраста первой беременности и ее прерывания, что трагически сказывается на возможностях в будущем стать родителями здоровых детей. В определенной степени ситуация обусловлена отсутствием государственной системы образования молодежи в области репродуктивного здоровья, иными словами, подростки не получают необходимой информации вовремя. Об этом докладывал профессор М.Б. Хамошин на V Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (г. Сочи, 2012). Итог половой безграмотности — хронические заболевания систем организма, отвечающих за подготовку и реализацию репродуктивной функции, которые диагностируются у 60–75% современных школьниц (Росстат, 2011 г.). По словам руководителя Центра ВОЗ по вопросам сексуального и репродуктивного здоровья, Школы общественного и профессионального здоровья Нидерландов Эверта Кеттинга, сексуальное поведение российских подростков принадлежит к XXI веку, а их сексуальное сознание и знания остаются на уровне 1950-х годов [2–4].

Право на половое образование прописано в статье 8 Декларации Международной федерации планирования семьи: «Право на доступ к образованию и информации: каждый человек, без исключения, имеет право на доступ к образованию и информации в целом и на всестороннее сексуальное просвещение и информирование, необходимое и полезное для того, чтобы быть полноценными гражданами и пользоваться равными правами в частной, общественной и политической сферах». Права человека любого возраста являются ведущим принципом стратегии ВОЗ в области репродуктивного здоровья, а укрепление сексуального здоровья является одним из пяти приоритетных аспектов всемирной организации [5].

Аборты остаются важнейшей проблемой России, эта операция остается основным методом регулирования рождаемости (30 на 1000 женщин фертильного возраста). По мнению профессора В.Н. Прилепской

Ответственный автор — Гуменюк Ольга Игоревна
Адрес: 410028, г. Саратов, ул. Рабочая, 12, ком. 70.
Тел.: (845-2) 22-75-91, 8-917-204-19-55.
E-mail: olgachap@rambler.ru

и ее коллег, для предупреждения этой негативной тенденции необходима образовательная работа с подрастающим поколением [6].

В конце 90-х годов прошлого столетия была предложена перспективная форма реализации задач охраны и укрепления здоровья школьников в современных социально-экономических условиях — целевая комплексная программа «Образование и здоровье», реализуемая в рамках нового этапа реформы образования в России. Раздел «Валеологический мониторинг детей и подростков» был и остается составной частью этой программы [7].

Валеологическое воспитание, направленное на сохранение и формирование здоровья, является актуальным звеном дошкольной, школьной и университетской медицины.

Целью исследования явилась оценка уровня знаний девочек-подростков о правильном развитии женского организма, вредных привычках, рациональном питании до и после проведения уроков здорового образа жизни с элементами полового воспитания.

Материал и методы. Проведено анонимное анкетирование и анализ 169 анкет девочек, учащихся старших классов средних общеобразовательных школ, учреждений начального профессионального образования, до и после уроков здорового образа жизни с элементами полового воспитания. В структуру уроков и перечень анкет входили вопросы основ здорового образа жизни, особенностей развития женского организма. Вопросы были сформулированы в соответствии с возрастом учащихся. Анкеты также содержали вопросы о наличии у девушек жалоб на болезненные менструации, боли в молочных железах. На уроках не затрагивались темы взаимоотношения полов, контрацепции и инфекций, передаваемых половым путем.

Статистический анализ осуществлялся при помощи программ Statistica 7.0, Microsoft Excel 2007. Для оценки величины уровня значимости различий полученных результатов (p) в разных группах использовались t-критерий Стьюдента и критерий Манна — Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался при $p<0,05$.

Результаты. Анкетирование показало, что 65% девочек не знают определения термина «менструация». О возрасте начала физиологического менархе не осведомлены 9%, а о его значении для женского организма — 69% девушек. Лишь 10% анкетируемых понимают определение «менструальный цикл». Половина (53%) менструирующих респонденток не ведут менструальный календарь. Термин «молочные железы» не знаком также половине (54%) старшеклассниц; 15% из них не знают возраста начала физиологического телархе. Четвертая часть респонденток не смогла ответить, чем опасно курение, алкоголь, употребление наркотиков и как правильно питаться (соответственно по 25%).

У половины (48%) анкетированных девушек выявлена дисменорея (альгодисменорея), воспринимающаяся респондентками как вариант нормы. В соответствии с выраженностью и разнообразностью клинических проявлений выделяют 3 степени тяжести дисменореи: 1-ая степень характеризуется слабовыраженными болями, сохранением нормальной активности; 2-я степень — снижением повседневной активности за счет болевого синдрома, изредка наличием вегетативных симптомов и 3-я степень — выраженным болевым синдромом, резко сниженной повседневной активностью и наличием вегетативных симптомов (тошнота, рвота, головокружения, головная боль, лабильность артериального давления, кардиалгии) [8]. Дисменорея 1 и 2 — й степени диагностирована у 67% девушек. Треть девочек-подростков имели дисменорею тяжелой степени тяжести. При дальнейшем обследовании у пациенток с дисменореей выявлены воспалительные и невоспалительные заболевания матки и яичников в 32% случаев (сальпингоофорит, кисты яичников, аномалии развития матки, патология эндометрия). Жалобы на циклические боли в молочных железах (масталгии, мастодинии) предъявили 52 девушки (63%). При обследовании пациенток с масталгиями в 5 случаях диагностирована дисгормональная гиперплазия молочных желез (мастопатия), у одной девушки — фиброаденома.

Анализ анкет после проведения уроков здорового образа жизни с элементами полового воспитания показал, что уровень знаний девочек об основах здорового образа жизни и полового развития значительно повысился. Так, на вопрос о возрасте начала физиологического менархе правильно ответили уже практически все девочки (94%) ($p<0,01$). В 1,5 раза больше получено правильных ответов определения термина «менструация», в 5 раз больше правильных ответов о ее значении для женского организма. Просветительские уроки повысили также уровень знаний девочек-подростков в отношении молочных желез, рационального питания и вредных привычек. Правильное определение понятия «молочные железы» сформировано у 75% старшеклассниц (что практически на 20% больше, чем до проведения лекций) ($p=0,02$); возраст начала физиологического телархе запомнили практически все присутствующие на уроках (93%) ($p<0,01$). После прослушивания лекций практически все девочки смогли правильно ответить на вопросы о рациональном питании, вреде курения, алкоголя, употребления наркотиков (83 и 93% старшеклассниц соответственно) ($p<0,01$).

Обсуждение. Проведенное исследование свидетельствует о валеологической безграмотности более половины девочек-подростков, учащихся средних общеобразовательных школ и учреждений начального профессионального образования. Так, анкетирование показало, что более половины девочек-подростков не осведомлены о развитии своего организма, четверть респонденток не знакомы с основами здорового образа жизни. Уровень знаний девочек после проведения уроков здорового образа жизни с элементами полового воспитания повысился в 1,5 раза по вопросам полового развития, в 5 раз по основам здорового образа жизни.

Заключение. Неосведомленность в вопросах формирования здорового образа жизни, полового развития у девочек-подростков способна привести к развитию заболеваний репродуктивной сферы, их поздней диагностике и лечению; психологическим проблемам (к фобиям физиологических изменений, происходящих в организме). Экономически выгодным и простым в организационном порядке методом валеологической просвещенности являются уроки здорового образа жизни с элементами полового воспитания в учреждениях, где обучаются подростки.

Конфликт интересов: Отсутствует.

Библиографический список

1. Серова Е.Ю. Валеологическое образование в дошкольном образовательном учреждении (ДОУ). URL: http://festival.1september.ru/articles/563358/

2. Ketting E., Dmitrieva E., Averin Y. Being young and love in Russia // Entre Nous: The European Magazine for Sexual and Reproductive Health. 2002. № 52. P. 12–13.

3. Кон И.С. Сексология: учеб. пособие для студ. выс. учеб. завед. М.: Академия, 2004. 384 с.

4. Подростковая и юношеская сексуальность: Электронная версия бюл. «Население и общество: Демоскоп. 2006. № 259 / 260, 2–15 окт. URL: http://demoscope.ru/weekly/2006/0259/analit08.php

5. Европейское региональное бюро ВОЗ и ФЦПСЗ: Стандарты сексуального образования в Европе / Федеральный центр просвещения в сфере здравоохранения, ФЦПСЗ. Германия, Кёльн, 2010. 73 с. URL: http://rodkom.org/ftp/oficial/standart_sex.pdf

6. Прилепская В.Н. Профилактика абортов: Старые проблемы. Новые возможности // Пост-релиз и научные материалы Международного конгресса «Ранние сроки беременности». М., 2011. С. 10–11.

7. Соньkин В.Д., Зайцева В.В. Валеологический мониторинг детей и подростков // Теория и практика физической культуры. 1998. № 7. С. 10–12. URL: http://bmsi.ru/doc/4f56c4d2-9179-44d4-9569-fb462fde4d99

8. Коколина В.Ф. Детская и подростковая гинекология: рук-во для врачей. М.: ИД «Медпрактика-М», 2006. 640 с.

Traslit

1. Serova E.Ju. Valeologicheskoe obrazovanie v doshkol»nom obrazovatel»nom uchrezhdenii (DOU). URL: http://festival.1september.ru/articles/563358/

2. Ketting E., Dmitrieva E., Averin Y. Being young and love in Russia // Entre Nous: The European Magazine for Sexual and Reproductive Health. 2002. № 52. R. 12–13.

3. Kon I.S. Seksologija: ucheb. posobie dlja stud. vys. ucheb. zaved. M.: Akademija, 2004. 384 s.

4. Podrostkovaja i junosheskaja seksual»nost»: Jelektronnaja versija bjul. «Naselenie i obshhestvo: Demoskop. 2006. № 259 / 260, 2–15 okt. URL: http://demoscope.ru/weekly/2006/0259/analit08.php

5. Evropejskoe regional»noe bjuro VOZ i FCPSZ: Standarty seksual»nogo obrazovanija v Evrope / Federal»nyj centr prosveshhenija v sfere zdravoohranenija, FCPSZ. Germanija, Kjol»n, 2010. 73 s. URL: http://rodkom.org/ftp/oficial/standart_sex.pdf

6. Prilepskaja V.N. Profilaktika abortov: Starye problemy. Novye vozmozhnosti // Post-reliz i nauchnye materialy Mezhdunarodnogo kongressa «Rannie sroki beremennosti». M., 2011. S. 10–11.

7. Son»kin V. D., Zajceva V.V. Valeologicheskij monitoring detej i podrostkov // Teorija i praktika fizicheskoj kul»tury. 1998. № 7. S. 10–12. URL: http://bmsi.ru/doc/4f56c4d2-9179-44d4-9569-fb462fde4d99

8. Kokolina V.F. Detskaja i podrostkovaja ginekologija: ruk-vo dlja vrachej. M.: ID «Medpraktika-M», 2006. 640 s.

УДК: 616.72–002.772 (045) Обзор

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЮВЕНИЛЬНЫХ АРТРИТОВ (ОБЗОР)

Ю.В. Черненков *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра госпитальной, поликлинической педиатрии и неонатологии, профессор, доктор медицинских наук;* ***Н.Б. Захарова*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующая ЦНИЛ, профессор, доктор медицинских наук;* ***А.А. Кузьмина*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра госпитальной, поликлинической педиатрии и неонатологии, аспирант;* ***Ю.М. Спиваковский*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры госпитальной, поликлинической педиатрии и неонатологии, доцент, кандидат медицинских наук.*

MODERN METHODS OF EARLY DIAGNOSTICS OF JUVENILE ARTHRITIS (REVIEW)

Y.V. Chernenkov *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Hospital and Polyclinic Pediatrics and Neonatology, Professor, Doctor of Medical Science;* ***N.B. Zakharova*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Central Scientific Research Laboratory, Professor, Doctor of Medical Science;* ***A.A. Kuzmina*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Hospital and Polyclinic Pediatrics and Neonatology, Post-graduate;* ***Y.M. Spivakovsky*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Hospital and Polyclinic Pediatrics and Neonatology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science.*

Дата поступления — 14.03.2013 г. Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Черненков Ю.В., Захарова Н.Б., Кузьмина А.А., Спиваковский Ю.М. **Современные методы ранней диагностики ювенильных артритов (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 308–313.**

Проблема воспалительных заболеваний суставов — одна из самых обсуждаемых в педиатрии. В настоящее время большое значение придается поиску новых точных критериев диагностики, которые в итоге станут важным инструментом для диагностики, оценки активности болезни, определения прогноза, выбора метода лечения и мониторинга эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: ювенильный артрит, ревматоидный артрит, ангиогенез, фактор роста эндотелия сосудов, диагностика

Chernenkov Y.V., Zakharova N.B., Kuzmina A.A., Spivakovsky Y.M. **Modern methods of early diagnostics of juvenile arthritis (review) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 308–313.**

The problem of inflammatory diseases of joints is one of the most important issues in the pediatrics. Nowadays the significant attention in this sphere is paid to the search of new accurate criteria of diagnostics. It will help estimate the severity of disease, determine the prognosis, choose the method of treatment and monitoring and evaluate the efficacy of the therapy.

Key words: juvenile arthritis, rheumatoid arthritis, angiogenesis, vascular endothelial growth factor, diagnostics.

Ювенильный артрит (ЮА) — одно из наиболее частых инвалидизирующих ревматических заболеваний у детей [1, 2]. Заболеваемость ЮА составляет 2–16 случаев на 100 тыс. детского населения в возрасте до 16 лет [3, 4]. Распространенность ЮА в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6% [5–8]. На территории Российской Федерации распространен-

Ответственный автор — Кузьмина Анна Анатольевна
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112
Тел.: (8927) 1618235
E-mail: annetzzz@rambler.ru

ность ЮА у детей до 18 лет достигает 62,3, первичная заболеваемость 16,2 на 100 тыс., в том числе у подростков соответственно 116,4 и 28,3; у детей до 14 лет 45,8 и 12,6 [9].

В Саратове и Саратовской области также ежегодно выявляются дети с длительно протекающими заболеваниями костно-мышечной системы. Однако за 2010 и 2011 гг. в Саратове и Саратовской области среди больных детей с диагнозом ЮА на диспансерном учете состояло 60 человек. Общая заболеваемость детей ЮА за 2010 г. составила 0.24%, в 2011–0,34% от общего числа заболеваний костно-мышечной системы. Среди больных ЮА детей подросткового возраста было в 2010 г. 0,14%, в 2011 г. 0,16%. Первичная заболеваемость ЮА составила за 2010 г. 0,12%, за 2011 г. 0,13%, среди них детей подросткового возраста выявлено за 2010 г. 0,06%, за 2011 г. 0,06%.

Одной из актуальных проблем подростковой ревматологии считается совершенствование методов ранней диагностики заболевания, основанных на определении патогенетически значимых показателей [10–19].

Ревматоидный и ювенильный артриты относят к патогенетически близким заболеваниям с общими механизмами развития патологического процесса, хроническим течением и принципами терапии [2, 4, 20–22]. В настоящее время причиной развития ЮРА считают целый ряд этиологических факторов. К ним относят инфекционную природу заболевания, травму, стрессовые состояния, иммуногенетическую предрасположенность. Считается, что прогрессирование ЮРА связано со сложными, недостаточно изученными генетически детерминированными и приобретенными дефектами иммунорегуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы как на потенциально патогенные, так и на физиологические стимулы [20, 23–27]. Установлено, что в основе патогенеза заболевания лежит нарушение основных звеньев клеточного и гуморального иммунного ответа [20, 28–30]. На этом фоне происходит активация выработки антител, которые при соединении с антигеном образуют иммунные комплексы, вызывающие развитие иммуновоспалительных реакций [6, 20, 31]. Наиболее ярким проявлениям признается синтез широкого спектра аутоантител (ревматоидный фактор, антитела к цитруллинированным пептидам — АЦЦП), обладающих способностью индуцировать поражение суставов. Эти аутоантитела (АТ) определяются задолго до появления клинических признаков заболевания [15, 32–34].

Среди диагностических показателей наиболее часто используется определение ревматоидного фактора (РФ) [32, 35–38]. Однако РФ, имеющий существенное значение для диагностики РА у взрослых пациентов, у пациентов с ЮА выявляется лишь в 15–20% случаев [39]. Несмотря на достаточную чувствительность, данный серологический маркер имеет специфичность около 70%. За последние годы показано, что антитела против цитрулиновых остатков в белках филаментов (аминокислота аргинин превращается в цитруллин) определяются у РФ-негативных пациентов [40, 41]. Показано, что определение антител к цитруллинсодержащему пептиду или антител к ЦЦП и наличие РФ значительно повышают специфичность диагностики РА [39, 41–43]. Данные антитела образуются независимо от РФ. Одновременное определение этих двух видов антител повышает диагностическую значимость серологических исследований у пациентов с РА. Установлено, что титр антител ЦЦП в целом коррелирует с активностью РА и они обнаруживаются в сыворотке крови и синовиальной жидкости у 70–80% пациентов на ранних стадиях заболевания [36]. Вместе с тем определение антител к ЦЦП снижается до 2–12% у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) [15, 32]. В последнее время среди серологических тестов в диагностике ЮА и РА начато применение антител против цитруллинированного виментина (анти-MCV или анти-МЦВ). Виментин — белок цитоскелета таких клеток, как клетки мезенхимы и остеоциты. Он используется в качестве маркера опухолей мягких тканей. С 1994 г. виментин (ранее известный как Sa-антиген) выявлен в синовиальной ткани пациентов с РА. Установлено, что антитела против цитруллинированного виментина высоко специфичны как для диагностики РА, так и ЮА [10, 21, 32, 39, 41, 43, 44].

Активация иммуновоспалительных реакций при ЮА захватывает все звенья иммунной системы, особенности нарушения клеточного звена иммунного ответа тесно связаны с цитокиновой регуляцией [31, 45]. Наибольшее значение нарушения иммунорегуляторных процессов приобретают в острой индуктивной фазе иммунного ответа. Преобладание выброса провоспалительных цитокинов вызывает развитие базовых реакций макрофагальных и антигенспецифических клеток. Нарастание содержания провоспалительных и противотивоспалительных цитокинов считается одним из признаков неблагоприятного течения ЮРА, сопровождающимся манифестацией синдрома васкулита, прогрессированием костно-хрящевой деструкции и системным остеопорозом [28, 46].

Так же как РА, ЮРА относится к группе заболеваний с характерной поляризацией иммунного ответа по Th-типу и гиперпродукцией таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-6 и ФНО-α-рецепторы [28, 47, 48]. Характерной особенностью заболевания считается развитие дисбаланса между гиперпродукцией провоспалительных цитокинов макрофагальной природы (ФНО-α, ИЛ-1в, ИЛ-6) и такими противовоспалительными цитокинами (ИЛ-10, растворимый антагонист ИЛ-1, растворимые ФНО-а-рецепторы, ИЛ-4) с преобладанием продукции первых над вторыми [47, 49]. Профиль синтеза цитокинов может существенно меняться в различных фазах заболевания. При ревматоидном артрите в хронической стадии отмечается увеличение числа клеток, синтезирующих ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО-α-рецепторы. Важное значение исследователи придают ИЛ-8, который рассматривается как важный макрофагальный медиатор ангиогенеза [45, 50, 51]. Провоспалительные циокины при участии CD40 лиганда становятся основным стимулом агрессивной пролиферации синовиальных клеток. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов лежит в основе неоангиогенеза; повреждения синовиальной оболочки сустава, хряща (а впоследствии и кости), а также в основе развития системных проявлений болезни. Имеется предположение, что ФНО-α, ИЛ-17 и другие провоспалительные цитокины становятся основными факторами трансформации острого иммунного воспаления (свойственного ранней стадии ЮА) в хроническое с развитием паннуса и необратимым разрушением суставных структур [52–54]. Одним из необходимых условий опухолеподобного роста паннуса и его инвазии в хрящевую и костную ткань при РА считается неоангиогенез, т.е. развитие в его ткани новых кровеносных сосудов.

Ангиогенез — это процесс ответвления новых микрокапилляров от сосудов-предшественников

[55, 56]. Он является нормальным физиологическим процессом, который характерен для неонатального роста и практически не происходит в сформировавшемся здоровом организме (исключениями являются заживление ран и репродуктивный цикл), однако сопровождает целый ряд патологических процессов, для которых характерен избыточный рост сосудов [57–60]. При РА наблюдается эндотелиальная пролиферация синовии, при этом вновь образовавшиеся сосуды состоят практически из эндотелиальной выстилки. Васкулярная пролиферация при РА обнаруживается только в тканях воспаленных суставов. У больных РА наблюдается локальная гипоксия и гипоперфузия синовиальной оболочки, что приводит к увеличению синовиальной инфильтрации и гиперплазии, синтезу цитокинов и факторов роста, в частности сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [31, 47, 61–64]. Рост новых сосудов детерминирован балансом между его стимуляторами и ингибиторами, экспрессию которых контролирует супрессорный белок p53 **[**65]. Предполагается, что опухолевый супрессор p53 подавляет транскрипцию гена VEGF [66, 67]. Снижение экспрессии p53 в синовиальной оболочке при РА может способствовать неконтролируемой пролиферации клеток и новообразованию сосудов [66]. Если в физиологических условиях ангиогенез является регулируемым и склонным к ограничению процессом, то при РА наблюдается дисбаланс между стимуляторами и ингибиторами неоваскуляризации [19].

Стимуляторами ангиогенеза являются факторы роста, которые, подобно гормонам, обладают широким спектром биологического воздействия на многие клетки. К наиболее изученному на сегодняшний день эндотелий-специфичному стимулятору ангиогенеза при РА относится VEGF [56, 59, 64], который занимает центральное место в активации ангиогенеза при РА и в отличие от других факторов роста является митогеном исключительно для эндотелиальных клеток [56]. Концентрация VEGF в сыворотке крови и синовиальной жидкости значительно выше у пациентов с РА [50]. Активный рост сосудистой ткани играет важную роль в патогенезе РА и является характерным признаком ревматоидного синовита, в том числе на его ранних стадиях. Синовиальному ангиогенезу, связанному с активацией выработки VEGF, в настоящее время придается важное значение в развитии ревматоидного паннуса [13, 50]. Формирование новых кровеносных сосудов является результатом гипоксически индуцированной продукции VEGF в воспаленных суставах. Синергические действия ИЛ-6 с ИЛ-1 или ФНО-α индуцируют продукцию VEGF. Терапия моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 ингибирует синтез VEGF синовиальными фибробластами, что доказывает участие ИЛ-6 в механизме развития ангиогенеза [68, 3, 52].

При участии VEGF продуцируемые растущим паннусом протеолитические матриксные металлопротеиназы (ММП), главным образом ММП-9 (желатиназа В), в дальнейшем приводят к ревматоидной деструкции. При этом уровень VEGF достоверно коррелирует с активностью заболевания и костно-хрящевой деструкцией у пациентов с РА [13, 29, 69]. Разрушающее действие агрессивно растущего паннуса (пролиферирующими синовиальными клетками фибробластического типа, макрофагами и новообразованными капиллярами, образующими в своей совокупности агрессивную грануляционную ткань) связано с активацией ангиогенеза и протеолитических металлопротеиназ [68, 13, 70]. Одной из характеристик данных процессов является повышение содержания в сыворотке крови VEGF и металлопротеиназ. Вместе с тем данные о диагностическом значении при ЮА спектра аутоантител, показателей активности воспалительного процесса, ангиогенеза и матриксных металлопротеиназ фрагментарны и противоречивы, что, безусловно, может стать основой для планирования перспективных научных исследований.

Библиографический список

1. Алексеева Е.И., Ливицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиололия, патогенез, клиника, алгоритмы диагности и лечения. М.: ВЕДИ, 2007. 368 с.

2. Лапин С. В. Клиническое значение антител к циклическому цитруллинированному пептиду (ССР) при раннем ревматоидном артрите / С. В. Лапин, А.Л. Маслянский [и др.] // Мед. иммунология. 2004. Т. 6, № 1/2. С. 57–66.

3. Галушко Е.А., Фоломеева О.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяции населения России и США // Науч.-практ. ревматол. 2008. № 4. С. 4–14.

4. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Диатроптова М.Н., Насосов Е.Л. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита // Науч.-практ. ревматол. 2010. № 2. С. 71–82.

5. Кайгородцева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Савенкова Н.А. Качество жизни больных ревматоидным артритом, получающих этанерцёпт // Науч.-практ. ревматол. 2009. № 4. С. 73–77.

6. Колотова Г.Б., Лагерева Ю.Г., Бейкин Я.Б. Особенности цитокинового профиля Т-лимфоцитов периферической крови и синовиальной жидкости при ревматоидном артрите // Тер. арх. 2008. Т. 80, № 5. С. 21–26.

7. Никитина Н.М. Факторы риска, особенности развития и прогрессирования кардиоваскулярной патологии у больных ревматоидным артритом: дис. … канд. мед. наук. Саратов, 2009. 167 с.

8. Спринджук М.В. Ангиогенез // Морфологія. 2010. Т. IV, № 3. С. 4–13.

9. Оценка функционального состояния популяции российских больных ревматоидным артритом по данным исследования RAiSeR / И.А. Андрианова, О.М. Фоломеева, Е.Л. Насонов [и др.] // Науч.-практ. ревматол. 2010. № 3. С. 15–23.

10. Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Инновационные технологии в лабораторной диагностике ревматически заболеваний // Науч.-практ. ревматол. 2010. № 2. С. 13–18.

11. Подходы к прогнозированию терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите / Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, М.Е. Диатроптов [и др.] // Науч.-практ. ревматол. 2009. № 3. С. 3–18.

12. Гребенкина О.А. Новые возможности лабораторной диагностики ревматоидного артрита на ранней стадии заболевания // Мир фармации и медицины. 2009. № 18. С. 315.

13. Марченко Ж. С, Лукина Г.В. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе ревматоидного артрита (обзор) // Науч.-практ. ревматол. 2005. № 1. С. 57–60.

14. Салугина С. О., Федоров Е.С., Баранов А.А. Частота определения и диагностическое значение анти-ЦЦП и анти-МЦВ у детей с ранним ювенильным артритом // Науч.-практич. ревматол. 2008. № 6. С. 74–81.

15. Сатыбалдыев А.М., Каратеев Д.Е., Смирнов А.В., Оскилко Т.Г. Поражение шейного отдела позвоночника у взрослых больных ювенильным ревматоидным артритом: описание трех случаев // Науч.-практ. ревматол. 2012. № 50 (2). С. 81–86.

16. Семенова О.В., Салугина С. О. Показатели качества жизни у детей и подростков, длительно страдающих ювенильных артритом // Соврем. ревматол. 2008. № 1. С. 59–63.

17. Ярыгина Е.С. Клинико-диагностическое значение активности матриксных металлопротеиназ и лизосомальных ферментов при артритах у детей: дис. канд. мед. наук. Новосибирск, 2005. 134 с.

18. Avouac J., Gossec L., Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review // Ann. Rheum. Dis. 2006. Vol. 65, № 1. P. 845–851.

19. Merkesdal S. Gesundeitsokonomische Forshung im Bereich der chronichen Polyarthritis // J. Rheumatol. 2002. Vol. 61. P. 21–29.

20. Сравнительная оценка эффективности базисных препаратов при лечении подростков и взрослых с различными вариантами ювенильного идиопатического и ревматоидного артритов / В. А. Кельцев [и др.] // Соврем. ревматол. 2009. № 4. С. 47–53.

21. Салугина С. О. Нозологическая диагностика ювенильного артрита на разных этапах наблюдения // Соврем. ревматол. 2010. № 3. С. 22–29.

22. Симонова Я. О. Изменение качества жизни больных ревматоидным артритом (проспективное наблюдение): дис. … канд. мед. наук. Саратов, 2009. 146 с.

23. Желобова Е. С., Суховьева О. Г., Розвадовская О. С. Кожно-геморрагический синдром как осложнение пульс-терапии метилпреднизолоном у ребенка с ЮРА // Лечащий врач. 2011. № 4. С. 41–45.

24. Зависимость эффективности терапии от уровня сывороточных цитокинов у больных ревматоидным артритом / Е. В. Зонова, О. В. Голованова, Ю. Б. Леонова [и др.] // Бюл. СО РАМН. 2008. Т. 133, № 5. С. 72–77.

25. Каратаев Д. Е. Лечение ревматоидного артрита // Соврем. медикаментоз. терапия РА. 2007. № 2. С. 14–17.

26. Nishimoto N., Kishimoto T. Interleukin 6, from bench to bedside // Nat. Clin. Prac. Rheumatol. 2006. № 11. P. 619–626.

27. Youinou P., Jamin C., Saraux F. B-cell: a logical target for treatment of rheumatoid arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. 2007. Vol. 25, № 2. P. 318–328.

28. Клинико-иммунологические эффекты анти-В-клеточной терапии у больных ревматоидным артритом / Е. Н. Александрова, А. С. Авдеева, Г. В. Лукина [и др.] // Науч.-практ. ревматол. 2012. № 50 (1). С. 14–21

29. Иммуногенетические и иммунологические маркеры раннего ревматоидного артрита (результаты первого этапа исследований по программе «Радикал») / И. А. Гусева, Н. В. Демидова, Е. Л. Лучихина [и др.] // Науч.-практич. ревматол. 2008. № 6. С. 17–26.

30. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита / М. А. Диатроптова, А. А. Новиков, Е. Н. Александрова [и др.] // Науч.-практич. ревматол. 2010. № 2. С. 71–83.

31. Кремлева О. В., Колотова Г. Б. Ревматоидный артрит: влияние болезни на социальные аспекты качества жизни // Науч.-практ. ревматол. 2004. № 2. С. 14–18.

32. Лучихина Е. Л., Каратеев Д. Е. Ранняя диагностика РА: проблемы и решения // Рос. мед. вестн. 2007. № 4. С. 21–25.

33. Олюнин Ю. А., Каратеев Д. Е. О классификации ревматоидного артрита // Науч.-практич. ревматол. 2008. № 1. С. 5–16.

34. Пыркова С. А. Инновационные технологии в диагностике, лечении и прогнозировании исходов различных вариантов ювенильного идиопатического артрита у детей и подростков: автореф. дис. … канд. мед. наук. Самара, 2012. 178 с.

35. Галушко Е. А., Эрдес Ш. Ф., Амирджанова В. Н. Особенности диагностики ревматоидного артрита в реальной клинической практике // Науч.-практ. ревматол. 2011. № 1. С. 21–26

36. Горячев Д. В., Эрдес Ш. Ф. Мониторирование больных ревматоидным артритом: клиническая значимость и предлагаемые подходы // Науч.-практ. ревматол. 2006. № 2. С. 45–51.

37. Морфофункциональное состояние иммунной системы при ревматических заболеваниях у детей и взрослых крупного промышленного центра / В. А. Кельцев [и др.] // Изв. Самар. науч. центра рос. акад. наук. 2009. Т. 11 (27), № 1 (5). С. 272–276.

38. Кузьмина Н. Н., Солугина С. О., Никишина И. П. Современный взгляд на терминологические и классификационные аспекты ювенильных артритов // Науч.-практ. ревматол. 2006. № 4. С. 86–96.

39. Bicknell R., Harris A. L. Novel angiogenic signaling pathways and vascular targets // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2004. Vol. 44. P. 219–238.

40. Александрова Е. Н., Новиков А. А., Насонов Е. Jl. Клиническое значение антител к циклическому цитруллинированному пептиду: новые данные // Клин. мед. 2007. Т. 85, № 8. С. 4–9.

41. Сравнительная характеристика специфических аутоантител при ревматоидном артрите / С. В. Лапин, А. Л. Маслянский, В. И. Мазуров, А. А. Тотолян // Тер. арх. 2005. № 12. С. 53–59.

42. Ювенильные артриты опыт диагностики лечения / Г. А. Новик, Л. Н. Абакумова, Н. М. Летенкова [и др.] // Лечащий врач. 2008. № 4. С. 23–27.

43. Molecular mechanism of tumor vascularization / P. Auguste, S. Lemire, F. Larrieu-Lahargue [et al.] // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2005. Vol. 54 (1). P. 53–61.

44. Solomon D. H., Avorn J., Katz J. N. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis // Arthr. Rheum. 2006. Vol. 54. № 6. P. 3790–3798.

45. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine // Nature. 2005. Vol. 438. P. 932–936.

46. Early changes in serum levels of cytokines and chemokines are predictive of the response to Rituximab treatment in rheumatoid arthritis / R. M. Thurling, M. J. H. Boumans, K. Vos [et al.] // Arthr. Rheum. 2009. Vol. 60, № 1. P. 630.

47. Динамика показателей воспалительной активности у больных РА на ранних этапах базисной терапии лефлюномидом / Р. М. Балабанова [и др.] // Тер. арх. 2004. № 5. С. 28–32.

48. Kang S. Y., Kim M. H. Measurement of inflammatory cytokines in patients with rheumatoid arthritis. // Korean J. Lab. Med. 2010. Vol. 30, № 6. P. 301–306.

49. Отдаленные исходы ревматоидного артрита в зависимости от сроков начала терапии базисными противовоспалительными препаратами / Г. Р. Имаметдинова, Н. В. Чичасова, М. З. Каневская [и др.] // Науч.-практ. ревматол. 2010. № 3. С. 23–31.

50. Фоломеева О. М., Амирджанова В. Н., Эрдес Ш. Ф. Валидация индекса функциональной активности пациента с ревматоидным артритом (PAS) // Науч.-практ. ревматол. 2007. № 4. С. 89–96.

51. Dhanabal M., Sethuraman N. Endogenous angiogenesis inhibitors as therapeutic agents: historical perspectives and future direction // Recent Patients Anticancer Drug Discov. 2006. Vol. 1 (2). P. 223–236.

52. Диагностическое значение антител к модифицированному цитруллинированному виментину при раннем ревматоидном артрите / А. А. Новиков, Е. Н. Александрова, Д. Е. Каратеев [и др.] // Клин. лаб. диагностика. 2008. № 8. С. 27–29.

53. Anti-Sa antibodies against cyclic ci-trullinated peptide are not equivalent as predictors of severe outcomes in patients with recent-onset polyarthritis / G. Boire, P. Gosette, B. Combe [et al.] // Arthr. Res. Ther. 2005. Vol. 12. № 7. P. 529–603.

54. Hansen A., Lipsky P. E., Dorner T. B-cell lymphoproliferation in chronic inflammatory rheumatic diseases // Nat. Clin. Pract. Rheumatol. 2007. № 3. P. 561–570.

55. Dayer J.-M., Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the inter-leukin-6 receptor. // Rheumatology. 2010. Vol. 49, № 1. P. 15–24.

56. Ferrara N., Gerber H. P., Le Couter J. The biology of VEGF and its receptors // Nat. Med. 2003. Vol. 9. P. 669–76.

57. Соболева Н. Г. Результаты двойного слепого рандомизированного исследования по применению ликопида при полиартикулярном варианте ювенильного ревматоидного артрита // Педиатрия. 2009. Т. 87, № 1. С. 89–94.

58. Mutation and citmllination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis / H. Bang, K. Egerer, A. Gauliard [et al.] // Arthr. Rheum. 2007. Vol. 56, № 8. P. 2503–2511.

59. Dvorak H. F. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20. P 4368–4380.

60. Poulsom H., Charles P. J. Antibodies to Citrullinated Vimentin are a Specific and Sensitive Marker for the Diagnosis of Rheumatoid Arthritis // Clin. Rev. Allergy. Immunol. 2008. Vol. 34, № 1. P. 4–10.

61. Роль психотравмирущих факторов в дезадаптации детей и подростков, страдающих ювенильным артритом / Е. Н. Дрожина, О. Б. Ковалевская, О. Ф. Серавина [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. Т. 22, № 1. С. 44–49.

62. Насонов Е. Л. Ревматология: клин. рекоменд. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 752 с.

63. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Черкасова М.В., Насонов Е.Л. Современные методы лабораторной диагностики ревматоидного артрита // Науч.-практ. ревматол. 2010. № 1. С. 31–45.

64. Altered circulating cytokine pattern after administration of rituximab is correlated with response to therapy in rheumatoid arthritis / M. Blomm, M.H. Wenink, RJ.F. Huijbens [et al.] // ACR. 2008. Vol. 26, № 2. P. 764.

65. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis // Semin. Oncol. 2002. Vol. 29. P. 15–18.

66. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications // N. Engl. J. Med. 1971. Vol. 285. P. 1182–1186.

67. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction / J.E. Foseca, M.J. Santos, H. Canhao [et al.] // Autoimmune Rev. 2009. № 10. P. 1016.

68. Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Пархоменко А.Н. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение / Нац. науч. центр «Ин-т кардиол. им. акад. Н.Д. Стражеска» НАМН Украины. Киев, 2011. 212 с.

69. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations / D. Aletaha, R. Landewee, T. Karonitsch [et al.] // Arfhr. Care. Res. 2008. Vol. 59, № 6. P. 1371–1377.

70. Генетическая предрасположенность к ревматоидному артриту: роль генов и гаплотипов HLA класса И / Т.А. Суслова, А.Л. Бурмистрова, Е.Б. Хромова [и др.] // Иммунология. 2008. Т. 29, № 3. С. 137–141.

Translit

1. Alekseeva E.I., P. F. Livickij Juvenil»nyj revmatoidnyj artrit: jetiololija, patogenez, klinika, algoritmy diagnosti i lechenija. M.: VEDI, 2007. 368 s.

2. Lapin S. V. Klinicheskoe znachenie antitel k ciklicheskomu citrullinirovannomu peptidu (CCP) pri rannem revmatoidnom artrite / S. V. Lapin, A.L. Masljanskij [i dr.] // Med. immunologija. 2004. T. 6, № 1/2. S. 57–66.

3. Galushko E.A., Folomeeva O.M., Jerdes Sh.F. Rasprostranennost» revmaticheskih zabolevanij v populjacii naselenija Rossii i SShA // Nauch.-prakt. revmatol. 2008. № 4. S. 4–14.

4. Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Diatroptova M.N., Nasosov E.L. Rol» citokinov v patogeneze revmatoidnogo artrita // Nauch.-prakt. revmatol. 2010. № 2. S. 71–82.

5. Kajgorodceva E.Ju., Amirdzhanova V.N., Savenkova H.A. Kachestvo zhizni bol»nyh revmatoidnym artritom, poluchajushhih jetanercjopt // Nauch.-prakt. revmatol. 2009. № 4. S. 73–77.

6. Kolotova G.B., Lagereva Ju.G., Bejkin Ja.B. Osobennosti citokinovogo profilja T-limfocitov periphericheskoj krovi i sinovial»noj zhidkosti pri revmatoidnom artrite // Ter. arh. 2008. T. 80, № 5. S. 21–26.

7. Nikitina N.M. Faktory riska, osobennosti razvitija i progressirovanija kardiovaskuljarnoj patologii u bol»nyh revmatoidnym artritom: dis. … kand. med. nauk. Saratov, 2009. 167 s.

8. Sprindzhuk M.V. Angiogenez // Morfologija. 2010. T. IV, № 3. S. 4–13.

9. Ocenka funkcional»nogo sostojanija populjacii rossijskih bol»nyh revmatoidnym artritom po dannym issledovanija RAiSeR / I.A. Andrianova, O.M. Folomeeva, E.L. Nasonov [i dr.] // Nauch.-prakt. revmatol. 2010. № 3. S. 15–23.

10. Aleksandrova E.N., Nasonov E.L. Innovacionnye tehnologii v laboratornoj diagnostike revmaticheski zabolevanij // Nauch.-prakt. revmatol. 2010. № 2. S. 13–18.

11. Podhody k prognozirovaniju terapii genno-inzhenernymi biologicheskimi preparatami pri revmatoidnom artrite / E.H. Aleksandrova, A.A. Novikov, M.E. Diatroptov [i dr.] // Nauch.-prakt. revmatol. 2009. № 3. S. 3–18.

12. Grebenkina O.A. Novye vozmozhnosti laboratornoj diagnostiki revmatoidnogo artrita na rannej stadii zabolevanija // Mir farmacii i mediciny. 2009. № 18. S. 315.

13. Marchenko Zh.S, Lukina G.V. Rol» sosudistogo jendotelial»nogo faktora rosta v patogeneze revmatoidnogo artrita (obzor) // Nauch.-prakt. revmatol. 2005. № 1. S. 57–60.

14. Salugina S. O., Fedorov E.S., Baranov A.A. Chastota opredelenija i diagnosticheskoe znachenie anti-CCP i anti-MCV u detej s rannim juvenil»nym artritom // Nauch.-praktich. revmatol. 2008. № 6. S. 74–81.

15. Satybaldyev A.M., Karateev D.E., Smirnov A.V., Oskilko T.G. Porazhenie shejnogo otdela pozvonochnika u vzroslyh bol»nyh juvenil»nym revmatoidnym artritom: opisanie treh sluchaev // Nauch.-prakt. revmatol. 2012. № 50 (2). S. 81–86.

16. Semenova O.V., Salugina S. O. Pokazateli kachestva zhizni u detej i podrostkov, dlitel»no stradajushhih juvenil»nyh artritom // Sovrem. revmatol. 2008. № 1. S. 59–63.

17. Jarygina E.S. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie aktivnosti matriksnyh metalloproteinaz i lizosomal»nyh fermentov pri artritah u detej: dis. kand. med. nauk. Novosibirsk, 2005. 134 s.

18. Avouac J., Gossec L., Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review // Ann. Rheum. Dis. 2006. Vol. 65, № 1. P. 845–851.

19. Merkesdal S. Gesundeitsokonomische Forshung im Bereich der chronichen Polyarthritis // J. Rheumatol. 2002. Vol. 61. P. 21–29.

20. Sravnitel»naja ocenka jeffektivnosti bazisnyh preparatov pri lechenii podrostkov i vzroslyh s razlichnymi variantami juvenil»nogo idiopaticheskogo i revmatoidnogo artritov / V.A. Kel»cev [i dr.] // Sovrem. revmatol. 2009. № 4. S. 47–53.

21. Salugina S. O. Nozologicheskaja diagnostika juvenil»nogo artrita na raznyh jetapah nabljudenija // Sovrem. revmatol. 2010. № 3. S. 22–29.

22. Simonova Ja.O. Izmenenie kachestva zhizni bol»nyh revmatoidnym artritom (prospektivnoe nabljudenie): dis. … kand. med. nauk. Saratov, 2009. 146 s.

23. Zhelobova E.S., Suhov»eva O. G., Rozvadovskaja O.S. Kozhno-gemorragicheskij sindrom kak oslozhnenie pul»s-terapii metilprednizolonom u rebenka s JuRA // Lechashhij vrach. 2011. № 4. S. 41–45.

24. Zavisimost» jeffektivnosti terapii ot urovnja syvorotochnyh citokinov u bol»nyh revmatoidnym artritom / E.V. Zonova, O.V. Golovanova, Ju.B. Leonova [i dr.] // Bjul. SO RAMN. 2008. T. 133, № 5. S. 72–77.

25. Karataev D.E. Lechenie revmatoidnogo artrita // Sovrem. medikamentoz. terapija RA. 2007. № 2. S. 14–17.

26. Nishimoto N., Kishimoto T. Interleukin 6, from bench to bedside // Nat. Clin. Prac. Rheumatol. 2006. № 11. P. 619–626.

27. Youinou P., Jamin C., Saraux F. B-cell: a logical target for treatment of rheumatoid arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. 2007. Vol. 25, № 2. P. 318–328.

28. Kliniko-immunologicheskie jeffekty anti-V-kletochnoj terapii u bol»nyh revmatoidnym artritom / E.N. Aleksandrova, A.S. Avdeeva, G.V. Lukina [i dr.] // Nauch.-prakt. revmatol. 2012. № 50 (1). S. 14–21

29. Immunogeneticheskie i immunologicheskie markery rannego revmatoidnogo artrita (rezul»taty pervogo jetapa issledovanij po programme «Radikal») / I.A. Guseva, N.V. Demidova, E.L. Luchihina [i dr.] // Nauch.-praktich. revmatol. 2008. № 6. S. 17–26.

30. Rol» citokinov v patogeneze revmatoidnogo artrita / M.A. Diatroptova, A.A. Novikov, E.H. Aleksandrova [i dr.] // Nauch.-praktich. revmatol. 2010. № 2. S. 71–83.

31. Kremleva O.V., Kolotova G.B. Revmatoidnyj artrit: vlijanie bolezni na social»nye aspekty kachestva zhizni // Nauch.-prakt. revmatol. 2004. № 2. S. 14–18.

32. Luchihina E.L., Karateev D.E. Rannjaja diagnostika RA: problemy i reshenija // Ros. med. vestn. 2007. № 4. S. 21–25.

33. Oljunin Ju.A., Karateev D.E. O klassifikacii revmatoidnogo artrita // Nauch.-praktich. revmatol. 2008. № 1. S. 5–16.

34. Pyrkova S. A. Innovacionnye tehnologii v diagnostike, lechenii i prognozirovanii ishodov razlichnyh variantov juvenil»nogo idiopaticheskogo artrita u detej i podrostkov: avtoref. dis. … kand. med. nauk. Samara, 2012. 178 s.

35. Galushko E.A., Jerdes Sh.F., Amirdzhanova V.N. Osobennosti diagnostiki revmatoidnogo artrita v real»noj klinicheskoj praktike // Nauch.-prakt. revmatol. 2011. № 1. S. 21–26

36. Gorjachev D.V., Jerdes Sh.F. Monitorirovanie bol»nyh revmatoidnym artritom: klinicheskaja znachimost» i predlagaemye podhody // Nauch.-prakt. revmatol. 2006. № 2. S. 45–51.

37. Morfofunkcional»noe sostojanie immunnoj sistemy pri revmaticheskih zabolevanijah u detej i vzroslyh krupnogo promyshlennogo centra / V.A. Kel»cev [i dr.] // Izv. Samar. nauch. centra ros. akad. nauk. 2009. T. 11 (27), № 1 (5). S. 272–276.

38. Kuz»mina N. N., Solugina S. O., Nikishina I.P. Sovremennyj vzgljad na terminologicheskie i klassifikacionnye aspekty juvenil»nyh artritov // Nauch.-prakt. revmatol. 2006. № 4. S. 86–96.

39. Bicknell R., Harris A. L. Novel angiogenic signaling pathways and vascular targets // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2004. Vol. 44. P. 219–238.

40. Aleksandrova E. H., Novikov A. A., Nasonov E. JI. Klinicheskoe znachenie antitel k ciklicheskomu citrullinirovannomu peptidu: novye dannye // Klin. med. 2007. T. 85, № 8. S. 4–9.

41. Sravnitel»naja harakteristika specificheskih autoantitel pri revmatoidnom artrite / S. V. Lapin, A. L. Masljanskij, V. I. Mazurov, A. A. Totoljan // Ter. arh. 2005. № 12. S. 53–59.

42. Juvenil»nye artrity opyt diagnostiki lechenija / G. A. Novik, L. N. Abakumova, N. M. Letenkova [i dr.] // Lechashhij vrach. 2008. № 4. S. 23–27.

43. Molecular mechanism of tumor vascularization / P. Auguste, S. Lemire, F. Larrieu-Lahargue [et al.] // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2005. Vol. 54 (1). P. 53–61.

44. Solomon D. H., Avorn J., Katz J. N. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis // Arthr. Rheum. 2006. Vol. 54. № 6. P. 3790–3798.

45. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine // Nature. 2005. Vol. 438. P. 932–936.

46. Early changes in serum levels of cytokines and chemokines are predictive of the response to Rituximab treatment in rheumatoid arthritis / R. M. Thurling, M. J. H. Boumans, K. Vos [et al.] // Arthr. Rheum. 2009. Vol. 60, № 1. P. 630.

47. Dinamika pokazatelej vospalitel»noj aktivnosti u bol»nyh RA na rannih jetapah bazisnoj terapii lefljunomidom / P. M. Balabanova [i dr.] // Ter. arh. 2004. № 5. S. 28–32.

48. Kang S. Y., Kim M. H. Measurement of inflammatory cytokines in patients with rheumatoid arthritis. // Korean J. Lab. Med. 2010. Vol. 30, № 6. P. 301–306.

49. Otdalennye ishody revmatoidnogo artrita v zavisimosti ot srokov nachala terapii bazisnymi protivovospalitel»nymi preparatami / G. R. Imametdinova, N. V. Chichasova, M. Z. Kanevskaja [i dr.] // Nauch.-prakt. revmatol. 2010. № 3. S. 23–31.

50. Folomeeva O. M., Amirdzhanova V. N., Jerdes Sh. F. Validacija indeksa funkcional»noj aktivnosti pacienta s revmatoidnym artritom (PAS) // Nauch.-prakt. revmatol. 2007. № 4. S. 89–96.

51. Dhanabal M., Sethuraman N. Endogenous angiogenesis inhibitors as therapeutic agents: historical perspectives and future direction // Recent Patients Anticancer Drug Discov. 2006. Vol. 1 (2). P. 223–236.

52. Diagnosticheskoe znachenie antitel k modificirovannomu citrullinirovannomu vimentinu pri rannem revmatoidnom artrite / A. A. Novikov, E. H. Aleksandrova, D. E. Karateev [i dr.] // Klin. lab. diagnostika. 2008. № 8. S. 27–29.

53. Anti-Sa antibodies against cyclic ci-trullinated peptide are not equivalent as predictors of severe outcomes in patients with recent-onset polyarthritis / G. Boire, P. Gosette, B. Combe [et al.] // Arthr. Res. Ther. 2005. Vol. 12. № 7. P. 529–603.

54. Hansen A., Lipsky P. E., Dorner T. B-cell lymphoproliferation in chronic inflammatory rheumatic diseases // Nat. Clin. Pract. Rheumatol. 2007. № 3. P. 561–570.

55. Dayer J.-M., Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the inter-leukin-6 receptor. // Rheumatology. 2010. Vol. 49, № 1. P. 15–24.

56. Ferrara N., Gerber H. P., Le Couter J. The biology of VEGF and its receptors // Nat. Med. 2003. Vol. 9. P. 669–76.

57. Soboleva N. G. Rezul»taty dvojnogo slepogo randomizirovannogo issledovanija po primeneniju likopida pri poliartikuljarnom variante juvenil»nogo revmatoidnogo artrita // Pediatrija. 2009. T. 87, № 1. S. 89–94.

58. Mutation and citmllination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis / H. Bang, K. Egerer, A. Gauliard [et al.] // Arthr. Rheum. 2007. Vol. 56, № 8. P. 2503–2511.

59. Dvorak H. F. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20. P 4368–4380.

60. Poulsom H., Charles P. J. Antibodies to Citrullinated Vimentin are a Specific and Sensitive Marker for the Diagnosis of Rheumatoid Arthritis // Clin. Rev. Allergy. Immunol. 2008. Vol. 34, № 1. P. 4–10.

61. Rol» psihotravmirushhih faktorov v dezadaptacii detej i podrostkov, stradajushhih juvenil»nym artritom / E. N. Drozhina, O. B. Kovalevskaja, O. F. Seravina [i dr.] // Social»naja i klinicheskaja psihiatrija. 2012. T. 22, № 1. S. 44–49.

62. Nasonov E. L. Revmatologija: klin. rekomend. 2-e izd., ispr. i dop. M.: GJeOTAR-Media, 2011. 752 s.

63. Novikov A. A., Aleksandrova E. N., Cherkasova M. V., Nasonov E. L. Sovremennye metody laboratornoj diagnostiki revmatoidnogo artrita // Nauch.-prakt. revmatol. 2010. № 1. S. 31–45.

64. Altered circulating cytokine pattern after administration of rituximab is correlated with response to therapy in rheumatoid arthritis / M. Blomm, M. H. Wenink, RJ.F. Huijbens [et al.] // ACR. 2008. Vol. 26, № 2. P. 764.

65. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis // Semin. Oncol. 2002. Vol. 29. P. 15–18.

66. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications // N. Engl. J. Med. 1971. Vol. 285. P. 1182–1186.

67. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction / J. E. Foseca, M. J. Santos, H. Canhao [et al.] // Autoimmune Rev. 2009. № 10. P. 1016.

68. Gavrilenko T. I., Ryzhkova N. A., Parhomenko A. N. Sosudistyj jendotelial»nyj faktor rosta v klinike vnutrennih zabolevanij i ego patogeneticheskoe znachenie / Nac. nauch. centr «In-t kardiol. im. akad. N. D. Strazheska» NAMN Ukrainy. Kiev, 2011. 212 s.

69. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations / D. Aletaha, R. Landewee, T. Karonitsch [et al.] // Arfhr. Care. Res. 2008. Vol. 59, № 6. P. 1371–1377.

70. Geneticheskaja predraspolozhennost» k revmatoidnomu artritu: rol» genov i gaplotipov HLA klassa I / T. A. Suslova, A. L. Burmistrova, E. B. Hromova [i dr.] // Immunologija. 2008. T. 29, № 3. S. 137–141.

УДК 616.65–006.6–08:534.292 Оригинальная статья

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЦИДИВА РАКА ПРОСТАТЫ ПОСЛЕ HIFU-АБЛАЦИИ С ПОМОЩЬЮ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

В.М. Попков — *ректор ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Заслуженный врач России, заведующий кафедрой урологии, доктор медицинских наук;* ***Р.Н. Фомкин*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры урологии, старший научный сотрудник НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, кандидат медицинских наук;* ***Б.И. Блюмберг —*** *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры урологии, старший научный сотрудник НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, главный внештатный уролог министерства здравоохранения Саратовской области, кандидат медицинских наук.*

POSSIBILITIES OF PROGNOSIS OF PROSTATE CANCER RELAPSE AFTER HIFU ABLATION BY MATHEMATICAL MODELLING

V.M. Popkov — *Rector of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Urology, Doctor of Medical Science;* ***R.N. Fomkin*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Urology, Assistant Professor, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Uronephrology, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Science;* ***B.I. Blyumberg —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Urology, Professor, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Uronephrology, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Science.*

Дата поступления — 20.03.2013 г. Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Попков В.М., Фомкин Р.Н., Блюмберг Б.И. **Возможности прогнозирования рецидива рака простаты после HIFU-аблации с помощью математического моделирования // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 314–320.**

Цель: создание математической модели прогноза местного рецидивирования опухоли у больных раком простаты после лечения высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU). *Материал и методы.* Результаты лечения оценены *у* 102 пациентов с морфологически доказанным при биопсии локализованным раком простаты (РП). С целью анализа взаимосвязи прогностических факторов, послеоперационного морфологического исследования контрольных биоптатов простаты после HIFU-аблации с частотой развития рецидива заболевания проведено сравнительное статистическое исследование полученных данных. Для построения математических моделей прогноза-рецидива после HIFU-аблации простаты использовались два метода многофакторного анализа данных: дискриминантный анализ и логистическая регрессия. *Результаты.* При планировании лечения пациентов после HIFU-аблации простаты необходима комплексная оценка морфологических факторов риска местного рецидива новообразования, таких, как предоперационный уровень сывороточного PSA, сумма Глисона, стадия заболевания, наличие лимфоваскулярной и периневральной инвазии. Выявление вероятности развития рецидива целесообразно проводить с помощью предложенных нами формул. *Заключение*. При сравнительном анализе созданных нами математических моделей выявлено, что точность прогноза результатов HIFU-аблации простаты достаточно высока.

Ключевые слова: высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU), рак простаты (РП), ультразвуковая хирургия, простатоспецифический антиген (PSA), прогностические факторы, математическое моделирвоание.

Popkov V.M., Fomkin R.N., Blumberg B.I. **Possibilities of prognosis of prostate cancer relapse after HIFU ablation by mathematical modeling // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 314–320.**

Research objective: Creation of mathematical prognosis of model of local relapsing tumors in patients with prostate cancer after treatment by high-intensive focused ultrasound (HIFU). *Objects and Research Methods:* Results of treatment are estimated at 102 patients with morphologically localized prostate cancer proved at biopsy. For the purpose to analyze interrelation of prognostic factors and postoperative morphological research of prostate control biopsies after HIFU ablation with frequent development of relapses comparative statistical research of received data has been conducted. For construction of mathematical models of relapse prognosis after HIFU of prostates two methods of multifactorial analysis of the data have been used: the discriminant analysis and logistical regress. *Results:* While planning treatment of patients after HIFU ablation of prostates it has been necessary to estimate morphological risk factors of local relapse of a neoplasm such as preoperative level of serum PSA, the sum of Gleason, severity of disease, presence of lymphovascular and perineural invasion. The offered formulas are worth while using in revealing of probability of development of relapses. The comparative analysis of mathematical models has showed that accuracy of prognosis of results of HIFU of prostates is high enough.

Key words: high-intensive focused ultrasound (HIFU), prostate specific antigen, prostate cancer, ultrasonic surgery, prognostic factors, mathematical models.

Введение. Следуя «золотому стандарту» в виде радикальной простатэктомии, нельзя игнорировать появление новых эффективных методов лечения локализованного рака простаты (РП). Сегодня, с одной стороны, имеются хирургия и лучевая терапия, а с другой — растет интерес к активному наблюдению. Наряду с этим появилась новая, третья группа альтернативных вариантов лечения. Прежде всего речь идет о методах, использующих для лечения злока-

Ответственный автор — Попков Владимир Михайлович
Адрес: 410012, г. Саратов, Б. Казачья, 112.
Тел.: (8452) 511532.
E-mail: rnfomkin@mail.ru

чественного процесса физические свойства энергии. [1]. Одним из них является высокоинтенсивная сфокусированная ультразвуковая аблация (HIFU), применяющаяся при лечении больных локализованными формами рака простаты [2–5].

Местный рецидив (продолженный рост опухоли) — одна из причин смерти больных в послеоперационном периоде [6, 7]. В литературе описаны отдельные факторы риска местного рецидивирования рака простаты. Ведущими из них являются: степень градации опухоли по Глисону [8], доля позитивных (содержащих опухолевые клетки) биопсийных столбиков при трансректальной биопсии простаты (ТРБП), дооперационный уровень простатоспецифического антигена (PSA) в плазме крови, объем опухоли простаты, возраст больных [9, 10]. При этом опасность рецидива в большей мере определяется степенью злокачественности опухоли, чем ее распространенностью за пределы капсулы предстательной железы [11, 12]. Однако в большинстве случаев авторы приводят лишь изолированную оценку различных факторов риска (в том числе морфологических) возникновения местного рецидива опухоли простаты в основном после радикальной простатэктомии, лучевой терапии, но не учитывается индивидуальная клиническая значимость каждого отдельного фактора риска, не производится оценка вероятности появления местного рецидива опухоли. Следует отметить, что после HIFU-аблации простаты подобных данных в доступных нам источниках мы не обнаружили. В связи с этим весьма актуальными представляются детальное изучение отдельных факторов риска рецидива новообразования после HIFU-аблации простаты и разработка методов его прогнозирования.

Цель исследования: создание математической модели прогноза местного рецидивирования опухоли у больных раком простаты после лечения высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU).

Объектом исследования явились 102 пациента с морфологически доказанным при биопсии локализованным раком простаты (РП), находившихся на лечении в клинике урологии Клинической больницы имени С. Р. Миротворцева СГМУ в период с 2009 г. по 2011 г., которым проведено 102 сеанса первичного оперативного лечения рака простаты методом HIFU-аблации. Средний возраст больных составил 63,5±1,0 года и варьировался от 55 до 84 лет. Перед выполнением HIFU-аблации простаты всем больным диагноз был морфологически верифицирован с помощью трансректальной мультифокальной биопсии под ультразвуковым наведением либо при патогистологическом исследовании ткани простаты, полученной при трансуретральной резекции. По данным морфологического исследования, сумма баллов по шкале Глисона колебалась от 2 до 7. Продолжительность наблюдения результатов после HIFU-аблации простаты в среднем была равна 24,6±1,7 месяца и колебалась от 12 до 36 месяцев. Методом случайного распределения общая группа больных (n=102) была подразделена на две выборки: группу больных с отсутствием рецидива опухоли и группу больных с доказанным рецидивом опухоли путем морфологического исследования биоптатов резидуальной ткани простаты после HIFU-аблации. С помощью компьютерной программы проводили процесс моделирования путем построения и выбора оптимальной математической формулы, связывающей значения существенных признаков с одним из исходов лечения больных РП: рецидивом или отсутствием рецидива заболевания.

Материал и методы. С целью анализа взаимосвязи прогностических факторов, послеоперационного морфологического исследования контрольных биоптатов простаты после HIFU-аблации с частотой развития рецидива заболевания проведено сравнительное статистическое исследование полученных данных. Анализу подвергались 7 прогностических факторов из рекомендованных Раковым комитетом Коллегии американских патологов и 2-й Международной консультацией по раку предстательной железы ВОЗ признаков: 3 признака I категории (предоперационный уровень сывороточного PSA, показатель суммы Глисона), 1 признак II категории (относительная доля позитивных биопсийных столбиков) и 3 признака III категории (периневральная инвазия, лимфоваскулярная инвазия, плотность PSA).

С целью проверки статистической гипотезы о значимости различий среди качественных (категориальных) переменных в группах использовался аппарат непараметрической статистики, а именно точный критерий Фишера. Различия как для количественных, так и для качественных величин считались достоверными, если рассчитанные критерии были меньше табличных значений или равны им для уровня значимости $p<0,05$. Безрецидивная выживаемость больных после HIFU-аблации простаты оценивалась по методу Каплана — Мейера. Взаимосвязь исследуемых данных клинического обследования и послеоперационного морфологического исследования с частотой развития рецидива РП после HIFU-аблации простаты определялась на основании оценки результатов корреляционного анализа. При расчетах с целью перекрестной верификации корреляционной связи нами использовался как параметрический коэффициент корреляции Пирсона, так и непараметрический Спирмена. При выборе метода медико-статистического моделирования учитывалось наличие сочетания в совокупности клинических проявлений и объективных признаков качественных и количественных переменных. С учетом числовой характеристики исследуемых показателей целесообразными методами математического моделирования были выбраны дискриминантный анализ и логистическая регрессия.

Методика прогнозирования рецидива рака простаты после HIFU-аблации. Основной задачей моделирования являлось прогнозирование вероятности возникновения или отсутствия рецидива заболевания после лечения рака простаты высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком по результатам наблюдения с учетом данных предоперационного клинического и послеоперационного морфологического исследований. В качестве прогнозируемого показателя определен исход лечения больных РП: благоприятный — отсутствие рецидива заболевания — 1; неблагоприятный — развитие рецидива заболевания — 2.

Для прогноза рецидива РП после HIFU-аблации нами отобраны 3 предоперационных и 3 послеоперационных признака: 1) предоперационный уровень сывороточного PSA; 2) плотность PSA; 3) доля позитивных биопсийных столбиков; 4) сумма Глисона в образце биоптата; 5) лимфоваскулярная инвазия; 6) периневральная инвазия.

Данные признаки были импортированы в базу-матрицу и закодированы цифрами от 1 до 6 или представлены в абсолютных значениях (табл. 1).

Математические модели прогнозирования. Для построения математических моделей прогноза-рецидива после HIFU-аблации простаты нами использовались два метода многофакторного анализа данных: дискриминантный анализ и логистическая регрессия. Оба метода позволяют использовать как количественные, так и качественные значения признаков. Для формирования базы данных, которые обрабатывались с помощью указанных программ, использовались абсолютные значения одних признаков и кодировка других. В основу кодировки данных положено предположение о том, что чем более значимы критерии, отражающие клинико-морфологические характеристики состояния организма пациента, тем выше результат точности предсказания результатов HIFU-аблации простаты.

Расчеты производились с использованием пакета прикладных программ «StatSoft» Statistica v.8.0, Excel Microsoft 0ffice»2010.

Результаты. *Корреляционный анализ исследуемых признаков с рецидивом опухоли после HIFU-аблации простаты.* С целью обнаружения наличия вероятностной связи между исследуемыми признаками и рецидивом опухоли нами выполнен однофакторный корреляционный анализ с использованием методов как параметрической, так и непараметрической статистики. Выбор обоих методов обусловлен тем, что изучалась взаимосвязь признаков различных типов: количественных и качественных независимых признаков и зависимого показателя-отклика (качественного признака). При проведении исследования производились расчеты коэффициентов корреляции Спирмена (непараметрический метод) и Пирсона (параметрический метод). Основой отбора признаков для проведения корреляционного анализа являлись результаты логического анализа и проверки гипотез о наличии статистически значимого различия в независимых выборках (табл. 2).

Результаты расчетов коэффициентов корреляции показали, что между всеми независимыми признаками и зависимым параметром-откликом «рецидив» существует прямая статистически значимая ($p<0,05$) корреляционная связь. Наибольшую «по силе» корреляционную связь с рецидивом имеют все изучаемые признаки, кроме доли положительных биопсийных столбиков. Эта связь является умеренной. Между долей положительных биопсийных столбиков и рецидивом корреляционная связь слабая. Это означает, что высокие предоперационные показатели сывороточного PSA и его плотности, снижение степени дифференцировки РП по шкале Глисона, присутствие лимфоваскулярной инвазии и наличие перинервальной инвазии существенно повышают риск возникновения рецидива опухоли после HIFU-аблации простаты. Повышение же показателя доли положительных биопсийных столбиков в меньшей степени влияет на прогрессирование заболевания после данного вида лечения.

Прогнозирование рецидива заболевания после HIFU-аблации простаты с помощью дискриминантного анализа. Для решения задачи прогнозирования результатов лечения больных клинически локализованным РП придерживались традиционного подхода, применяющегося при выполнении дискриминантного анализа. В основе расчетов лежало определение

Таблица 1

Прогностические признаки рецидива РП после HIFU-аблации

Код	Наименование признака	Интерпретация
Y	Рецидив	отсутствие наличие
X_1	Предоперационный уровень PSA	Абсолютные значения
X_2	Плотность PSA	Абсолютные значения
X_3	Доля позитивных биопсийных столбиков	Абсолютные значения
X_4	Сумма Глисона	< 4 балла 5 баллов 6 баллов 7 баллов
X_5	Лимфоваскулярная инвазия	отсутствие наличие
X_6	Перинервальная инвазия	отсутствие наличие

Таблица 2

Корреляционная связь независимых факторов с признаком-откликом «рецидив»

Признак	Коэффициент корреляции Спирмена	p-уровень значимости	Коэффициент корреляции Пирсона	p-уровень значимости
PSA	0,45	p<0,05	0,44	p<0,05
Плотность PSA	0,47	p<0,05	0,39	p<0,05
Доля положительных биопсийных столбиков	0,23	p<0,05	0,28	p<0,05
Сумма Глисона	0,51	p<0,05	0,54	p<0,05
Лимфоваскулярная инвазия	0,46	p<0,05	0,46	p<0,05
Перинервальная инвазия	0,29	p<0,05	0,29	p<0,05

канонической линейной дискриминантной функции, которая представляют собой функцию зависимости, в данном случае исхода HIFU-аблации простаты от переменных, вошедших в предлагаемую модель. При использовании этого метода алгоритм выбирает такие признаки, значения которых наиболее близки у объектов исследования одной группы и наиболее различны у объектов исследования из разных групп.

В статистически значимую модель (p-уровень значимости <0,0000) со значениями критерия Wilks» Lambda: 0,48 и approx. F (3,79) =28,812 вошли 3 признака: предоперационный уровень сывороточного PSA, сумма Глисона и стадия заболевания (табл. 3). В модель включены статистически значимые (p<0,05) по критерию Wilks»Lambda и достаточно высоко информативные признаки (Tolerance>0,94).

Коэффициенты переменных математической (дискриминантной) модели, соответствующей канонической линейной дискриминантной функции, представлены в табл. 4.

Таким образом, математическая модель прогноза возможности возникновения рецидива у больных клинически локализованным РП после HIFU-аблации простаты имеет вид:

$$Y=3,243–0,017X_1–0,635X_3–0,716X_4,$$

где Y — рецидив; X_1 — PSA, абсолютные значения; X_3 — Доля позитивных биопсийных столбиков; X_4 — сумма Глисона.

Координаты ориентировочных «центроидов» для прогноза рецидива представлены в табл. 5.

Рассчитав значение показателя Y, его необходимо соотнести с соответствующей координатой «центроида» и прогнозировать возможную группу больных по исходам HIFU-аблации простаты. Пациента, у которого рассчитанное значение находится от 0,034 до 0,63, следует отнести к группе с отсутствием рецидива РП, а в пределах от –1,74 до –1,136 — к группе с наличием рецидива. При значениях показателя Y в диапазоне от –1,136 до 0,034 (зона наложения «центроидов») вероятность точности диагноза значительно снижается, однако приближение полученной при расчетах величины относительно значения –0,54 к первой группе предполагает отсутствие рецидива РП после HIFU-аблации простаты, а ко второй — развитие рецидива. Результаты использования модели, созданной с помощью дискриминантного анализа, в наших наблюдениях приведены в табл. 6.

Таблица 3

Признаки, вошедшие в дискриминантную модель

Признак	Критерий Wilks»Lambda	p-уровень значимости	Показатель информативности признака в модели (Tolerance)
PSA	0,52	0,026603	0,98
Сумма Глисона	0,56	0,000195	0,96
Доля позитивных биопсийных столбиков	0,59	0,000077	0,95

Таблица 4

Коэффициенты переменных математической модели

Переменные модели	Коэффициенты
PSA	–0,017
Сумма Глисона	–0,716
Доля позитивных биопсийных столбиков	–0,635
Константа	3,243

Таблица 5

Координаты ориентировочных «центроидов» для различных групп больных

Группы больных	Координаты «центроидов» для прогноза рецидива
Группа 1 (отсутствие рецидива)	0,63
Группа 2 (наличие рецидива)	–1,74

Таблица 6

Оценка совпадений прогнозируемых и наблюдаемых исходов HIFU-аблации простаты при использовании дискриминантного анализа

Прогноз исхода операции	Аналитическая группа		Группа сравнения		Все наблюдения	
	Всего	Правильно распознано	Всего	Правильно распознано	Итого	Правильно распознано
Рецидив	15	13 (86,6%)	11	9 (81,8%)	26	22 (84,6%)
Отсутствие рецидива	37	36 (97,2%)	39	34 (87,1%)	76	70 (92,1%)
Итого	52	49 (94,2%)	50	43 (86,0%)	102	92 (90,1%)

Таким образом, чувствительность разработанного метода составила 92,1%, специфичность 84,6%, точность 90,1%.

Прогнозирование рецидива заболевания после HIFU-аблации простаты с помощью логистической регрессии. В отличие от дискриминантного анализа, при котором осуществляется расчет линейной модели прогноза, логистическая регрессия позволяет разработать модель прогноза, представляющую собой нелинейную функцию распределения вероятностей. В аналитическую и сравнительную группы вошли те же больные, которые использовались для создания модели с помощью дискриминантного анализа. В отличие от предыдущего метода признак «PSA» в данной модели мы использовали в кодировке, указанной в табл. 7, а показатель-отклик «рецидив» в кодировке: 0 — отсутствие, 1 — наличие. Это способствует достижению наилучших свойств модели.

В статистически значимую модель (p-уровень значимости <0,00000) со значениями критерия Хи-квадрат (9) =61,518 вошли критерии, указанные в табл. 8.

Полученная методом логистического регрессионного анализа модель имеет следующий вид:

$$Y = \exp(0{,}362X_1 + 3{,}855X_2 + 1{,}708X_4 + 1{,}435X_5 - 3{,}188X_3 - 0{,}223X_6 - 11{,}954) / (1 + \exp(0{,}362X_1 + 3{,}855X_2 + 1{,}708X_4 + 1{,}435X_5 - 3{,}188X3 - 0{,}223X_6 - 11{,}954)),$$

где при Y>0,5 прогнозируется рецидив после HIFU-аблации простаты, при Y<0,5 прогнозируется отсутствие рецидива.

Результаты классификации исходов в модели по обучающей выборке и по наблюдению приведены в табл. 9.

Таким образом, чувствительность данного метода составляет 96,0%, специфичность 92,3%, точность 95,0%. Большое значение в оценке адекватности модели данным исследования имеет характеристика остатков (разности наблюдаемых величин и величин, прогнозируемых с помощью модели), в частности соответствие их распределения нормальному закону.

Сравнительная оценка характеристик полученных моделей приведена в табл. 10.

Таким образом, применяя дискриминантный и логистический регрессионный анализы, удалось получить математические модели прогноза возникновения рецидива РП после HIFU-аблации простаты, которые обладают хорошей чувствительностью, достаточной специфичностью и точностью с допу-

Таблица 7

Коды предоперационного уровня PSA, использованные при применении логистической регрессии

Код PSA	**Абсолютные значения PSA,** нг/мл
1	0–5,0
2	5,1–10,0
3	10,1–15,0
4	15,1–20,0

Таблица 8

Признаки, вошедшие в логистическую регрессионную модель, и их коэффициенты для прогноза рецидива после HIFU-аблации простаты*

Признак	Значение в формуле	Коэффициенты переменных
PSA	X_1	0,362
Плотность PSA	X_2	3,855
Относительная доля позитивных биопсий	X_3	–3,188
Сумма Глисона	X_4	1,708
Лимфоваскулярная инвазия	X_5	1,435
Перineвральная инвазия	X_6	–0,223
Константа Bo	43,81	–11,954

Примечание: * — кодировка признаков для подстановки в формулу вместо X приведена в табл. 1, кроме PSA, кодировка которого указана в табл. 7.

Таблица 9

Оценка совпадений прогнозируемых и наблюдаемых исходов HIFU-аблации простаты при использовании логистической регрессионной модели

Прогноз исхода операции	Аналитическая группа		Группа сравнения		Все наблюдения	
	Всего	Правильно распознано	Всего	Правильно распознано	Всего	Правильно распознано
Рецидив	15	14 (93,3%)	11	9 (81,8%)	26	24 (92,3%)
Отсутствие рецидива	37	36 (97,2%)	39	33 (84,6%)	76	73 (96,0%)
Итого	52	50 (96,1%)	50	41 (82,0%)	102	97 (95,0%)

Таблица 10

Сравнительная оценка математических моделей прогноза рецидива РП после HIFU-аблации простаты

Характеристики модели	Логистическая регрессионная модель	Линейная дискриминантная модель
Чувствительность	96%	92,1%
Специфичность	92,3%	84,6%
Точность	95,0%	90,1%
Ложноотрицательный ответ (ошибка первого рода)	4%	7,9%
Ложноположительный ответ (ошибка второго рода)	7,7%	15,4%

стимым уровнем ложноотрицательных и ложноположительных ответов. Это свидетельствует об адекватности используемых методов моделирования данным исследования, а следовательно, о пригодности использования моделей для прогнозирования исходов радикального хирургического лечения больных РП. Тем не менее, учитывая, что свойства логистической регрессионной модели несколько лучше свойств линейной дискриминантной модели, первую из перечисленных моделей использовать предпочтительнее.

Обсуждение. Проведенное нами исследование свидетельствует о необходимости комплексной оценки морфологических факторов риска местного рецидивирования. В работе нам удалось оценить индивидуальный вклад каждого из предложенных факторов. При сравнительном анализе свойств наших моделей и номограмм, разработанных M.W. Kattan et al. (1999) [13], выявлено, что точность прогноза результатов HIFU-аблации простаты с помощью наших моделей несколько выше, чем у зарубежных аналогов, у которых она колеблется от 79 до 89%. Таким образом, при использовании предложенными нами формулы с высокой точностью становится возможным прогнозировать риск возникновения местного рецидива опухоли простаты. Таким больным рекомендуется более тщательное наблюдение в послеоперационном периоде, мониторирование содержание уровня PSA в плазме крови, повышение которого может быть связано с рецидивом новообразования. Его своевременное распознавание необходимо для осуществления адекватных лечебных мероприятий.

Заключение. Для определения риска возникновения рецидива РП после HIFU-аблации простаты необходимо учитывать стадию заболевания, предоперационный уровень сывороточного PSA, сумму Глисона, плотность PSA, наличие лимфоваскулярной и периневральной инвазии. Выявление вероятности развития рецидива целесообразно проводить с помощью следующей формулы:

$$Y = 3{,}243 – 0{,}017X_1 – 0{,}635X_3 – 0{,}716X_4,$$

где Y — рецидив; X_1 — PSA, абсолютные значения; X_3 — доля позитивных биопсийных столбиков; X_4 — сумма Глисона. Значение показателя Y необходимо соотнести с соответствующей координатой «центроида» и прогнозировать возможную группу больных по исходам HIFU-аблации простаты. Координата ориентировочных «центроидов» для прогноза рецидива для группы с отсутствием рецидива составила 0,62, группы с наличием рецидива –1,72. Прогноз исходов лечения больных локализованным РП возможен также с помощью логистической регрессионной модели:

$$Y = \exp(0{,}362X_1 + 3{,}855X_2 + 1{,}708X_4 + 1{,}435X_5 – 3{,}188X_3 – 0{,}223X_6 – 11{,}954) / (1 + \exp(0{,}362X1 + 3{,}855X_2 + 1{,}708X_4 + 1{,}435X_5 – 3{,}188X_3 – 0{,}223X_6 – 11{,}954)),$$

где при Y>0,5 прогнозируется рецидив после HIFU-аблации простаты, при Y<0,5 прогнозируется отсутствие рецидива. Идентификацию группы больных после HIFU-аблации простаты, нуждающихся в раннем проведении адъювантной терапии, следует проводить с учетом оценки риска развития рецидива заболевания на основе приведенных моделей.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках научного направления НИР кафедры урологии ГБОУ ВПО СарГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России «Разработка новых технологий и алгоритмов диагностики и лечения больных с различной патологией органов мочеполовой системы на основе фундаментальных исследований». Номер государственной регистрации 01200959766 от 06.10.2009 г.

Библиографический список

1. Лепор Г. Есть ли место для минимально инвазивных технологий лечения рака предстательной железы? // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. № 2/3. С. 12–14.

2. Попков В.М., Фомкин Р.Н., Блюмберг Б.И. Прогностические факторы в оценке эффективности результатов лечения больных локализованным раком простаты с помощью HIFU-аблации // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. № 1, т. 9. С. 116–121.

3. Попков В.М., Фомкин Р.Н., Блюмберг Б.И. Постоперационный мониторинг простатоспецифического антигена (PSA) после лечения высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. № 4, т. 8. С. 1001–1007.

4. Патоморфоз рака простаты при лечении высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU) / Р.Н. Фомкин, Е.С. Воронина, В.М. Попков [и др.] // Онкоурология. 2013. № 1. С. 55–62.

5. Фомкин Р.Н., Блюмберг Б.И. Применение робота HIFU в лечении рака простаты // Уральский медицинский журнал. 2012. № 3 (95). С. 48–52.

6. Swanson G.P., Riggs M.W., Earle J.D., Haddock M.G. Long-term follow-up of retropubic prostatectomy for prostate cancer // Eur. Urol. 2002. № 42 (3). P. 212–216.

7. Prediction of extraprostatic cancer by prostate specific antigen density, endorectal MRI, and biopsy Gleason score in clinically localized prostate cancer / A. Horiguchi, J. Nakashima, Y. Horiguchi [et al.] // Prostate. 2003. № 56 (1). P. 23–29.

8. Identification of genetic markers for prostatic cancer progression / J.S. Alers, J. Rochat, P. J. Krijtenburg [et al.] // Lab. Invest. 2000. Vol. 80, № 6. P. 939–942.

9. Братиславский Г. Выбор метода лечения локализованного рака предстательной железы: современные тенденции // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. № 2/3. С. 27–28.

10. Шосси К. Мировой опыт HIFU-терапии РПЖ // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. № 2/3. С. 44–47.

11. Велиев Е.И., Петров С. Б. Диагностика и результаты хирургического лечения локализованных и местнораспро-

страненных форм рака предстательной железы // Вопр. онкологии. 2002. № 4/5, т. 48. С. 551–555.

12. Катибов М.И. Факторы риска развития рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии: автореф. дис…. канд. мед. наук. М., 2005. 25 с.

13. Kattan M.W., Wheeler T.M., Scardino P. T. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer // J. Clin. Oncol. 1999. Vol. 17, № 5. P. 1499–1507.

Translit

1. Lepor G. Est» li mesto dlja minimal»no invazivnyh tehnologij lechenija raka predstatel»noj zhelezy? // Jeksperimental»naja i klinicheskaja urologija. 2011. № 2/3. S. 12–14.

2. Popkov V.M., Fomkin R.N., Bljumberg B.I. Prognosticheskie faktory v ocenke jeffektivnosti rezul»tatov lechenija bol»nyh lokalizovannym rakom prostaty s pomoshh»ju HIFU-ablacii // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2013. № 1, t. 9. S. 116–121.

3. Popkov V.M., Fomkin R.N., Bljumberg B.I. Postoperacionnyj monitoring prostatospecificheskogo antigena (PSA) posle lechenija vysokointensivnym sfokusirovannym ul»trazvukom (HIFU) // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2012. № 4, t. 8. S. 1001–1007.

4. Patomorfoz raka prostaty pri lechenii vysokointensivnym sfokusirovannym ul»trazvukom (HIFU) / R.N. Fomkin, E.S. Voronina, V.M. Popkov [i dr.] // Onkourologija. 2013. № 1. S. 55–62.

5. Fomkin R.N., Bljumberg B.I. Primenenie robota HIFU v lechenii raka prostaty // Ural»skij medicinskij zhurnal. 2012. № 3 (95). S. 48–52.

6. Swanson G.P., Riggs M.W., Earle J.D., Haddock M.G. Long-term follow-up of retropubic prostatectomy for prostate cancer // Eur. Urol. 2002. № 42 (3). P. 212–216.

7. Prediction of extraprostatic cancer by prostate specific antigen density, endorectal MRI, and biopsy Gleason score in clinically localized prostate cancer / A. Horiguchi, J. Nakashima, Y. Horiguchi [et al.] // Prostate. 2003. № 56 (1). P. 23–29.

8. Identification of genetic markers for prostatic cancer progression / J.S. Alers, J. Rochat, P. J. Krijtenburg [et al.] // Lab. Invest. 2000. Vol. 80, № 6. P. 939–942.

9. Bratislavskij G. Vybor metoda lechenija lokalizovannogo raka predstatel»noj zhelezy: sovremennye tendencii // Jeksperimental»naja i klinicheskaja urologija. 2011. № 2/3. S. 27–28.

10. Shossi K. Mirovoj opyt HIFU-terapii RPZh // Jeksperimental»naja i klinicheskaja urologija. 2011. № 2/3. S. 44–47.

11. Veliev E.I., Petrov S. B. Diagnostika i rezul»taty hirurgicheskogo lechenija lokalizovannyh i mestnorasprostranennyh form raka predstatel»noj zhelezy // Vopr. onkologii. 2002. № 4/5, t. 48. S. 551–555.

12. Katibov M.I. Faktory riska razvitija recidiva raka predstatel»noj zhelezy posle radikal»noj prostatjektomii: avtoref. dis…. kand. med. nauk. M., 2005. 25 s.

13. Kattan M.W., Wheeler T.M., Scardino P. T. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer // J. Clin. Oncol. 1999. Vol. 17, № 5. P. 1499–1507.

УДК: 616.12–006.325.04-073-089 Клинический случай

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО УДАЛЕНИЯ ГИГАНТСКОЙ ОПУХОЛИ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ, С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ИМПЛАНТАЦИЕЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРА

Л.А. Бокерия *— ФГБУ НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, директор, академик РАН и РАМН, профессор, доктор медицинских наук;* ***О.Л. Бокерия*** *— ФГБУ НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, заместитель заведующего ОХЛИП, профессор, доктор медицинских наук;* ***С. А. Донаканян*** *— ФГБУ НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, заместитель заведующего ОХЛИП, младший научный сотрудник, кандидат медицинских наук;* ***М.Б. Биниашвили*** *— ФГБУ НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, ОХЛИП, младший научный сотрудник, кандидат медицинских наук;* ***А.Д. Петросян*** *— ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России, аспирант.*

CASE REPORT ON EXTENSIVE LEFT ATRIAL MYXOMA REMOVAL WITH PERMANENT PACEMAKER IMPLANTATION

L.A. Bokeria — *Head of Bakulev Center of Cardiovascular Surgery, Head of Department of Surgical Treatment of Interactive Pathology, Professor, Doctor of Medical Science;* ***O.L. Bokeria —*** *Bakulev Center of Cardiovascular Surgery, Department of Surgical Treatment of Interactive Pathology, Professor, Doctor of Medical Science;* ***S. A. Donakanyan —*** *Bakulev Center of Cardiovascular Surgery, Department of Surgical Treatment of Interactive Pathology, Junior Research Assistant, Candidate of Medical Science;* ***M.B. Biniashvili —*** *Bakulev Center of Cardiovascular Surgery, Department of Surgical Treatment of Interactive Pathology,Junior Research Assistant, Candidate of Medical Science;* ***A.D. Petrosyan —*** *Moscow State Medical Stomatological University n.a. A.I. Evdokimov, Post-graduate.*

Дата поступления — 22.04.2013 г. Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Донаканян С. А., Биниашвили М.Б., Петросян А.Д. **Случай успешного удаления гигантской опухоли левого предсердия, с последующей имплантацией электрокардиостимулятора // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 321–324.**

Цель: **п**редставить краткий обзор и клинический случай удаления гигантской миксомы левого предсердия с последующей имплантацией ЭКС. *Материал и методы***.** Пациентка Г., 56 лет, поступила в отделение хирургического лечения интерактивной патологии с жалобами на боли в сердце давящего характера, приступы учащенного сердцебиения, возникающие ночью, а также при интенсивной физической нагрузке, сопровождающиеся одышкой, купирующиеся приемом корвалола, анаприлина. По клинико-лабораторным данным выставлен клинический диагноз: «Опухоль левого предсердия. Дилатация левого предсердия. Признаки гипертрофии левого желудочка. Артериальная гипертензия 2-й стадии, риск высокий. Недостаточность кровообращения 2А степени (по Стражеско — Василенко). Функциональный класс II по NYHA». Пациентке было выполнено удаление миксомы с пластикой дефекта межпредсердной перегородки ксеноперикардиальной заплатой. *Результаты***.** По результатам эхокардиографии после операции отмечена удовлетворительная сократительная способность левого желудочка. Данных за дополнительные эхосигналы не получено. В послеоперационном периоде, по причине симптомов устойчивой брадикардии, выполнена имплантация постоянного электрокардиостимулятора. *Заключение.* Несмотря на редкую по встречаемости опухоль больших размеров, заполняющую почти всю полость левого предсердия, широкий двухпредсердный доступ позволил обеспечить адекватную визуализацию, с последующей резекцией образования. Представленный клинический случай может быть полезен при выборе тактики хирургического лечения миксом больших размеров. Своевременное выявление и хирургическое лечение позволяют снизить риск развития сердечной недостаточности, системной эмболизации, а также синкопе и внезапной сердечной смерти.

Ключевые слова: опухоли сердца, миксома.

Bokeria L.A., Bokeria O.L., Donakanyan S. A., Biniashvili M.B., Petrosyan A.D. **Case report on extensive left atrial myxoma removal with permanent pacemaker implantation // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 321–324.**

Aim: To represent a case report of extensive left atrial myxoma removal with permanent pacemaker implantation. *Methods***:** A 56-year old female patient admitted to the Bakulev Center of Cardiovascular Surgery with cardiac evaluation. She noted progressive chest pain associated with dyspnea and fatigue. After physical examination, transthoracic echocardiography and other methods of evolution confirmed the diagnosis: Tumor of the left atrium. Left atrial dilatation. Left ventricle hypertrophy. Arterial hypertension 2 stage of high risk. Circulatory failure 2 stage (by Strazhesko-Vasilenko), functional class II by NYHA. The huge tumor was successfully excised with closure of atrial septal defect by patch. *Results:* Transthoracic echocardiography in postoperative period showed a normal left and right ventricular function and no residual shunts. The presence of conduction abnormalities in early postoperative period predicted the need for permanent pacemaker implantation. *Conclusions:* It must be noted rare occurrence of a huge tumor (myxoma) filling left atrium. Large left atrial tumor is approached by biatrial incision with further excision. It is believed that the case can be beneficial in huge cardiac tumors management. Early detection and surgical treatment of heart tumors can reduce the risk of heart failure, systemic embolization, syncope and sudden cardiac death.

Key words: heart tumors, myxoma.

Первичные опухоли сердца встречаются довольно редко и составляют от 5 до 10% всех новообразований сердца и перикарда [1]. Примерно 80% первичных опухолей сердца являются доброкачественными, среди которых более чем в 50% случаев диагностируется миксома [2]. Миксома встречается в разных возрастных группах, но чаще всего между

Ответственный автор — Петросян Андрей Давидович
Адрес: 121500, Москва, ул. 2-я Новорублевская, д. 4, кв. 18.
Тел.: +7-985-2892640.
E-mail: andrey.petrosyan.1983@mail.ru

тридцатью и шестьюдесятью годами [3]. Случаи миксомы достаточно редки, но также описаны случаи семейной миксомы.

Клиническая симптоматика чаще всего проявляется признаками хронической сердечной недостаточности (67%), которая возникает при внутрисердечной обструкции. В зависимости от размеров и места расположения миксома может препятствовать кровенаполнению правого и левого желудочка, с развитием одышки, отека легких и сердечной недостаточности. В случае если опухоль мобильна в пределах камеры сердца, она может перекрыть выход их атриовентрикулярных отверстий, приводя к синкопальным состояниям и внезапной сердечной смерти. Нарушая геометрию атривентрикулярных клапанов, опухоль может привести к развитию выраженной митральной и трикуспидальной недостаточности.

Помимо типичных симптомов, проявляющихся у пациентов с кардиальной миксомой, также существует опасность системной эмболизации, церебрального или периферического инфарктов, которые случаются у 30–40% пациентов [4]. Вследствие того что миксомы чаще располагаются в левых отделах сердца, в 50% случаев эмболические осложнения затрагивают центральную нервную систему.

У пациентов могут быть симптомы лихорадки (19%), потери веса и аппетита (17%) и иммунологически обусловленная миалгия, слабость и артралгия (5%). В лабораторных анализах иногда отмечается анемия, с ростом С-рективного белка и глобулинов [1, 4].

Большинство миксом имеют округлую или шарообразную форму, с полипоидной компактной структурой и гладкой поверхностью. Мобильность опухоли зависит от степени развития в нем коллагеновых волокон. Полипоидные опухоли, как правило, компактные и имеют низкую предрасположенность к фрагментации и эмболизации [2]. Поверхность ворсинчатых миксом покрыта тонкими, тяжистыми ворсинками, желатинообразными по консистенции. Последнее необходимо учитывать при выполнении операции, избегая хирургических манипуляций, которые могут привести к фрагментации миксомы.

Миксомы происходят из эндокарда и по морфологии отличаются от субэпикардиальных мезенхимальных клеток [3]. Причины образования миксом не совсем понятны. Тем не менее, на основании некоторых исследований установлено, что они могут происходить после травмы эндокарда, включая пункцию, дилатацию или даже пластику межпредсердной перегородки.

Ранняя диагностика с помощью эхокардиографии или магнитно-резонансной томографии сердца и операция по удалению опухоли дают прекрасные непосредственные и отдаленные результаты, без рецидивов в дальнейшем.

Нарушения ритма сердца, требующие имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС) после открытой операции на сердце встречаются примерно в 1,5% случаев. Своевременная имплантация ЭКС снижает заболеваемость и продолжительность пребывания в стационаре в послеоперационном периоде [5]. Ожидаемый положительный эффект от имплантации постоянного ЭКС в большой степени зависит от показаний к имплантации и используемых параметров кардиостимуляции [6–8].

В настоящем сообщении представлен случай успешной резекции миксомы левого предсердия больших размеров, с последующей имплантацией ЭКС.

Пациентка Г., 56 лет, поступила в отделение хирургического лечения интерактивной патологии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с жалобами на боли в сердце давящего характера, приступы учащенного сердцебиения, возникающие ночью, а также при интенсивной физической нагрузке, сопровождающиеся одышкой, купирующиеся приемом корвалола, анаприлина. Считает себя больной в течение нескольких лет, когда стали беспокоить перечисленные жалобы. Под наблюдением кардиолога не находилась. Ухудшение состояния отмечает в течение последнего года, когда стали нарастать боли в области сердца.

При осмотре общее состояние средней тяжести. Сознание ясное. Активность снижена. Строение тела правильное. Рост 164 см. Вес 80 кг. Индекс массы тела –29,74. Развитие подкожной клетчатки нормальное. Отёков нет. Окраска слизистых бледно-розового цвета. Грудная клетка правильной формы. Частота дыхательных движений 17 в минуту. Дыхание жёсткое, проводится во все отделы. Хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Шумы сердца: патологические шумы над областью сердца не выслушиваются. Артериальное давление на левой руке 130 и 80 мм рт.ст. Пульс удовлетворительного наполнения. Аппетит нормальный. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Живот мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме.

Выполнено комплексное обследование, включавшее ряд лабораторных и инструментальных исследований.

Электрокардиография (ЭКГ). Ритм синусовый с ЧСС 62 ударов в минуту. PQ 0,16 секунд, QRS 0,08 секунд. Признаки гипертрофии левого желудочка.

Рентгенография органов грудной клетки. Легочный рисунок умеренно усилен за счет пневмосклероза, без видимых инфильтративных и активных очаговых теней. Структура корней сохранена. Синусы свободные. Границы сердца не изменены.

Эхокардиография (ЭхоКГ). В левом предсердии визуализируется образовани, выраженной неоднородной эхо-структуры с четкими контурами (5,0х4,0х^3,7 см), прилежащее широким основанием к межпредсердной перегородке, не пролабирует через митральный клапан, занимает более 90% объема левого предсердия (рис. 1). На митральном клапане

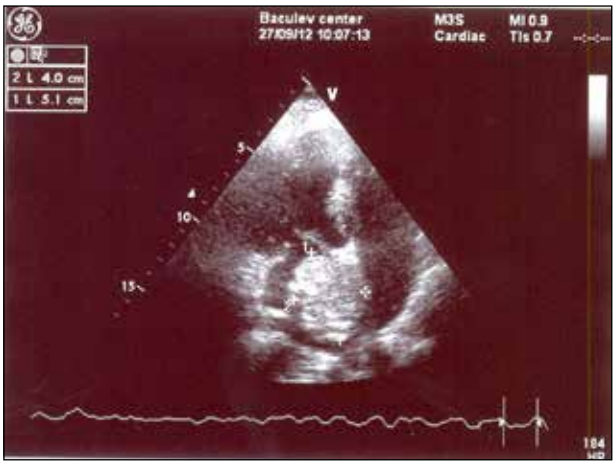


Рис. 1. Эхокардиография опухоли сердца, расположенной в левом предсердии, размерами 4,0 х 5,1 см

пиковый градиент составил 5,5 мм рт.ст., фиброзное кольцо 36–37 мм. Левый желудочек (ЛЖ): конечный диастолический объем 106 мл, фракция выброса (ФВ) 60%.

Ультразвуковое допплеровское исследование периферических сосудов. Гемодинамически значимых препятствий кровотоку в брахиоцефальных артериях не выявлено. Умеренная S-извитость от устья правой позвоночной артерии, непрямолинейный ход позвоночных артерий в канале. Артерии и вены верхних и нижних конечностей без патологии.

Электрофизиологическое исследование. Данных за дополнительные пути предсердно-желудочкового соединения, атриовентрикулярную узловую тахикардию, желудочковую тахикардию, трепетание (ТП) и фибрилляцию предсердий (ФП) не получено. При учащающей стимуляции правого желудочка индуцирован пароксизм неустойчивой предсердной тахикардии с ДЦ=450 мс. Методами постоянной и программированной стимуляции ФП индуцировать ТП не удалось.

Ангиокардиография. Правый тип кровоснабжения миокарда. Коронарные артерии без гемодинамически значимых сужений.

Гастроскопия. Поверхностный гастрит. Недостаточность кардии. По лабораторным методам отмечена умеренная анемия.

Выставлен клинический диагноз: «Опухоль левого предсердия. Дилатация левого предсердия. Признаки гипертрофии левого желудочка. Артериальная гипертензия 2-й стадии, риск высокий. Недостаточность кровообращения 2А степени (по Стражеско-Василенко). Функциональный класс II по NYHA».

1 октября 2012 г. выполнена операция: удаление миксомы левого предсердия, с пластикой межпредсердной перегородки заплатой из ксеноперикарда (хирург — академик РАН и РАМН Л. А. Бокерия).

Срединная стернотомия. Продольно вскрыт перикард. Отмечается увеличение левого и правого предсердий. Канюлированы аорта и полые вены. Начато искусственное кровообращение с гипотермией 28С. Пережаты полые вены. Пережата аорта. Начата кардиоплегия раствором Бокерия — Болдырева (1500 мл) антеградно в корень аорты. Сердце обложено ледяной крошкой. Вскрыто правое предсердие и выполнен расширенный двухпредсердный доступ к левому предсердию. Атриотомия левого предсердия начата с его купола. Обнаружено округлое образование с четкими краями, широким основанием, на всем протяжении крепящееся к межпредсердной перегородке, заполняющее практически всю полость левого предсердия, размером до 60 мм. Для удаления опухоли (миксома?) выполнено иссечение межпредсердной перегородки на всем протяжении (рис. 2, 3). Материал направлен в лабораторию патанатомии. Выполнена пластика образовавшегося дефекта межпредсердной перегородки заплатой из ксеноперикарда. Ушит купол левого предсердия непрерывным двурядным швом, нитью пролен 5/0. Согревание больного. Ушито правое предсердие, нитью пролен 5/0. Отпущены полые вены. Заполнение камер сердца с профилактикой воздушной эмболии. Снят зажим с аорты. Восстановление сердечной деятельности самостоятельно, через узловой ритм с ЧСС 45 ударов в минуту. Подшиты электроды к миокарду правого желудочка, навязан ритм от ЭКС с частотой 80 ударов в минуту. Завершение искусственного кровообращения на минимальных дозах кардиотонической поддержки (допамин 5 мкг/кг/мин, добутамин 5 мкг/кг/мин). Деканюляция. Тщательный гемостаз. Перикард ушит над аортой. Ушивание грудной клетки с оставлением дренажей в полости перикарда и переднем средостении. Асептическая повязка. Время пережатия аорты составило 38 минут, время искусственного кровообращения 97 минут.

Рис. 2. Удаленная миксома левого предсердия, до 6 см в диаметре

Рис. 3. Миксома с иссеченной межпредсердной перегородкой

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка, на фоне стабильной гемодинамики и хорошего газообмена, экстубирована через 8 часов после операции и переведена в отделение. Дальнейшее лечение было направлено на подбор адекватной медикаментозной терапии (антибиотики, мочегонные средства, препараты калия). По данным морфологического исследования подтвержден диагноз: «Миксома».

На 10-е сутки после операции, по причине симптомов брадикардии с ЧСС менее 45 ударов в минуту, выполнена имплантация двухкамерного электрокардиостимулятора (ЭКС) в связи с синдромом слабости синусового узла.

По результатам эхокардиографии после операции отмечена удовлетворительная сократительная способность левого желудочка: ФВ ЛЖ составила 55–60%. Жидкости в полости перикарда нет. Недостаточность митрального и трикуспидального клапана I степени. Данных за дополнительные эхосигналы не получено.

Рана зажила первичным натяжением. На 15-е сутки после операции пациентка выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение кардиолога по месту жительства.

Подводя итог представленному клиническому наблюдению, следует отметить редкую по встречаемости опухоль больших размеров, заполняющую почти всю полость левого предсердия. Широкий двухпредсердный доступ позволил обеспечить адекватную визуализацию, с последующей резекцией образования. Для удаления опухоли выполнено иссечение межпредсердной перегородки на всем протяжении, что, возможно, привело к нарушению процессов генерации и проведения электрического импульса и развитию симптомов брадикардии, с необходимостью имплантации постоянного ЭКС. Считаем, что представленный клинический случай может быть полезен при выборе тактики хирургического лечения миксом больших размеров.

Миксома — самая распространенная разновидность первичной опухоли сердца. Золотым стандартом лечения является хирургическое удаление. После установления диагноза удаление опухоли должно выполняться в максимально короткие сроки, так как известно, что развитие эмболизации возникает в 8% случаев среди пациентов, которые ожидают операцию. По данным литературы, послеоперационная смертность после удаления миксомы составляет в среднем 5% [4]. Своевременное выявление и хирургическое лечение позволяют снизить риск развития сердечной недостаточности, системной эмболизации, а также синкопе и внезапной сердечной смерти [1, 4, 5].

Библиографический список

1. Кардиоонкология / Л.А. Бокерия [и др.]. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2003. 254 с.

2. Castillo J.G., Silvay G. Characterization and management of cardiac tumors // Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2010. Vol. 14. P. 6–20.

3. Vaideeswar P, Butany J.W. Benign cardiac tumors of the pluripotent mesenchyme // Semin. Diagn. Pathol. 2008. Vol. 25. P. 20–8.

4. Berdajs D., Ferrari E. Surgical treatment for heart myxomas // Multimedia Manual of Cardio-Thoracic Surgery. 2012. mmcts.org.

5. Merin O., Ilan M. Permanent pacemaker implantation following cardiac surgery: indications and long-term follow-up // Pacing Clin. Electrophysiol. 2009, Jan. Vol. 32 (1). P. 7–12.

6. Бокерия О.Л., Сергеев А.В. Современное состояние проблемы однокамерной предсердной и двухкамерной электрокардиостимуляции у пациентов с синдромом слабости синусного узла // Анналы аритмологии. 2012. Т. 9, № 3. С. 13–21.

7. Бокерия Л.А., Тетвадзе И.В., Сергеев А.В. [и соавт.]. Клинический случай развития аритмогенной дисплазии правого желудочка // Анналы аритмологии. 2012. Т. 9, № 4. С. 34–39.

8. Бокерия О.Л., Сергеев А.В. Современное состояние проблемы однокамерной предсердной и двухкамерной электрокардиостимуляции у пациентов с синдромом слабости синусного узла // Анналы аритмологии. 2012. Т. 9, № 3. С. 13–21.

Translit

1. Kardioonkologija / L.A. Bokerija [i dr.]. M.: NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN, 2003. 254 s.

2. Castillo J.G., Silvay G. Characterization and management of cardiac tumors // Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2010. Vol. 14. P. 6–20.

3. Vaideeswar P, Butany J.W. Benign cardiac tumors of the pluripotent mesenchyme // Semin. Diagn. Pathol. 2008. Vol. 25. P. 20–8.

4. Berdajs D., Ferrari E. Surgical treatment for heart myxomas // Multimedia Manual of Cardio-Thoracic Surgery. 2012. mmcts.org.

5. Merin O., Ilan M. Permanent pacemaker implantation following cardiac surgery: indications and long-term follow-up // Pacing Clin. Electrophysiol. 2009, Jan. Vol. 32 (1). P. 7–12.

6. Bokerija O.L., Sergeev A.V. Sovremennoe sostojanie problemy odnokamernoj predserdnoj i dvuhkamernoj jelektrokardiostimuljacii u pacientov s sindromom slabosti sinusnogo uzla // Annaly aritmologii. 2012. T. 9, № 3. S. 13–21.

7. Bokerija L.A., Tetvadze I.V., Sergeev A.V. [i soavt.]. Klinicheskij sluchaj razvitija aritmogennoj displazii pravogo zheludochka // Annaly aritmologii. 2012. T. 9, № 4. S. 34–39.

8. Bokerija O.L., Sergeev A.V. Sovremennoe sostojanie problemy odnokamernoj predserdnoj i dvuhkamernoj jelektrokardiostimuljacii u pacientov s sindromom slabosti sinusnogo uzla // Annaly aritmologii. 2012. T. 9, № 3. S. 13–21.

УДК 616.231-089-06-77:677.494.674 Оригинальная статья

АНАЛИЗ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРОТЕЗИРОВАНИИ ТРАХЕИ ЛАВСАНОВЫМ ПРОТЕЗОМ

Д.А. Горяинов *— ГБОУ ВПО Курский ГМУ Минздрава России, соискатель кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии.*

ANALYSIS OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN LAVSAN PROSTHESIS OF TRACHEA

D.A. Goryainov *— Kursk State Medical University, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy;*

Дата поступления — 7.03.2013 г. Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Горяинов Д.А. **Анализ послеоперационных осложнений при протезировании трахеи лавсановым протезом // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 324–328.**

Цель: изучить в эксперименте характер осложнений (со стороны протеза, трахеи и легких) при протезировании трахеи лавсановым протезом. *Материал и методы. Э*кспериментальное исследование выполнено на 27 беспородных собаках, разделенных на группы: в первой группе лавсановым протезом замещали дефект трахеи 1х1 см (n=9), во второй группе замещали дефект хрящевых полуколец трахеи 4×1,5 см (n=9), в третьей группе замещали циркулярный дефект трахеи с удалением трех полуколец (1,5 см) (n=9). Оценивали в динамике изменение клиники у животных после операции. Всем животным в динамике проводили трахеоскопию. При аутопсии через 2, 4 и 8 недель оценивали характер изменений в области трахеи, протеза и легких. *Результаты. У* всех животных первой группы послеоперационные осложнения отсутствовали, протез покрыт слизистой со стороны просвета трахеи, патологических изменений легких не наблюдали. У всех животных второй и третьей групп отмечался кашель на вторые сутки после операции, наблюдалась деформация протеза различной сте-

пени выраженности, при аутопсии отмечались патологические изменения легких, характерные для пневмонии. *Заключение.* Протезирование трахеи лавсановым протезом допустимо только при небольших ее дефектах.

Ключевые слова: трахея, лавсановый протез.

Goryainov D.A. **Analysis of postoperative complications in lavsan prosthesis of trachea // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 324–328.**

Objective: to study the nature of the complications in the experiment (in prosthesis concerning trachea and lungs) in lavsan tracheal prosthesis. *Materials and methods*: An experimental study was carried out on 27 mongrel dogs, divided into groups: the first group was replaced with lavsan prosthesis of 1h1sm tracheal defect (n = 9); in the second group cartilage defect of half-rings of the trachea 4 × 1,5 cm (n = 9) was replaced; in the third group circular tracheal defect was replaced with removing of three half-rings (1.5 cm) (n = 9). The dynamics of change in clinic in animals after surgery was evaluated. All the animals were performed in the dynamics tracheoscopy. At autopsy after the period of 2, 4 and 8 weeks changes in the nature of tracheal prostheses and lungs were evaluated. *Results:* In all the animals of the first group there were no postoperative complications, the prosthesis was covered with mucous from the lumen of the trachea, lung lesions were not observed. Animals of the second and the third group were observed. Coughing on the second day after surgery, the prosthesis deformity of varying severity, lung lesions typical to pneumonia were revealed. *Conclusion*: Lavsan tracheal prosthesis is acceptable only if it has small defects.

Key words: trachea, lavsan prosthesis.

Введение. Разработка реконструктивно-пластических операций на трахеобронхиальном дереве является актуальным вопросом современной легочной хирургии [1–4]. Наиболее сложной проблемой этого раздела хирургии является протезирование трахеи, в связи с отсутствием протеза, отвечающего следующим требованиям: вживляемость в ткани реципиента в условиях инфицированной среды; эпителизация со стороны просвета; отсутствие аллергических реакций, злокачественного роста или образования грануляций или гранулем; адекватная каркасность протеза; быстрое изготовление во время операции для восполнения любого имеющегося дефекта [5–8].

Цель: клинически изучить в эксперименте характер осложнений при протезировании трахеи лавсановым протезом.

Материал и методы. Техника операции по протезированию дефектов трахеи различного объема лавсановым протезом отработана на 18 органокомплексах трахеи, взятых у человека и беспородных собак.

Экспериментальное исследование выполнено на 27 беспородных собаках массой 10–15 кг согласно стандартам Этического комитета *и принципам Хельсинской декларации.* Распределение животных по сериям представлено в табл. 1.

Нами выполнены три серии опытов. В первой серии моделировали окончатый дефект хрящевой части трахеи (1×1 см) с последующим протезированием лавсановым протезом, протез подшивали простыми узловыми швами через кольцевидную связку (рис. 1).

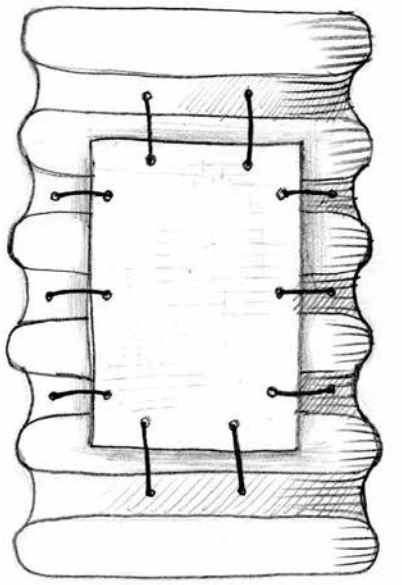


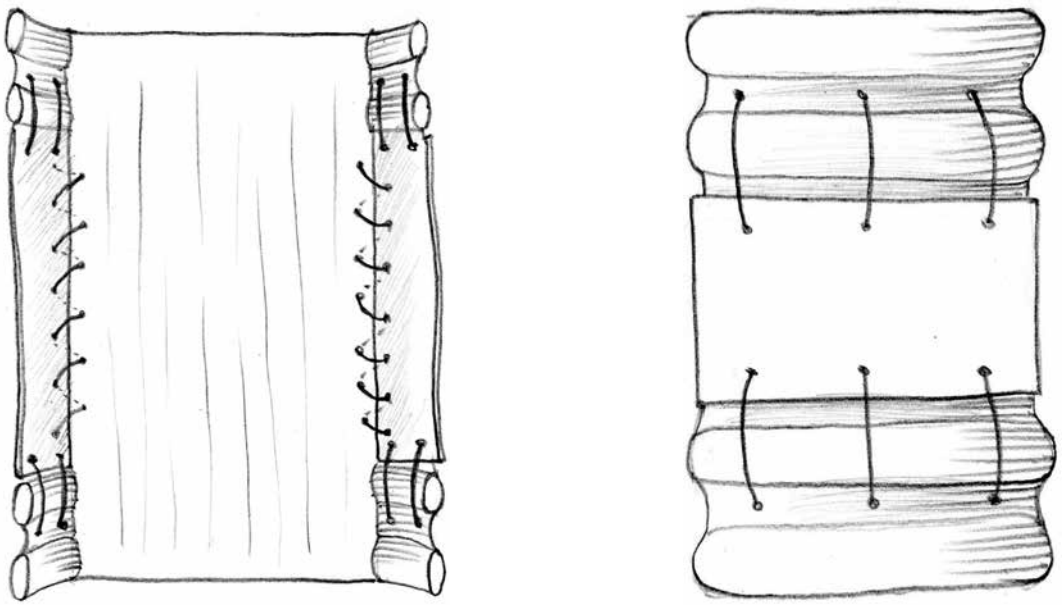
Рис. 1. Протезирование окончатого дефекта трахеи лавсановым протезом

Таблица 1

Распределение животных по сериям экспериментов и срокам наблюдения

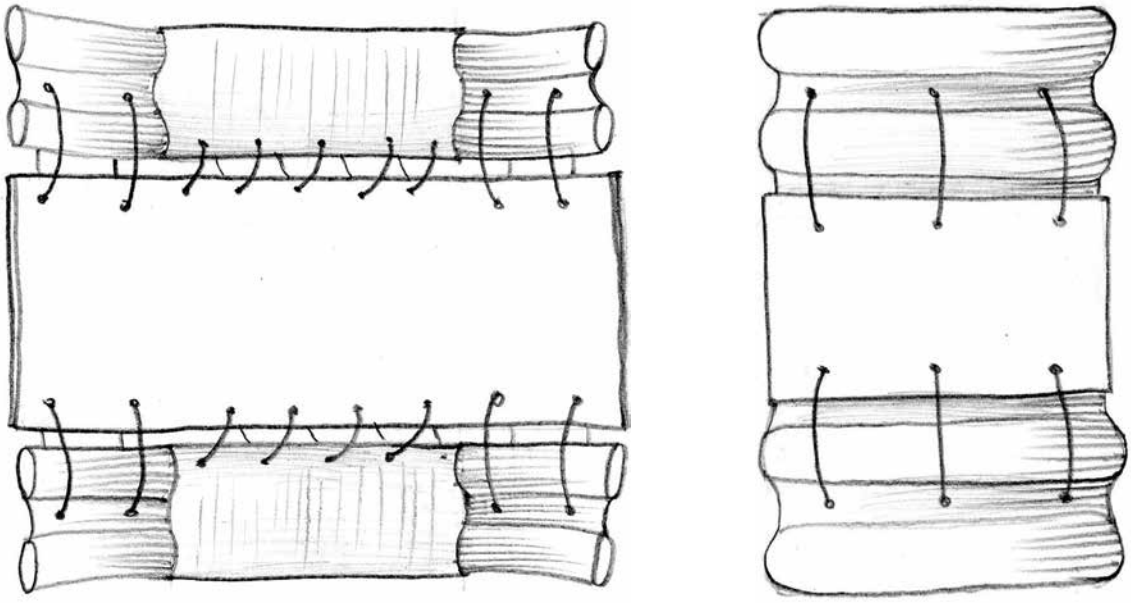
Наименование серии экспериментов	Количество животных	Сроки наблюдения (недели)		
		2	4	8
Окончатый дефект хрящевой части трахеи (1×1 см) с последующим протезированием лавсановым протезом (1-я серия)	9	3	3	3
Дефект хрящевых полуколец трахеи (4×1,5 см) с дальнейшим протезированием лавсановым протезом (2-я серия)	9	3	3	3
Циркулярный дефект трахеи (1,5 см) с последующим протезированием лавсановым протезом (3-я серия)	9	3	3	3
Итого	27	9	9	9

Ответственный автор — Горяинов Дмитрий Александрович
Адрес: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3
Тел.: (910) 313-35-69
E-mail: goryainovail@rambler.ru



а) б)

Рис. 2. Протезирование хрящевых полуколец трахеи лавсановым протезом: а) вид изнутри; б) вид снаружи



а) б)

Рис. 3. Протезирование циркулярного дефекта трахеи лавсановым протезом: а) вид изнутри; б) вид снаружи

Во второй серии моделировали дефект хрящевых полуколец трахеи (4×1,5 см) с сохранением мембранозной части. Лавсановый протез подшивали к мембранозной части трахеи обвивным непрерывным швом с обеих сторон и простыми узловыми швами к кольцевидной связке (рис. 2).

В третьей серии опытов моделировали циркулярный дефект трахеи с удалением трех полуколец (1,5 см). Лавсановый протез подшивали к мембранозной части проксимального и дистального конца трахеи обвивным непрерывным швом и простыми узловыми швами к кольцевидной связке (рис. 3).

После операции проводили динамическое наблюдение за животными. Всем животным выполняли трахеоскопию через 2, 4, 8 недель после операции.

Животных выводили из эксперимента методом передозировки эфира масочным способом через 2, 4 и 8 недель после операции.

Макроскопически оценивали проходимость протезированного участка трахеи, наличие слизистой со стороны просвета, наличие сужений, деформаций, разрастание рубцовой и грануляционной ткани, выраженность воспалительного процесса в области вмешательства, а также изменения со стороны легкого. Измеряли продольный и поперечный диаметр трахеи: выше, на уровне и ниже протезирования. Проводили гистологические исследования.

Таблица 2

Анализ послеоперационных осложнений после протезирования трахеи

Серия	Кол-во животных (n)	Летальность	Послеоперационные осложнения (2–8 недель эксперимента)						
			Кашель	Гематома	Серома	Подкожная эмфизема	Деформация протеза	Абсцесс	Стеноз
1-я серия	9	0	0	0	0	0	0	0	0
2-я серия	9	0	9	0	0	0	9	0	0
3-я серия	9	0	9	0	0	0	9	0	0
Итого	27	0	18 (66,6%)	0	0	0	18 (66,6%)	0	0

Полученные результаты подвергнуты статистической обработке с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 и Biostatistica. Оценка достоверности различий между сравниваемыми статистическими выборками осуществлялась традиционным методом по критерию Стьюдента (t) и подтверждалась расчетом непараметрического критерия рангов (R) Вилкоксона — Уайта и критерия инверсий (U) Вилкоксона — Манна — Уитни.

Результаты. После операции все животные выжили. Со вторых-третьих суток собаки проявляли активность. Характер послеоперационных осложнений представлен в табл. 2.

У животных первой серии послеоперационный период протекал без осложнений, отсутствовал кашель. При трахеоскопии у всех животных к 14 суткам после операции наблюдали эпителизацию поверхности протеза. Деформации и сужения трахеи в области протезирования в ранние и отдаленные сроки отсутствовали. Размеры трахеи не изменялись.

У всех животных второй серии в послеоперационном периоде наблюдали кашель, у некоторых — нарушение дыхания. При трахеоскопии отмечали деформации стенки протеза. Наблюдали как расширения, так и сужения. Деформация протеза во всех опытах приводила к нарушению дыхания. Со стороны просвета трахеи протез покрывался слизью, эпителизации стенки трахеи к 8 неделям после операции не происходило.

У всех животных третьей серии в послеоперационном периоде также наблюдали кашель. При трахеоскопии отмечали деформации стенки протеза. Деформация протеза во всех опытах приводила к нарушению дыхания. В этой серии исследований со стороны просвета трахеи протез покрывался слизью, эпителизации стенки протеза к 8 неделям после операции также не происходило.

У всех животных второй и третьей серий на аутопсии через 2, 4, 8 недель после операции отмечали признаки пневмонии различной степени выраженности.

Обсуждение. Протезирование окончатого дефекта в трахее (1×1 см) лавсановым протезом сопровождается незначительными изменениями со стороны трахеи. Протез к 14 суткам покрыт слизистой со стороны просвета трахеи. Гистологические исследования легких в этой группе животных не выявили изменений.

Протезирование дефектов хрящевых полуколец и циркулярных дефектов, как показали наши исследования, сопровождается выраженными изменениями со стороны протеза, трахеи и легких. Так, у всех животных в послеоперационном периоде наблюдали кашель. При трахеоскопии наблюдали деформацию стенки протеза. При этом имели место сужения и расширения протеза, изменения продольного и поперечного размеров протеза, что приводило у животных к нарушению дыхания.

Со стороны легких гистологически отмечали признаки пневмонии различного объема.

У всех животных в ранние и поздние сроки поверхность протеза покрыта слизью. Со стороны просвета трахеи эпителизации не происходит даже к 8 неделям. Это связано с недостаточной его каркасностью, биосовместимостью, площадью протеза, анатомо-физиологическими особенностями трахеи.

Таким образом, наши исследования показали, что протезирование дефектов хрящевых полуколец и циркулярных дефектов является сложной и недостаточно решенной проблемой. Необходимы поиск и разработка новых современных материалов для создания протезов трахеи, а также поиск технологий протезирования.

Выводы:

1. Протезирование трахеи лавсановым протезом эффективно при закрытии окончатых дефектов малых размеров.

2. Протезирование хрящевой части и циркулярных дефектов трахеи лавсановыми протезами во всех случаях сопровождается его деформацией, отсутствием эпителизации поверхности протеза, развитием легочных осложнений.

3. Применение лавсанового протеза для восстановления стенки трахеи малоэффективно из-за недостаточной его каркасности и биосовместимости.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках запланированной диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на базе Курского государственного медицинского университета, кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии и не имеет коммерческой заинтересованности физических и юридических лиц.

Библиографический список

1. El Baz HN., Jensik R., Faber LP., Faro RS. One-lung high-frequency ventilation for tracheoplasty and bronchoplasty: a new technique // Ann. Thorac. Surg. 1982. № 34. P. 564–570.

1. Grillo H.C. Development of tracheal surgery: a historical review. Part 1: Techniques of tracheal surgery // Ann. Thorac. Surg. 2003. № 75. P. 610–619.

2. Роль трахеобронхофиброскопии в диагностике и лечении стенозов трахеи / А.В. Миронов, М.М. Абакумов, В.И. Картавенко [и др.] // Груд. и серд.-сосуд. хирургия. 2002. № 1. С. 50–53.

3. Паршин В.Д. Хирургия рубцовых стенозов трахеи. М., 2003. С. 150–152.

4. Овчинников А.А., Середин Р.В. Опухолевые и рубцовые стенозы трахеи и крупных бронхов: основные принципы

эндохирургического лечения // Пульмонология. 2004. № 6. С. 95–101.

5. Плужников М.С., Рябова М.А., Карпищенко С. А., Ермаков В.Н. Лазерная хирургия рубцовых стенозов гортани // Вестн. оториноларингологии. 2003. № 1. С. 4–8.

6. Козлов К.К., Коржук М.С., Ситникова В.М., Краля И.В. Клиническая оценка различных методов лечения стенозов трахеи // Пробл. туб. 2006. С. 23–28.

7. Лечение больных со стенозами трахеи / К.К. Козлов, М.С. Коржук, В.К. Косенок [и др.] // Груд. и серд.-сосуд. хирургия. 2002. № 5. С. 50–53.

Translit

1. El Baz HN., Jensik R., Faber LP., Faro RS. One-lung high-frequency ventilation for tracheoplasty and bronchoplasty: a new technique // Ann. Thorac. Surg. 1982. № 34. P. 564–570.

2. Grillo H.C. Development of tracheal surgery: a historical review. Part 1: Techniques of tracheal surgery // Ann. Thorac. Surg. 2003. № 75. P. 610–619.

3. Rol» traheobronhofibroskopii v diagnostike i lechenii stenozov trahei / A.V. Mironov, M.M. Abakumov, V.I. Kartavenko [i dr.] // Grud. i serd.-sosud. hirurgija. 2002. № 1. S. 50–53.

4. Parshin V.D. Hirurgija rubcovyh stenozov trahei. M., 2003. S. 150–152.

5. Ovchinnikov A.A., Seredin R.V. Opuholevye i rubcovye stenozy trahei i krupnyh bronhov: osnovnye principy jendohirurgicheskogo lechenija // Pul»monologija. 2004. № 6. S. 95–101.

6. Pluzhnikov M.S., Rjabova M.A., Karpishhenko S. A., Ermakov V.N. Lazernaja hirurgija rubcovyh stenozov gortani // Vestn. otorinolaringologii. 2003. № 1. S. 4–8.

7. Kozlov K.K., Korzhuk M.S., Sitnikova V.M., Kralja I.V. Klinicheskaja ocenka razlichnyh metodov lechenija stenozov trahei // Probl. tub. 2006. S. 23–28.

8. Lechenie bol»nyh so stenozami trahei / K.K. Kozlov, M.S. Korzhuk, V.K. Kosenok [i dr.] // Grud. i serd.-sosud. hirurgija. 2002. № 5. S. 50–53.

УДК 616.34–007.43–031:611.957–089.163–052:612.821:316.66 (045) Оригинальная статья

ВЛИЯНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С НЕУЩЕМЛЕННЫМИ ПАХОВЫМИ ГРЫЖАМИ НА ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ О ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ

А.С. Толстокоров *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующий кафедрой хирургии и онкологии ФПК и ППС, профессор, доктор медицинских наук;* ***В.В. Лякишев*** *— НУЗ «ДКБ на станции Саратов II» ОАО «РЖД», заведующий первым хирургическим отделением, врач высшей категории;* ***Т.Д. Селезнева*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, ассистент кафедры хирургии и онкологии ФПК и ППС, кандидат медицинских наук.*

INFLUENCE OF SOCIO-PSYCHOLOGICAL STATUS PECULIARITIES ON PATIENTS WITH OBSTRUCTED INGUINAL HERNIA WHILE CONCERNING SURGICAL TREATMENT

A.S. Tolstokorov — *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Surgery and Oncology of Raising Skills Faculty, Professor, Doctor of Medical Science;* ***V.V. Lyakishev —*** *Saratov Road Clinical Hospital, Head of Surgical Ward №1;* ***T.D. Selezneva —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Surgery and Oncology of Raising Skills Faculty, Assistant, Candidate of Medical Science.*

Дата поступления — 26.03.2013 г. Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Толстокоров А.С., Лякишев В.В., Селезнева Т.Д. **Влияние особенностей социально-психологического статуса пациентов с неущемленными паховыми грыжами на длительность принятия решения о хирургическом лечении // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 328–332.**

Цель: сопоставить длительность отказа от хирургического лечения неущемленных паховых грыж с особенностями медицинского и социально-психологического статуса пациентов. *Материал и методы.* Обследовано 186 больных с паховыми грыжами в возрасте от 25 до 60 лет. Длительность решения об оперативном лечении определялась от момента официально установленного диагноза до поступления в хирургический стационар. *Результаты***.** Самообращаемость за медицинской помощью пациентов с ПГ не превышает 29%, и в большинстве случаев (53,6%) официально диагноз устанавливается при нахождении в медицинских учреждениях с другими заболеваниями, 94,6% больных осознавали тот факт, что полное излечение от паховых грыж возможно только после хирургического вмешательства. *Заключение.* В первый год после постановки диагноза согласие на оперативное лечение ПГ в значительной мере ассоциировано с возрастом до 30 лет, высшим образованием, наличием частично или полностью невправляемой ПГ, преобладанием таких черт характера, как психастения, паранойяльность, гипомания. Через пять-шесть лет после официальной постановки диагноза соглашаются на операцию преимущественно пациенты старше 50 лет, со средним образованием, преобладанием таких черт характера, как ипохондрия, депрессия, психастения, независимо от типа и размера грыжи.

Ключевые слова: паховая грыжа, хирургическое лечение.

Tolstokorov A.S., Lyakishev V.V., Selezneva T.D. **Influence of socio-psychological status peculiarities on patients with obstructed inguinal hernia while concerning surgical treatment // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 328–332.**

The research goal is to confront the duration of withholding operative therapy of obstructed inguinal hernias with peculiarities of medical and social and psychological status of patients. *Materials and methods:* 186 patients with inguinal hernias aged from 25 to 60 years were examined. Duration of withholding operative therapy was determined from the moment of officially established diagnosis to the moment of admission to surgical hospital. *Results:* Medical aid to patients with inguinal hernias who went to the hospital by themselves is no more than 29% and in most cases (53,6%) diagnosis is officially established while staying in health care institutions with other diseases, 94,6% of patients realized the fact that full recovery from inguinal hernias was possible only after surgical procedures. *Conclusion:* In the first year after establishment of diagnosis consent to surgical treatment of inguinal hernias is associated with the age under 30, higher education, the presence of partially or entirely unreduced inguinal hernia, prevalence of such qualities of charac-

ter as psychasthenia, paranoia, hypomania. In five-six years after official establishment of diagnosis patients aged over 50 years with higher education and prevailing of such qualities of character as hypohondria, depression, psychasthenia give their consent to surgical treatment of inguinal hernia regardless of its type and size.

Key words: inguinal hernia, surgical treatment.

Введение. В настоящее время основным методом лечения грыж любой локализации является оперативное вмешательство [1–3]. Во всех рекомендациях по лечению паховых грыж (ПГ) отмечается, что бандаж служит паллиативным мероприятием и его следует применять только в тех случаях, когда по той или иной причине, операция не может быть произведена [4, 5]. К таким причинам относятся: старческий возраст, онкологические заболевания, беременность и т.д. Своевременно не проведенное хирургическое лечение ПГ создает своего рода резерв для их ущемления. В последние годы процент ущемленных ПГ, по данным различных авторов, составляет 30–50% [6–10]. Причиной несвоевременного хирургического лечения ПГ чаще всего служит отказ пациентов от оперативного вмешательства. Однако причины быстрого согласия одних пациентов на хирургическое лечение и длительный отказ других от оперативного вмешательства окончательно не изучены и требуют детального анализа.

Цель: сопоставить длительность отказа от хирургического лечения неущемленных ПГ с особенностями медицинского и социально-психологического статуса пациентов.

Материал и методы. Исследование выполнено на базе Дорожной клинической больницы г. Саратова. В исследовании принимали участие 186 больных в возрасте от 25 до 60 лет, находившихся в хирургических отделениях больницы по поводу планового хирургического лечения неущемленных ПГ. Критерием исключения из исследования были рецидивы ПГ после оперативного лечения. Длительность существования ПГ, начиная с официально установленного диагноза до согласия пациента на оперативное вмешательство, варьировала в пределах от одного года до 13 лет.

Диагноз ПГ устанавливался по результатам клинического осмотра пациентов и, при необходимости, уточнения в ходе рентгенологического и ультразвукового исследования. Размеры грыж оценивались согласно рекомендаций М.И. Яцентюк (1989). Психологические особенности личности больных анализировались с помощью сокращенного варианта опросника MMPI в адаптации Ф.Б. Березина и М.П. Мирошникова (1987).

Для статистической обработки результатов исследования использовали пакеты программ «Microsoft Excel», «Statistica 6.0» (Stat Soft Inc, США). Проверка нормальности распределения значений в выборке проводилась с помощью теста Колмогорова — Смирнова. Распределение значений признаков в изученной выборке нормальное. В связи с этим рассчитывали среднее арифметическое (M), среднюю ошибку среднего арифметического (m), среднеквадратичное отклонение (σ). Показатель достоверности различий (P) определялся с использованием критериев Стьюдента (t). Различия оценивались как достоверные при вероятности 95% (P<0,05) и выше.

Результаты. При тщательно собранном анамнезе, изучении выписок из историй болезни, амбулаторных карт были изучены условия, при которых диагноз «паховая грыжа» официально был поставлен впервые. Так, самообращаемость больных с ПГ в медицинские учреждения оказалась достаточно низкой и не превысила 29% (табл. 1). В большинстве случаев

Таблица 1

Условия диагностики паховых грыж

Условия, при которых впервые официально был поставлен диагноз ПГ	Частота встречаемости (абс/%)	
	Абс. число	%
Стационар	57	30,6
Поликлиника.	43	23,1
Профосмотры	32	17,3
Самообращение в медицинские учреждения с характерными жалобами	54	29,0
Всего	186	100

(53,6%) диагноз «паховая грыжа» был поставлен в медицинских учреждениях при обращении пациентов по поводу других заболеваний. Количество диагностированных в ходе профосмотров ПГ составило 17,4%, что указывает на недостаточный охват населения данным видом медицинской помощи.

В ходе собеседования с пациентами отмечено, что после постановки диагноза ПГ медицинские работники подробно информировали больных о минимальной вероятности самоизлечения, высоком риске ущемления грыжи и тяжелых последствиях данного осложнения, необходимости хирургического лечения. По результатам опроса, 94,6% больных осознавали тот факт, что полное излечение от ПГ возможно только после хирургического вмешательства.

Учитывая, что все пациенты с ПГ в достаточной мере были информированы о клиническом течении ПГ и возможных осложнениях данного заболевания, была изучена длительность принятия решения пациентами о хирургическом лечении с учетом клинических проявлений ПГ (табл. 2).

Как следует из табл. 2, при наличии прямых грыж больные принимали решение о хирургическом лечении в среднем через 5,6±2,2 года после постановки диагноза, при косых грыжах через 5,4±1,8 года (P>0,05). Период принятия решения об оперативном лечении свободных грыж составил 4,9±1,6 года, при частично или полностью невправляемых был меньше на 1,2 года (однако различия статистически незначимы, P>0,05). Увеличение размеров грыж с малых до больших размеров также не приводило к статистически значимым изменениям в длительности принятия решения пациентами об оперативном вмешательстве. При наличии болевых ощущений больные принимали решение оперироваться через 3,7±1,2 года, при их отсутствии от постановки диагноза до оперативного вмешательства проходило в среднем 6,1±0,8 года. Таким образом, тип грыжи, ее размеры влияют на длительность принятия пациентами решения о хирургическом лечении незначи-

Ответственный автор — Лякишев Виктор Владимирович
Адрес: г. Саратов, 2-й Детский проезд, 19
Тел.: 89271049004
E-mail: std_80@mail.ru

Таблица 2

Длительность принятия решения пациентами о хирургическом лечении паховых грыж после официально установленного диагноза

Клинические особенности ПГ		n	Длительность принятия решения о хирургическом лечении ПГ после официально установленного диагноза (лет)	Достоверность различий (P)
			M±m	
Типы грыж:	прямые	74	5,6±2,2	P_1>0,05
	косые	112	5,4±1,8	
	свободные	136	4,9±1,6	P_2>0,05
	частично или полностью невправляемые	50	3,7±1,2	
Размеры грыж:	малые	87	6,3±1,4	
	средние	83	5,2±1,8	P_3>0,05
	большие	16	4,2±1,4	P_3>0,05
Наличие болевых ощущений:	да	59	3,7±1,2	P_4>0,05
	нет	127	6,1±0,8	

Примечание: P_1 — достоверность различий между прямыми и косыми грыжами, P_2 — достоверность различий между свободными и частично или полностью невправляемыми грыжами, P_3 — достоверность различий с малыми размерами грыж, P_4 — достоверность различий при наличии или отсутствии болевых ощущений.

Таблица 3

Длительность принятия решения пациентами о хирургическом лечении паховых грыж с учетом особенностей социального статуса

Особенности социального статуса		n	Длительность принятия решения о хирургическом лечении после постановки диагноза	Достоверность различий (P)
			M±m	
Пол:	мужчины	172	5,3±1,6	
	женщины	14	4,8±1,2	P_1>0,05
Образование	среднее	84	5,4±2,1	
	среднее специальное	61	4,8±1,2	P_2>0,05
	высшее	41	3,9±1,7	P_2>0,05
Возраст (лет)	<30	37	3,1±1,4	
	30–50	54	4,6±2,2	P_3>0,05
	>50	95	5,8±1,6	P_3<0,05
Городские жители		89	4,2±1,1	
Сельские жители		97	5,3±1,4	P_4>0,05
Наличие семьи	да	137	4,7±1,6	P_5>0,05
	нет	49	5,6±1,8	

Примечание: P_1 — достоверность различий между мужчинами и женщинами; P_2 — достоверность различий с группой пациентов со средним образованием; P_3 — достоверность различий с возрастом <30 лет; P_4 — достоверность различий между городскими и сельскими жителями; P_5 — достоверность различий при наличии и отсутствии семьи.

тельно, в то время как наличие болевых ощущений уменьшает этот показатель практически в два раза.

Длительность принятия решения о хирургическом лечении ПГ у женщин несколько ниже, чем у мужчин (P>0,05). Больные с высшим образованием принимали решение о хирургическом вмешательстве в среднем на 1,5 года раньше. Однако различия оказались статистически незначимы (P>0,05) (табл. 3).

Больные в возрасте до 30 лет принимали решение о хирургическом лечении ПГ в среднем через 3,1±1,4 года после постановки диагноза; лица старше 50 лет — через 5,8±1,6 года (P<0,05). Проживание в городской и сельской местности, отсутствие или наличие семьи не приводили к достоверному снижению длительности принятия решения об оперативном лечении ПГ. Суммируя полученные данные, можно сделать заключение, что среди социальных факторов к статистически значимому снижению длительности принятия решения о хирургическом лечении ПГ приводит возраст пациентов менее 30 лет. Высшее образование, проживание в городской местности, наличие семьи являются предрасполагающими, но не определяющими причинами быстрого принятия решения о хирургическом лечении ПГ (табл. 3).

Важно отметить, что тактика поведения больного в ответ на наличие заболевания, включая готовность к операции по поводу ПГ, как показали наши исследования, определяется не только медико-социальным

Таблица 4

Психологические особенности личности больных паховыми грыжами с учетом длительности принятия решения о хирургическом лечении

Исследуемые показатели	Группы обследованных		
	Здоровые лица (n=24)	Длительность принятия решения о хирургическом лечении ПГ < 1 года (n=36)	Длительность принятия решения о хирургическом лечении ПГ > 5 лет (n=53)
	M±m	M±m	M±m
Ипохондрия (ед)	39,2±2,1	44,2±1,8	55,7±1,6*,**
Депрессия (ед)	36,7±1,4	42,8±2,4	56,2±2,1*,**
Истерия (ед)	32,4±1,6	41,2±2,0*	43,4±1,7*
Психопатия (ед)	34,7±1,2	53,7±1,9*	36,8±2,1
Паранойяльность (ед)	32,5±1,6	48,9±1,6*	34,1±2,0,**
Психастения (ед)	36,6±1,8	49,2±1,8*	50,3±1,4
Шизоидность (ед)	39,7±1,3	40,3±2,1	42,7±1,4
Гипомания (ед)	36,2±1,6	49,2±1,6*	38,4±1,2,**

Примечание:* — достоверность различий с группой контроля (P<0,05); ** — достоверность различий при быстром и медленном принятии решения о хирургическом лечении (P<0,05).

статусом, но и психологическими особенностями личности.

Кроме того, производилось изучение психологических особенностей личности больных ПГ с учетом длительности принятия решения о хирургическом лечении заболевания. Как оказалось, для пациентов, принимавших решение о хирургическом лечении ПГ в течение 5 лет и более, характерными оказались повышенные значения по шкалам ипохондрии, депрессии, психастении. В группе контроля показатель ипохондрии составил 39,2±2,1 ед., при согласии на операции в течение года 44,2±1,8 ед. (P>0,05), при длительности принятия решения >5 лет 55,7±1,6 ед. (P<0,05). Показатель депрессии при длительном принятии решения об операции достигал 56,2±2,1 ед., при значениях в группе контроля 36,7±1,4 ед. (P<0,05) (табл. 4).

Для лиц, принимавших решение о хирургическом лечении ПГ в течение года, после официальной постановки диагноза и разъяснительной работы о возможном ущемлении и его тяжелых последствиях, характерным было повышение значений по шкалам психопатии, паранойяльности и гипомании. В контрольной группе показатель гипомании составил 36,2±1,6 ед., при длительности принятия решения об операции в течение 5 лет и более 38,4±1,2 ед., если решение принималось в первый год после постановки диагноза ПГ — был равен 49,2±1,6 ед. (P<0,05) (табл. 4).

Обсуждение. Результаты исследования показали, что в большинстве случаев (53,6%) официальный диагноз ПГ был поставлен при обращении в медицинские учреждения с другими заболеваниями, у 29% больных с ПГ вследствие самообращения с характерными жалобами и у 17,4% в ходе профосмотров, что указывает на низкую медицинскую активность пациентов с данной патологией и недостаточный охват населения профосмотрами.

Решение о хирургическом лечении ПГ в первый год после официальной постановки диагноза характерно для лиц до 30 лет, с высшим образованием, при наличии болевых ощущений, частично или полностью невправляемой грыжей с преобладанием таких черт характера, как паранойяльность и гипомания. Пациенты старше 50 лет со средним образованием, независимо от размеров и типа ПГ, с преобладанием таких черт характера, как ипохондрия, депрессия и психастения, нуждаются в целенаправленной разъяснительной работе со стороны медицинских работников о минимальной вероятности самоизлечения и высоком риске развития ущемления, а также тяжелых последствий данного осложнения. Это связано с тем, что пациенты с перечисленными особенностями медико-социального и психологического статуса принимают решение о хирургическом лечении в среднем через 5–6 лет после постановки диагноза.

Выводы:

1. Самообращаемость за медицинской помощью пациентов с ПГ не превышает 29%, и в большинстве случаев (53,6%) официально диагноз устанавливается при нахождении в медицинских учреждениях с другими заболеваниями.

2. Пациенты старше 50 лет со средним образованием и преобладанием таких черт характера, как ипохондрия, депрессия и психастения, нуждаются в целенаправленной разъяснительной работе врачей о высоком риске ущемления и его тяжелых последствий в связи с тем, что они принимают решение о хирургическом лечении, независимо от размеров и типа грыжи, через 5–6 лет после официальной постановки диагноза.

3. Согласие на хирургическое лечение ПГ в первый год после официальной постановки диагноза в значительной мере ассоциировано с возрастом <30 лет, наличием высшего образования, частичной или полной невправляемостью, преобладанием таких черт характера, как психастения, паранойяльность и гипомания.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках запланированной кандидаткой диссертации соискателя кафедры хирургии и онкологии ФПК ППС Лякишева В. В.

Библиографический список

1. Адамян А. А. Путь гергиопластики в герниологии и современные ее возможности // Современные методы герниопластики с применением полимерных имплантатов: мат. I Междунар. конф. М., 2003. С.15.

2. Воскресенский П. К., Емельянов С. И., Ионова Е. А. Ненатяжная герниопластика / под ред. В. Н. Егиева. М.: Медпрактика, 2002. 148 с.

3. Грубник В.В., Лосев А.А., Баязитов Н.Р., Парфентьев Р.С. Современные методы лечения брюшных грыж. Киев: Здоров¢я, 2001.

4. Заводчиков Д.А. Патогенетическое обоснование выбора способа операции у больных паховыми грыжами: дис. … канд. мед. наук. Самара, 2009. С. 30–32.

5. Современные подходы к выбору метода пластики рецидивной паховой грыжи / В.Ф. Саенко, Л.С. Белянский, А.С. Лаврик [и др.] // Герниология. 2007. №3. С. 11–15.

6. Арий Е.Г., Широкопояс А.С., Шпилевой М.С. Этиологические предпосылки грыжевой болезни. Новосибирск: Сиб. мед. ун-т, 2000.

7. Борисов А.А., Величко Р.Е. Медико-социальные аспекты пластики передней брюшной стенки // Анналы пласт., реконстр. и эстетической хирургии. 1999. № 3–4. С. 41–48.

8. Inguinal hernia reccurence: classification and approach / Campanelli G. [et al.] // Hernia, 2006. Vol. 10. № 2. P. 159–161.

9. Corbitt J.D. Laparoscopic herinorrhaphy // Surg. Laparosc. Endosc. 2004. Vol. 1. P. 23–25.

10. Островский В.К., Филимончев И.Е. Возрастные аспекты рецидивов паховых грыж // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. № 1. С. 158–159.

Translit

1. Adamjan A.A. Put» gergioplastiki v gerniologii i sovremennye ee vozmozhnosti // Sovremennye metody gernioplastiki s primeneniem polimernyh implantatov: mat. I Mezhdunar. konf. M., 2003. S.15.

2. Voskresenskij P. K., Emel»janov S. I., Ionova E.A. Nenatjazhnaja gernioplastika / pod red. V.N. Egieva. M.: Medpraktika, 2002. 148 s.

3. Grubnik V.V., Losev A.A., Bajazitov N.R., Parfent»ev R.S. Sovremennye metody lechenija brjushnyh gryzh. Kiev: Zdorov»ja, 2001.

4. Zavodchikov D.A. Patogeneticheskoe obosnovanie vybora sposoba operacii u bol»nyh pahovymi gryzhami: dis. … kand. med. nauk. Samara, 2009. S. 30–32.

5. Sovremennye podhody k vyboru metoda plastiki recidivnoj pahovoj gryzhi / V.F. Saenko, L.S. Beljanskij, A.S. Lavrik [i dr.] // Gerniologija. 2007. №3. S. 11–15.

6. Arij E.G., Shirokopojas A.S., Shpilevoj M.S. Jetiologiche skie predposylki gryzhevoj bolezni. Novosibirsk: Sib. med. un-t, 2000.

7. Borisov A.A., Velichko R.E. Mediko-social»nye aspekty plastiki perednej brjushnoj stenki // Annaly plast., rekonstr. i jesteticheskoj hirurgii. 1999. № 3–4. S. 41–48.

8. Inguinal hernia reccurence: classification and approach / Campanelli G. [et al.] // Hernia, 2006. Vol. 10. № 2. R. 159–161.

9. Corbitt J.D. Laparoscopic herinorrhaphy // Surg. Laparosc. Endosc. 2004. Vol. 1. P. 23–25.

10. Ostrovskij V.K., Filimonchev I.E. Vozrastnye aspekty recidivov pahovyh gryzh // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2011. № 1. S. 158–159.

УДК 614.23:331.54:316.628: [61:378.4–057.875] (045) Оригинальная статья

ДИНАМИКА ДЕТЕРМИНИРУЮЩИХ МОТИВОВ ВЫБОРА ПРОФЕССИИ ВРАЧА СТУДЕНТАМИ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

Н.А. Клоктунова — *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, начальник управления обеспечения качества образовательной деятельности.*

DYNAMICS OF DETERMINING MOTIVES IN CHOOSING THE MEDICAL PROFESSION BY MEDICAL STUDENTS

N.A. Kloktunova *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Quality of Education.*

Дата поступления — 03.12.2012 г. Дата принятия в печать 30.05.2013 г.

Клоктунова Н.А. **Динамика детерминирующих мотивов выбора профессии врача студентами медицинского вуза // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 333–337.**

Цель: исследование мотивации студентов медицинского вуза при выборе профессии врача и динамики определяющих мотивов в образовательном пространстве университета. *Материал и методы.* В сравнительном исследовании приняли участие 497 студентов 1 курса (356 студентов лечебного факультета и 141 студент педиатрического факультета) и 382 студента 6 курса (270 студентов лечебного и 112 студентов педиатрического факультетов) Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского. В исследовании использованы методы анкетирования и статистической обработки данных. *Результаты.* Компаративный анализ максимальных и минимальных значений основных типов мотивации при выборе профессионального поля студентами-медиками позволил определить ведущие мотивы, а также выявить их динамику, связанную с различными стадиями профессионализации в процессе получения медицинского образования. *Заключение*. Профессиональное самоопределение студента медицинского вуза имеет разновекторную направленность структуры мотивации. Детерминация внутренними мотивами дополняется влиянием внешней мотивации как положительного, так и отрицательного значения. У студентов 6 курса несколько снижаются показатели мотивов «Престижность», «Возможность приносить пользу людям», «Возможность использования профессиональных умений вне работы».

Ключевые слова: мотивация выбора профессии, профессионализация, динамика мотива.

Kloktunova N.A. **Dynamics of Determining Motives in Choosing the Medical Profession by Medical Students // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 333–337.**

The purpose of the article is to study motivation of students of medical schools in choice of profession of the doctor and dynamics of defining motives in educational space of university. *Material and methods*: 497 students of the 1st course took part in comparative research (356 students of medical faculty and 141 students of pediatric faculty) and 382 students of the 6th course (270 students of medical faculty and 112 students of pediatric faculty) of Saratov state medical university n.a. V.I. Razumovsky. In research methods of questioning and statistical data processing have been used. *Results:* The comparative analysis of the maximum and minimum values of the main types of motivation in professional field choice allowed to determine leading motives in medical students, and also to reveal their dynamics connected with various stages of professionalizing in the course of receiving medical education. *Conclusion:* Professional self-determination of the student of medical school has a multi-vector focus of structure of motivation. Determination by internal motives is supplemented with influence of external motivation, both positive, and negative value. In students of the 6th course indicators of motives included «Prestige», «Opportunity to help people», «Possibility of use of professional skills out of work».

Key words: motivation of choice of profession, professionalizing, dynamics of motive.

Введение. В современном образовательном пространстве отмечается рассогласованность общественных ожиданий от будущих профессионалов и целей конкретных субъектов образовательного процесса. Данный факт является серьезной проблемой, поскольку сигнализирует о невозможности образовательного института функционально выполнять определенные запросы общества. Однако основной целью системы профессионального образования служит подготовка субъекта социальных интеракций. Именно система образования относится к проблеме социализации индивида как к важнейшему вопросу своей деятельности, и первичный опыт социальной коммуникации возможен только в данной системе. Система профессионального образования является важнейшим интеграционным фактором в современном мире; служит детерминантой всех социально-экономических, политических, религиозных и культурных явлений, а также упорядоченным процессом становления личности, направленного на формирование и развитие полноценного члена общества [1].

На современном этапе развития общества образовательная система перестала соответствовать глобализационным тенденциям социокультурной действительности, характеризующейся умножением поликультурных процессов и актуализацией межкультурного диалога. Образовательная модель, отвечающая новым социально-экономическим запросам, только начинает складываться. Целями нового подхода являются формирование полноценно развитой

Ответственный автор — Клоктунова Наталья Анатольевна
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112
Тел.: (8412) 669779
E-mail: kloktunova@sgmu.ru

личности и реализация личностного потенциала, в том числе профессионального. Согласно этой модели главной целью является не просто овладение знаниями, но признание функционального значения знаний как средства для самореализации индивида в соответствии с его индивидуальными потребностями.

Описываемый подход реализуется в рамках компетентностной парадигмы образования; компетентность при этом понимается как личностно и интеллектуально обусловленный опыт социально-профессиональной деятельности человека, основывающийся на знаниях. Понимание компетенций как мотивированных способностей позволило распространить компетентностный подход на многие сферы жизнедеятельности. При разработке компетентностных особенностей различных видов профессиональной деятельности компетентность трактуется как необходимая составляющая профессионализма или как его синоним.

Одну из ведущих позиций в качестве агента профессиональной социализации занимает медицинский вуз. В процессе становления современной образовательной системы медицинское образование стремится достичь взаимосвязанных целей: на современном научном уровне предоставить выпускнику вуза возможность ориентироваться в важнейших разделах медицины; научиться постоянному пополнению знаний, самосовершенствованию по выбранной специальности, навыкам самообразования; а также сформировать условия с целью развития личности врача [2; 3].

В современном высшем медицинском образовании основной целью является реализация профессиональных знаний и навыков субъектом образовательного процесса (студентом). Собственно становление специалиста-профессионала, профессионализация начинается с момента выбора данной профессии [4]. Вопрос о профессионализации в сфере медицины рассматривается в непосредственной взаимосвязи двух институтов профессиональной социализации — собственно медицины и системы образования. Процесс подготовки будущих врачей происходит в динамично изменяющихся условиях жизни российского общества, в постоянной трансформации российского здравоохранения и внедрении инноваций в профессиональную среду. Причем в сфере медицинского образования существует явная рассогласованность между целями образовательного и медицинского учреждений. Главной целью высшего учебного заведения является обучение прикладным навыкам и компетенциям, способствующим ориентации выпускника в различных сферах жизнедеятельности; формирование мировоззрения. В то же время медицинские учреждения, предъявляющие социальный запрос на квалифицированные врачебные кадры, ориентированы на необходимый у выпускника медицинского вуза уровень профессиональной квалификации, позволяющей ему выполнять определенные трудовые обязанности. Это приводит к разнообразным конфликтным ситуациям между лечебно-профилактическими учреждениями и непосредственными получателями медицинских услуг (т.е. пациентами).

Однако, анализируя данные о вакансиях, предоставляемых различными медицинскими учреждениями по конкретным врачебным специальностям (на примере Пензенского, Саратовского, Брянского и других регионов) [5], можно констатировать востребованность квалифицированных специалистов и существенный дефицит кадров в сфере здравоохранения. Роль социономических (помогающих) профессий в современном обществе значительно возросла [6]; и это связано с динамическими процессами социально-экономических изменений, гуманизацией общества. Поскольку в области медицины средством социальной практики выступает сама личность, необходимо подвергать тщательному рассмотрению процесс личностно-профессионального самоопределения студентов-медиков, выявлять мотивы и факторы, оказывающие влияние как на выбор профессии врача, так и на выбор будущей специализации.

Цель: изучение мотивации выбора профессии врача студентами медицинского вуза и определение ведущих детерминирующих мотивов в их динамике в образовательном пространстве университета.

Задачи исследования:

анализ различных видов мотивации выбора профессии врача: внутренних индивидуально значимых мотивов (ВИЗМ), внутренних социально значимых мотивов (ВСЗМ), внешних положительных (ВПМ) и внешних отрицательных мотивов (ВОМ);

определение ведущих мотивов выбора медицинской профессии;

характеристика динамики основных мотивов выбора профессии врача студентами медицинского вуза первого и последнего курсов.

Материал и методы. Мотивация выбора профессии студентами-медиками была изучена в ходе социологического исследования, проведенного методом анкетного опроса на базе Саратовского государственного университета имени В.И. Разумовского.

Объем выборочной совокупности составил 879 респондентов: в сравнительном исследовании участвовали студенты 1 курса лечебного (356 чел.) и педиатрического (141 чел.) факультетов; 6 курса лечебного (270 чел.) и педиатрического (112 чел.) факультетов СГМУ им. В.И. Разумовского. Выборка сплошная.

Исследование основано на методике Р.В. Овчаровой «Мотивы выбора профессии», позволяющей определить преобладающий вид мотивации и оценить, в какой мере различные мотивы повлияли на выбор профессии врача. Статистический анализ полученных результатов исследования осуществлялся с использованием прикладных программ Microsoft Excel и пакета программ SPSS Statistics 11.0 for Windows.

Результаты. Определение ведущих мотивов выбора медицинской профессии студентами Саратовского медицинского университета им. В.И. Разумовского и структуры мотивации основывалось на выявлении степени воздействия внутренних индивидуально значимых мотивов (ВИЗМ), внутренних социально значимых мотивов (ВСЗМ), внешних положительных мотивов (ВПМ) и внешних отрицательных мотивов (ВОМ). С целью выявления особенностей детерминации различных мотивов профессионального самоопределения будущих врачей обследовались студенты, находящиеся на различных ступенях профессионализации, 1 и 6 курсов лечебного и педиатрического факультетов.

Результаты исследования мотивов выбора профессии представлены в таблице. При обработке данных учитывались оценки: «сильно повлияло» и «очень сильно повлияло». По результатам проведенного сравнительного анализа на первом и шестом курсах и лечебного, и педиатрического факультетов выявлено, что внутренние мотивы оказали наибольшее влияние при выборе будущей профессии врача. Превалирующими являются внутренние социальные

Влияние значимых мотивов выбора профессии студентами 1 и 6 курсов СГМУ им. В.И. Разумовского, % (N = 879) *

№ п/п	Мотив	1 курс		6 курс	
		Леч. ф-т	Пед. ф-т	Леч. ф-т	Пед.ф-т
	ВИЗМ				
1	Общение	38,2	45,4	60	50
2	Соответствие индивидуальным способностям	76,4	76,6	52,2	74,3
3	Возможность умственного и физического развития	82,6	83,6	82,3	81,1
4	Привлекательность	65,4	70,2	61,1	66,2
5	Возможность для творчества	34,2	36,2	46,6	55,4
	ВСЗМ				
1	Чувство ответственности	68	65,3	73,4	66,2
2	Возможность приносить пользу	92,2	89,3	86,7	77,1
3	Возможность роста профессионального мастерства	78	77,3	73,4	75,6
4	Возможность реализации способности к руководящей работе	41	41,1	47,8	55,4
5	Результативность труда для других	48,6	53,2	57,8	56,7
	ВПМ				
1	Смена местожительства	21,1	20,6	25,6	33,8
2	Высокая оплата труда	35,4	48,3	13,3	43,3
3	Близость места работы к дому	18,9	15,6	18,8	47,3
4	Близость к любимому школьному предмету	38,5	51,8	30	48,7
5	Возможность использования профессиональных умений вне работы	73,6	75,9	62,2	54
	ВОМ				
1	Влияние родителей	51,7	54,6	58,9	50
2	Возможность ограничиться имеющимся оборудованием	12,6	13,4	31,1	48,6
3	Престижность	70,2	68,7	57,8	63,5
4	Единственная возможность	18,6	19,2	23,4	39,2
5	Влияние друзей	7	5,6	12,2	31,1

Примечание: * При обработке данных учитывалась оценка «сильно повлияло» и «очень сильно повлияло». ВИЗМ — внутренние индивидуально значимые мотивы; ВСЗМ — внутренние социально значимые мотивы; ВПМ — внешние положительные мотивы; ВОМ — внешние отрицательные мотивы.

мотивы; однако внутренние индивидуальные мотивы также имеют большое значение, как и при любом осознанном выборе профессии.

По результатам исследования отдельные факторы внешней мотивации имели первостепенное значение при выборе медицинской профессии. Так, положительный внешний мотив «Возможность использования профессиональных умений вне работы» указали большинство студентов 1 курса (73,6% — лечебный факультет; 75,9% — педиатрический факультет) и больше половины респондентов 6 курса (62,2% — лечебный факультет; 54% — педиатрический факультет). «Влияние родителей» и «Престижность», оцениваемые в качестве отрицательных внешних мотивов, студенты также отметили как имеющие значение.

Выявленные существенные различия между разными субъектами образовательного процесса по де-

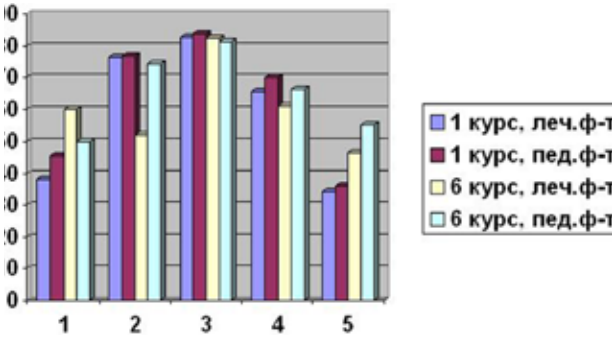


Рис. 1. Значение внутренних индивидуально значимых мотивов выбора профессии студентами 1 и 6 курсов СГМУ им. В.И. Разумовского, %
Примечание: 1 — Общение; 2 — Соответствие индивидуальным способностям; 3 — Возможность умственного и физического развития; 4 — Привлекательность; 5 — Возможность для творчества.

терминации внутренних индивидуально значимых мотивов представлены на рис. 1 (рис. 1). Студенты 6 курса несколько выше, чем первокурсники, расценивают важность общения в медицинской профессии (60% представителей лечебного ф-та и 50% студентов педиатрического ф-та на 6 курсе; 38,2 и 45,4% соответственно на 1 курсе), а также возможность для творческой деятельности (46,6% представителей лечебного ф-та и 55,4% студентов педиатрического ф-та на 6 курсе; 34,2,2 и 36,2% соответственно на 1 курсе).

Внутренние социальные мотивы, как отмечалось выше, имеют приоритетное детерминирующее значение при выборе профессии медика (рис. 2). «Возможность приносить пользу» отметили как важный 92,2% студентов 1 курса лечебного, 89,3% педиатрического ф-тов и 86,7% студентов 6 курса лечебного ф-та, 77,1% представителей педиатрического ф-та. Большинство студентов считают, что профессия врача предполагает «Возможность для роста профессионального мастерства»: среднее значение составляет 76% от общего числа респондентов 1 и 6 курсов. Наличие «Чувства ответственности» считают важным для себя 68% опрошенных 1 курса лечебного ф-та, 65,3% респондентов 1 курса педиатрического ф-та; 73,4 и 66,2% студентов лечебного и педиатрического ф-тов соответственно. Больше половины студентов руководствуются при выборе профессии степенью результативности своего труда для других людей: среднее значение от общего числа опрошенных 54%. «Возможность реализации способности к руководящей работе» отметили как важный мотив 46,3% студентов от общего числа респондентов.

Сравнительные значения внешних положительных мотивов представлены на рис. 3. Все студенты отметили важность такого мотива, как «Возможность использования профессиональных умений вне работы». Однако ожидания от результатов будущей профессиональной деятельности и результатов профессиональной социализации у студентов 1 курса значительно выше, чем у студентов 6 курса. В качестве значимого данный мотив указали 73,6% (лечебный ф-т) и 75,9% (педиатрический ф-т) студентов 1 курса; 62,2% (лечебный ф-т) и 54% (педиатрический ф-т) студентов 6 курса. Высокую оплату труда отметили 35,4% респондентов 1 курса лечебного ф-та, 48,3% респондентов 1 курса и 43,3% студентов 6 курса педиатрического ф-та, и лишь 13,3% студентов 6 курса лечебного ф-та. Результаты анкетирования выявили, что для студентов-педиатров 6-го курса значительно важнее действие мотива «Близость места работы к дому», чем для остальных респондентов, — 47,3% (18,9% и 15,6% для студентов 1 курса лечебного и педиатрического ф-тов; 18,8% для студентов 6 курса лечебного ф-та). «Близость к любимому школьному предмету» отметили как значимый мотив 42,2% студентов от общего числа опрошенных.

Результаты исследования показали, что некоторые мотивы внешнего отрицательного характера также оказывают существенное влияние при выборе профессии медика (рис. 4). Больше половины студентов указали значение престижности профессии — 65% от всей выборочной совокупности; а также «Влияние родителей» — 53,8% студентов от общего числа принявших участие в опросе. Студенты 6-го курса педиатрического ф-та существенно выше оценили значение влияния друзей при выборе профессии, чем представители других групп респондентов, — 31,1% (1 курс лечебного ф-та — 7%, 1 курс педиатрического ф-та — 5,6%, 6 курс лечебного ф-та — 12,2%).

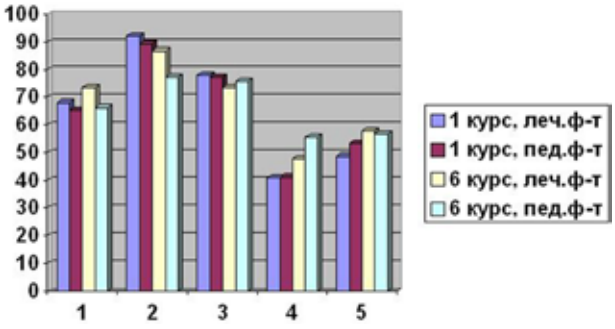


Рис. 2. Значение внутренних социально значимых мотивов выбора профессии студентами 1 и 6 курсов СГМУ им. В.И. Разумовского, %
Примечание: 1 — Чувство ответственности; 2 — Возможность приносить пользу; 3 — Возможность роста профессионального мастерства; 4 — Возможность реализации способности к руководящей работе; 5 — Результативность труда для других.

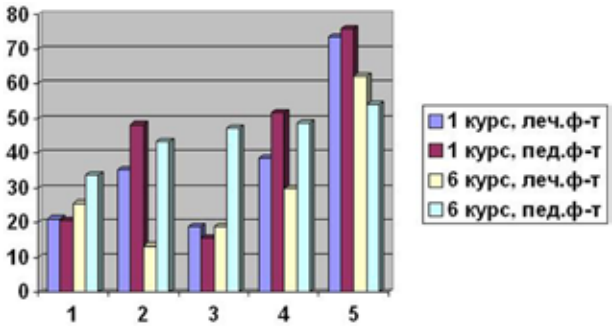


Рис. 3. Влияние внешних положительных мотивов выбора профессии студентами 1 и 6 курсов СГМУ им. В.И. Разумовского, %
Примечание: 1 — Смена местожительства; 2- Высокая оплата труда; 3 — Близость места работы к дому; 4 — Близость к любимому школьному предмету; 5 — Возможность использования профессиональных умений вне работы.

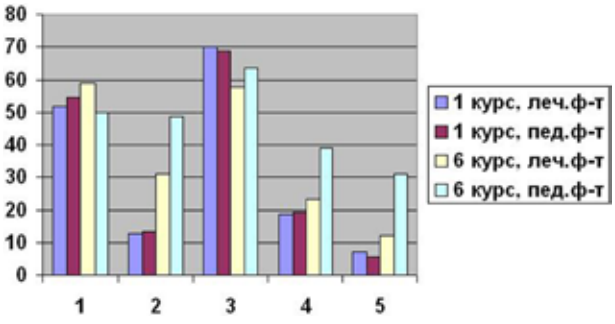


Рис. 4. Влияние внешних отрицательных мотивов выбора профессии студентами 1 и 6 курсов СГМУ им. В.И. Разумовского, %
Примечание: 1 — Влияние родителей; 2 — Возможность ограничиться имеющимся оборудованием; 3 — Престижность; 4 — Единственная возможность; 5 — Влияние друзей.

Обсуждение. Сопоставление различных видов мотивации выбора профессии врача выявило преобладающее влияние внутренних индивидуальных и социальных мотивов. Внутренняя мотивация обнаруживается посредством выявленного внутреннего личного интереса или признания социальной значимости; внутренняя мотивация связана с получением удов-

летворения от выполняемой деятельности. Эффективность труда и удовлетворенность от выполняемой деятельности зависят от преобладающих внутренних мотивов, довольно часто и от внешних положительных мотивов. Внешние мотивы определяются влиянием экономической составляющей, статусом и престижностью профессии, общественными потребностями.

Как показал опрос, внутренние мотивы присущи практически каждому студенту медицинского вуза. На наш взгляд, преобладание внутренних социальных мотивов обусловлено отличительными особенностями профессии врача как профессии социономического типа, то есть выбор профессии медика обусловлен интересом молодого человека к характеру и результатам труда, существующим общественным отношениям и потребностям социума. Но любой сознательный выбор профессии детерминирован прежде всего индивидуальной мотивацией, что и продемонстрировали результаты исследования.

Исследование показало, что студенты выпускного курса лечебного факультета довольно низко оценивают важность такого внешнего положительного мотива, как «Высокая оплата труда». Данный факт может объясняться или наличием некоторого трудового опыта у студентов-шестикурсников лечебного факультета, или завышенными ожиданиями в отношении заработной платы, или действием социально значимых факторов. В современном обществе и отвечающей его социальным запросам системе образования профессиональная социализация молодежи в подавляющем большинстве случаев основывается на прагматической модели и соответственно формирует неготовую к саморазвитию и самообразованию личность. Однако согласно социологическому опросу студентов их выбор профессионального поля в большей степени обусловлен личным интересом к будущей профессии. Экономическая составляющая представляется студентам важным, но не определяющим мотивом. Но эти данные не коррелируют с потребностями медицинских учреждений в пополнении кадрового состава. Между тем становление молодого специалиста-медика в системе здравоохранения, а также его дальнейшая профессионализация происходят в контексте экономических отношений.

Компаративный анализ мотивации выбора профессии врача студентами 1 и 6 курсов показал, что основные мотивационные составляющие внутреннего и внешнего характера присутствуют как у студентов-первокурсников, так и студентов выпускного курса, что, на наш взгляд, обусловлено спецификой самой профессии. Однако некоторые мотивы оценены студентами 6 курса ниже, чем студентами 1 курса («Престижность» [7], «Возможность приносить людям пользу», «Возможность использования профессиональных умений вне работы»). Полученные результаты могут объясняться влиянием процесса профессионализации студентов в образовательном пространстве университета.

Заключение. Успешность профессионализации личности во многом детерминируется мотивацией выбора профессиональной деятельности [8]. Анализируя результаты проведенного исследования, мы приходим к выводу о разновекторной структуре мотивации профессионального самоопределения личности. Значительная детерминация внутренними мотивами дополняется у студентов-медиков влиянием внешней мотивации как положительного, так и отрицательного значения. При существующих высоких показателях влияния отдельных видов мотивации, у студентов 6 курса по отношению к 1 курсу несколько снижаются показатели мотивов «Престижность» (ВОМ), «Возможность приносить пользу людям» (ВСЗМ), «Возможность использования профессиональных умений вне работы» (ВПМ).

Конфликт интересов. Коммерческой заинтересованности отдельных юридических или физических лиц в результатах данного исследования не существует. В рукописи не содержится объектов патентного или другого вида прав (кроме авторского права).

Библиографический список

1. Курбаев Н.С., Тлостанова М.В. Модели современного гуманитарного образования // Высшее образование в России. 2009. № 1. С. 24–33.

2. Протопопов А.А., Аверьянов А.П., Дорогойкин Д.Л., Суетенков Д.Е., Клоктунова Н.А. Инновации в медицинском образовании: результаты и перспективы // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 140–144.

3. Свистунов А.А., Спиваковский Ю.М., Эйберман А.С., Черненков Ю.В., Протопопов А.А., Шульгина Е.Н. Модульно-рейтинговые образовательные технологии на выпускающей кафедре медицинского университета: возможности и перспективы в свете общих принципов Болонского процесса // Саратовский научно-медицинский журнал. 2008. № 4 (3). С. 14–18.

4. Кагитина И.В. Профессиональная социализация студентов медицинских вузов: автореф. дис. … канд. социол. наук. Волгоград, 2008. 24 с.

5. Обеспечение медицинскими кадрами на 01.03. 2012 г. URL: http://uokod.sgmu.ru/sites/default/files/files/v_pen.pdf

6. Зубова Л.Г., Антропова О.А. Анализ кадрового потенциала сектора исследований и разработок // Вопросы статистики. 2008. № 9. С. 63–75.

7. Клоктунова Н.А. Корреляции престижности профессии врача и конкретных врачебных специальностей: социологический анализ // Актуальные вопросы современной науки: экономика, управление проектами, психология, право, педагогика, социология, медицина, философия: сб. науч. статей по итогам Междунар. заоч. науч.-практ. конф., 29–30 марта 2013 г., Санкт-Петербург. СПб.: КультИнформПресс, 2013. С. 100–102.

8. Доника А.Д. Профессиональный онтогенез: медико-социологические и психолого-этические проблемы врачебной деятельности. М.: Академия Естествознания, 2009.

Translit

1. Kurbaev N.S., Tlostanova M.V. Modeli sovremennogo gumanitarnogo obrazovanija // Vysshee obrazovanie v Rossii. 2009. № 1. S. 24–33.

2. Protopopov A.A., Aver»janov A. P., Dorogojkin D.L., Suetenkov D.E., Kloktunova N.A. Innovacii v medicinskom obrazovanii: rezul»taty i perspektivy // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2013. T. 9, № 1. S. 140–144.

3. Svistunov A.A., Spivakovskij Ju.M., Jejberman A.S., Chernenkov Ju.V., Protopopov A.A., Shul»gina E.N. Modul»no-rejtingovye obrazovatel»nye tehnologii na vypuskajushhej kafedre medicinskogo universiteta: vozmozhnosti i perspektivy v svete obshhih principov Bolonskogo processa // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2008. № 4 (3). S. 14–18.

4. Kagitina I.V. Professional»naja socializacija studentov medicinskih vuzov: avtoref. dis. … kand. sociol. nauk. Volgograd, 2008. 24 s.

5. Obespechenie medicinskimi kadrami na 01.03. 2012 g. URL: http://uokod.sgmu.ru/sites/default/files/files/v_pen.pdf

6. Zubova L.G., Antropova O.A. Analiz kadrovogo potenciala sektora issledovanij i razrabotok // Voprosy statistiki. 2008. № 9. S. 63–75.

7. Kloktunova N.A. Korreljacii prestizhnosti professii vracha i konkretnyh vrachebnyh special»nostej: sociologicheskij analiz // Aktual»nye voprosy sovremennoj nauki: jekonomika, upravlenie proektami, psihologija, pravo, pedagogika, sociologija, medicina, filosofija: sb. nauch. statej po itogam Mezhdunar. zaoch. nauch.-prakt. konf., 29–30 marta 2013 g., Sankt-Peterburg. SPb.: Kul»tInformPress, 2013. S. 100–102.

8. Donika A.D. Professional»nyj ontogenez: mediko-sociologicheskie i psihologo-jeticheskie problemy vrachebnoj dejatel»nosti. M.: Akademija Estestvoznanija, 2009.

УДК 616.31:378.147:004 (045) Оригинальная статья

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПРОЦЕССЕ ОБУЧЕНИЯ СТУДЕНТОВ

С. Н. Сальникова *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, ассистент кафедры стоматологии ортопедической, кандидат медицинских наук;* ***В.В. Коннов*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующий кафедрой стоматологии ортопедической, доцент, доктор медицинских наук;* ***В.Н. Сальников —*** *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, ассистент кафедры стоматологии ортопедической, кандидат медицинских наук.*

USE OF IT-TECHNOLOGIES IN TRAINING STUDENTS OF STOMATOLOGICAL FACULTY

S. N. Salnikova *–Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Orthopedic Dentistry, Assistant, Candidate of Medical Sciences;* ***V.V. Konnov*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Orthopedic Dentistry, Assistant Professor, Doctor of Medical Sciences;* ***V.N. Salnikov*** *–Saratov State Medical University V.I. Razumovsky, Department of Orthopedic Dentistry, Assistant, Candidate of Medical Science.*

Дата поступления — 16.11.2012 г. Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Сальникова С. Н., Коннов В.В., Сальников В.Н. **Информационные технологии в процессе обучения студентов // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 338–340.**

Цель: определение роли информационных технологий в процессе обучения студентов стоматологического факультета. *Материал и методы.* Для получения информации разработана анкета-опросник для студентов, включающая в себя 16 вопросов, касающихся только бесплатных методов и программ, используемых студентами. Анкетирование проводилось у студентов 3–5 курсов стоматологического факультета. Данные анкетирования занесены в компьютерную программу StatLib. *Результаты.* Все (100%) опрошенные студенты используют IT-технологии в процессе обучения в той или иной степени, являются активными пользователями ПК и Интернета, используют образовательный портал СГМУ и предпочитают получать информацию в электронном виде. *Заключение.* Эффективность обучения, согласно опросу, повышается при применении IT-технологий.

Ключевые слова: информационные технологии, компьютерные программы, образовательный портал.

Salnikova S. N., Konnov V.V., Salnikov V.N. **Use of IT-Technologies in Training Students of Stomatological Faculty // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 338–340.**

The purpose of article is to define the role of information technologies in training students of stomatological faculty. *Material and methods.* To obtain information the questionnaire was developed for the students, it included 16 questions. Only free methods and programs were used by students. Questioning was carried out among students of 3–5 years of studying at stomatological faculty. *Results.* This questioning was entered into the computer StatLib program. (100%) the students interrogated by us use everything IT-technologies in course of training to some extent, are active users of personal computer and Internet, use of SSMU educational portal and prefer to receive information in electronic form. *Conclusion.* Learning efficiency, according to questionnaire, rises while using IT-technologies.

Key words: IT-technology, computer programs, education portal.

Введение. Информационные технологии прочно вошли в нашу жизнь. Компьютеризация общества растет в геометрической прогрессии. Согласно данным Минкомсвязи РФ, число интернет-пользователей в России выросло на 5,4% и составило 70 миллионов человек. Количество персональных компьютеров увеличилось по сравнению с 2010 годом на 20,2% и составило 74,4 миллионов штук. Одними из самых активных пользователей сети интернет и персональных компьютеров являются студенты вузов [1]. Согласно исследованиям И. Успенского доля студентов во всемирной паутине составляет 27% [2].

Цель: определение роли информационных технологий в процессе обучения студентов.

Материал и методы. Для получения информации разработана анкета-опросник для студентов, включающая 16 вопросов, касающихся только бесплатных методов и программ, применяемых студентами. Анкетирование проводилось у студентов 3–5 курсов стоматологического факультета. Данные анкетирования занесены в компьютерную программу StatLib, которая позволяет произвести анализ и вывод статистики опросных данных, т.е. определить индекс экстенсивности.

Результаты. Согласно проведенному анкетированию каждый студент в процессе обучения использует информационные технологии. Большое количество дополнительной информации студенты могут получать, прибегнув к поисковым системам. Самыми популярными поисковыми системами в России являются Яндекс (45%) и Google (35%). В зависимости от запроса поисковыми системами будут предложены интернет-сайты, содержащие схожую информацию. Просмотрев сайты, студент может выбрать нужную именно ему информацию и, ознакомившись, использовать ее при подготовке к занятиям либо экзамену. Поисковые системы способны работать с большинством языков мира, поэтому студент может искать литературу и на иностранном языке. В случае незнания студентом иностранного языка существует Google Translate, позволяющий в онлайн-режиме переводить полностью интернет-страницы. Данная возможность помогает студенту получить исчерпывающую информацию из первоисточников. Найдя нужную информацию, студент может поделиться ею с другими учащимися, воспользовавшись сервисами, позволяющими делать доступными для чтения и копирования различные документы. Например, Google Docs, с которым знакомы 90% студентов, включает в себя текстовый и табличный процессоры, сервис для создания презентаций, а также интернет-сервис «облачное хранилище файлов» с функциями файлообмена [3].

Часто для большей наглядности представляемого материала пользователи прибегают к созданию мультимедийной презентации. Презентация представляет собой сочетание текста, гипертекстовых ссылок, компьютерной анимации, графики, видео, музыки и звукового ряда (но не обязательно все вместе), которые организованы в единую среду. Кроме того, презентация имеет сюжет, сценарий и структу-

Ответственный автор — Сальникова Светлана Николаевна
Адрес: 410054, г. Саратов, ул. Б. Садовая, 139/150, кв. 200.
Тел.: (8-917) 215-77-18.
E-mail: salnikova130378@yandex.ru

ру, организованную для удобного восприятия информации. Для создания мультимедийной презентации существует ряд программ [4], например бесплатные OpenOffice.org Impress и LibreOffice Impress программы, используемые 49% опрошенных и позволяющие студенту совершенно бесплатно создать презентацию. Кроме того, 50% студентов отметили Microsoft Office, но данное программное обеспечение не является бесплатным.

Времена рукописных докладов, рефератов канули в Лету. Сегодня каждый студент представляет свои работы в электронном виде. Для создания материалов студенты прибегают к различным офисным программам. Так, LibreOffice, мощный офисный пакет, полностью совместимый с 32/64-битными системами, переведен более чем на 30 языков мира, поддерживает большинство популярных операционных систем, включая GNU/Linux, Microsoft Windows и Mac OS X [5]. LibreOffice имеет открытый исходный код, а следовательно, его можно бесплатно скачивать, использовать и изучать. LibreOffice бесплатен как для частного, так и для образовательного или коммерческого использования. Аналогом данного офисного пакета является OpenOffice.org. Большинство различных работ имеют также электронную версию, и пользователь благодаря этому может ознакомиться с материалами. Студенты часто обращаются к электронным версиям журналов, например к статьям журнала «Emergency Medecine» или публикациям Стэнфордского университета. Нередко электронные версии журналов и публикаций создаются в PDF-формате. Portable Document Format (PDF), кроссплатформенный формат электронных документов с использованием ряда возможностей языка PostScript, в первую очередь предназначен для представления в электронном виде полиграфической продукции. Для просмотра можно использовать официальную бесплатную программу Adobe Reader, а также программы сторонних разработчиков, например XPDF [6].

Многие практикующие врачи создают в Интернете свои персональные сайты либо блоги. Как правило, врачи описывают интересные клинические случаи, публикуют научные работы. Каждый учащийся может ознакомиться с данными публикациями, так как, как правило, они находятся в открытом доступе. Более того, студенты, ведущие активную научно-исследовательскую работу, также создают свои персональные блоги во Всемирной паутине. Не многие учащиеся знакомы с навыками программирования, и для этого были созданы бесплатные системы управления содержимым (CMS). Наиболее популярными среди студентов являются WordPress (80%) и Movable Type (20%) [7]. Эти системы дают возможность пользователю создавать проекты любой сложности, не имея навыков программирования. Данные CMS совершенно бесплатны.

Всем знакомая электронная почта (англ. email, e-mail от англ. electronic mail) — технология, которая предоставляет услуги по пересылке и получению электронных сообщений, называемых «письма» или «электронные письма», по распределенной (в том числе глобальной) компьютерной сети. Достоинством данной технологии является большая скорость обмена информацией. Согласно проведенному опросу, большинство студентов пользуются электронной почтой. Например, старосты групп рассылают студентам необходимую информацию. Буквально за несколько секунд все учащиеся группы получают сообщение, что, несомненно, позволяет ускорить процесс обмена информацией. Судя по анкетам, среди студентов самыми популярными сервисами бесплатной почты являются: gmail (20%), @mail.ru (30%) и Яндекс. Почта (30%). Данные сервисы абсолютно бесплатны и позволяют любому желающему завести себе электронный адрес и обмениваться необходимой информацией [8].

Обсуждение. Как показало анкетирование, около 4% студентов занимаются изучением возможности создания 3D-моделей. Многие учащиеся в анкетах указали бесплатное программное обеспечение Delcam PowerSHAPE-e, которое является современным гибридным моделировщиком с твердотельным и поверхностным моделированием [9]. Твердотельное моделирование позволяет производить легкие и быстрые операции объединения, вычитания и пересечения. Поверхностное моделирование предоставляет пользователю неограниченную сложность пространственных элементов и уникальные возможности редактирования. Данная программа помогает студентам ознакомиться с уже существующими моделями и рассмотреть их максимально детализированно, а иногда и создать свою собственную 3D-модель.

Социальные сети также являются неотъемлемой атрибутикой общения студентов. Наиболее популярны среди студентов являются сайты: «ВКонтакте», «Одноклассники», «Facebook». Социальные сети позволяют студентам максимально быстро обмениваться информацией. По данным опроса, порой пользователи создают свои виртуальные группы, в которых размещают ссылки на литературу, а также осуществляют обсуждение ряда вопросов. Кроме того, в социальных сетях представлены группы различных вузов, в частности медицинских. Студенты, ведущие активную научную работу, зачастую переписываются со своими коллегами, а порой и преподавателями других вузов. Студенты, использующие Facebook, общаются со студентами ведущих медицинских вузов мира: Гарварда, университета Пенсильвании и т.д.

Образовательный портал СГМУ содержит большое количество информации об учебном процессе как для преподавателей, так и для студентов. Каждого пользователь вводит свой логин и пароль, и портал автоматически определяет студента либо преподавателя. Хочется отметить безопасность данных пользователя, так как разработчики используют ssl-шифрование при передаче данных пользователя на сервер. На момент написания статьи в портале зарегистрировано около 12 тыс. пользователей, из них более 400 относятся к профессорско-преподавательскому составу.

На главной странице портала размещены специальности (лечебное дело, стоматология и др.). Выбирая курс, пользователь может ознакомиться с обширным списком литературы, в том числе методическими пособиями, экзаменационными вопросами и тестами и т.д. На портале представлено большое количество тестов для самостоятельной работы, что помогает студенту оценить степень усвоения того или иного материала. В каждый категории курсов также содержатся методические рекомендации для преподавателей. Все материалы размещены в формате, позволяющем просматривать материал практически с любого компьютера, а также другого портативного устройства. Сайт доступен с мобильных устройств и планшетных ПК. На образовательном портале пользуется популярностью форум, где сту-

денты и преподаватели могут обсуждать то или иное событие, а также общаться, используя все возможности форума.

Опрос показал высокую эффективность портала СГМУ. Все респонденты хотя бы раз посещали портал, а большинство из них пользуются им регулярно, готовясь к занятиям и экзаменам. Данный ресурс является очень популярным среди студентов, т.к. является неоспоримым помощником для самообучения и подготовке к сдаче дисциплин [10].

Заключение. Все (100%) опрошенные студенты используют IT-технологии в процессе обучения в той или иной степени. Большинство опрошенных студентов предпочитают получать информацию в электронном виде и являются активными пользователями Интернета и ПК. Эффективность обучения, согласно опросу, повышается при применении IT-технологий.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках учебно-методического плана кафедры стоматологии ортопедической ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Библиографический список

1. Сайт Минкомсвязи России. URL: http://minsvyaz.ru/ru/
2. Успенский И.В. Итернет-маркетинг: учебник. СПб.: Изд-во СПГУЭиФ, 2003. 197 с.
3. Сидорова Е.В. Используем сервисы Google: электронный кабинет преподавателя. СПб.: БХВ-Петербург, 2010. 282 с.
4. Пожарина Г.Ю., Поносов А.М. Стратегия внедрения свободного программного обеспечения в учреждениях образования. М., 2008. 152 с.
5. Таненбаум Э. Современные операционные системы. СПб.: Питер, 2010. 1120 с.
6. Свободная энциклопедия «Википедия». URL: http://ru.wikipedia.org/
7. Попов А. Блоги: новая сфера влияния. М., 2008. 336 с.
8. Маринин С. А. Электронная почта. М.: НТ Пресс, 2007. 160 с.
9. Сайт компании Delcam. URL: plc http://www.delcam.com
10. Образовательный портал СГМУ. URL: http://el.sgmu.ru/

Translit

1. Sajt Minkomsvjazi Rossii. URL: http://minsvyaz.ru/ru/
2. Uspenskij I.V. Iternet-marketing: uchebnik. SPb.: Izd-vo SPGUJeiF, 2003. 197 s.
3. Sidorova E.V. Ispol»zuem servisy Google: jelektronnyj kabinet prepodavatelja. SPb.: BHV-Peterburg, 2010. 282 s.
4. Pozharina G.Ju., Ponosov A.M. Strategija vnedrenija svobodnogo programmnogo obespechenija v uchrezhdenijah obrazovanija. M., 2008. 152 s.
5. Tanenbaum Je. Sovremennye operacionnye sistemy. SPb.: Piter, 2010. 1120 s.
6. Svobodnaja jenciklopedija «Vikipedija». URL: http://ru.wikipedia.org/
7. Popov A. Blogi: novaja sfera vlijanija. M., 2008. 336 s.
8. Marinin S. A. Jelektronnaja pochta. M.: NT Press, 2007. 160 s.
9. Sajt kompanii Delcam. URL: plc http://www.delcam.com
10. Obrazovatel»nyj portal SGMU. URL: http://el.sgmu.ru/

НАУЧНЫЕ ШКОЛЫ, ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

УДК 618.1/.2: [61:378.4] (470.44):92 Какушкин (045)

ПЕРВЫЙ ЗАВЕДУЮЩИЙ КАФЕДРОЙ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ САРАТОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА — ПРОФЕССОР Н.М. КАКУШКИН (К 150-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

А.И. Завьялов *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры организации здравоохранения, общественного здоровья и медицинского права, доктор медицинских наук.*

THE FIRST PROFESSOR HEADED THE DEPARTMENT OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY OF SARATOV STATE MEDICAL UNIVERSITY — PROFESSOR N.M. KAKUSHKIN (TO THE 150TH ANNIVERSARY)

A.I. Zavyalov *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Public Health Organization and Medical Law, Professor, Doctor of Medical Science.*

Дата поступления — 02.12.2012 г. Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

А.И. Завьялов **Первый заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Саратовского государственного медицинского университета — профессор Н.М. Какушкин (к 150-летию со дня рождения) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 341–344.**

Представлены биографические данные о профессоре Н.М. Какушкине, отражающие его научный и практический вклад в развитие отечественной медицинской науки и организацию кафедры акушерства и гинекологии в Императорском Николаевском университете (г. Саратов).

Ключевые слова: профессор Н.М. Какушкин, кафедра акушерства и гинекологии, биография.

Zavyalov A.I. **The first professor headed the department of obstetrics and gynecology of Saratov State Medical University — professor N.M. Kakushkin (to the 150th anniversary) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 341–344.**

The article presents the data concerned biography of professor N.M. Kakushkin. His scientific and practical contribution to the development of native medical science and organization of department of Obstetrics and Gynecology in Imperial Nicolas University (Saratov) have been outlined in the article.

Key words: professor N.M. Kakushkin, department of Obstetrics and Gynecology, biography.

Исполнилось 150 лет со дня рождения Николая Михайловича Какушкина, одного из видных ученых в области отечественной медицины, основателя кафедры акушерства и женских болезней с клиниками Императорского Николаевского университета (г. Саратов), внесшего значительный вклад в организацию и развитие акушерско-гинекологической помощи в России в конце XIX — начале XX столетия.

Н.М. Какушкин родился 26 марта в 1863 г. в Тамбове в зажиточной купеческой семье. После окончания Тамбовской классической мужской гимназии в 1882 г. он поступил на медицинский факультет Харьковского университета. Проучившись в Харькове два года, успешно сдал полулекарский экзамен при переходе со 2-го на 3-й курс и перевелся на медицинский факультет Императорского Московского университета. В стенах этого учебного заведения в те годы работала блестящая плеяда преподавателей: профессора Д.Н. Зёрнов, И.Ф. Клейн, В.Ф. Снегирев, Г.А. Захарьин, Н.Ф. Склифосовский, Ф.Ф. Эрисман, А.А. Остроумов, А.И. Поспелов и многие другие талантливые ученые, учиться у которых было величайшей честью. Таким именам мог позавидовать любой университет Европы. Уже с 4-го курса Н.М. Какушкин стал усиленно заниматься гинекологией, посещал лекции проф. В.Ф. Снегирева, усердно работал в амбулатории, всегда присутствовал на операциях профессора в Басманской больнице и курировал больных (помимо очереди) в его палате, выделенной из клиники проф. Г.А. Захарьина. Будучи студентом 5-го курса, Н.М. Какушкин написал большую статью компилятивно-литературного характера на тему: «Retroflexio uteri» (о неправильном положении матки) и представил ее В.Ф. Снегиреву, который статью одобрил и на основании ее зачел весь курс по гинекологии (вместо выпускного экзамена).

В мае 1887 г. Н.М. Какушкин окончил медицинский факультет Императорского Московского университета, имея возможность остаться ординатором при гинекологической клинике проф. В.Ф. Снегирева, но он по настоянию родителей занял место ординатора в Тамбовской губернской земской больнице, где проработал 5 с половиной лет, получив большой практический врачебный опыт.

Эта больница была одной из лучших провинциальных земских больниц того времени, во главе ее стоял известный в истории русской земской хирургии Э.Х. Икавитц, один из первых овариотомистов в России. Молодой врач работал почти во всех отделениях больницы, начиная с психиатрического и кончая отделением для неизлечимых больных. Наибольшее внимание он оказывал хирургической и акушерско-гинекологической службам. Параллельно с земской деятельностью Н.М. Какушкин работал санитарным врачом (нередко выезжал в села для борьбы с эпидемиями холеры и дифтерии) [1–3].

Кроме того, Н.М. Какушкин выступал как корреспондент и фельетонист газет «Саратовский дневник» и «Тамбовская неделя», стремясь отразить на страницах периодической печати «тогдашнюю тамбовскую жизнь, чем до некоторой степени вызывал

Ответственный автор — Завьялов Аркадий Иванович
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.
Тел.: (8452) 223813

Профессор Н.М. Какушкин

против себя недовольство со стороны отдельных тамбовских деятелей». Это и послужило одной из причин отъезда его из Тамбова [4].

В январе 1893 г. Николай Михайлович переезжает в Санкт-Петербург. Основной целью переезда, по его собственному выражению, является «научное усовершенствование». С трудоустройством в столичном городе ему помогли проф. Ф.Ф. Эрисман, давший хороший отзыв о нем доктору И.А. Дмитриеву, известному деятелю земской медицины, стоявшему тогда во главе земско-медицинской организации С.-Петербургской губернии, и его однокашник по гимназии доктор Н.К. Вяжлинский (педиатр), который рекомендовал его на штатное место в воспитательном доме. Одновременно Н.М. Какушкин был прикомандирован с научной целью Медицинским департаментом Министерства внутренних дел к Императорской военно-медицинской академии для усовершенствования. Устроиться в С.-Петербурге Николаю Михайловичу помогло и то обстоятельство, что он опубликовал несколько научных работ и сотрудничал в качестве референта и рецензента в таких петербургских и московских изданиях, как «Журнал акушерства и женских болезней» (редактор А.Я. Крассовский), «Медицинское обозрение» (В.П. Спримон), «Хирургический вестник» (Н.А. Вельяминов), «Хирургическая летопись» (Н.В. Склифосовский), «Больничная газета Боткина» (В.Н. Сиротинин).

В 1894 г. он был принят на должность врача Императорского клинического повивально-гинекологического института, директором которого являлся проф. Д.О. Отт. В этом учреждении культивировалась, окрепла и расцвела акушерско-гинекологическая школа, давшая воспитание не одному поколению специалистов.

По предложению Д.О. Отта с сентября 1901 г. Н.М. Какушкин становится ассистентом пропедевтической акушерско-гинекологической клиники (на 50 кроватей) Санкт-Петербургского женского медицинского института, где кафедру названной клиники возглавлял проф. Н.Г. Рачинский. Это высшее учебное заведение для Николая Михайловича стало богатой и содержательной школой клинического мастерства. Преподавательская же деятельность помогла развить лекторские способности, пригодившиеся ему в дальнейшей работе. В 1902 г. Н.М. Какушкин в стенах Военно-медицинской академии защитил диссертацию на степень доктора медицины на тему «О хирургических способах лечения фибромиом матки. Способы некоренные». Цензорами диссертационной работы и оппонентами были проф. Н.А. Вельяминов, Г.Е. Рейн и Д.О. Отт [5, 6].

Работа была разделена на 5 глав. В первой приведен исторический обзор методов лечения фибромиом; во второй рассматривалась операция расширения матки; в третьей — выскабливание матки; в четвертой — перевязывание питающих матку сосудов; в пятой — оскопление. Наибольшее значение автор придавал выскабливанию матки, перевязке сосудов и отрицательно относился к оскоплению. Метод расширения матки и перевязка сосудов были впервые разработаны Н.М. Какушкиным, а материалы опубликованы в научной медицинской литературе [7].

В последующие годы им была продолжена активная научная работа по экспериментально-клиническому и гистологическому направлениям. В 1908 г. Н.М. Какушкин получил звание приват-доцента Санкт-Петербургского женского медицинского института и стал вести для ее слушателей курс гинекологической пропедевтики и учение о биомеханизме родов. Кроме того, с 1906 по 1912 г. доктор медицины Н.М. Какушкин заведовал городским родильным приютом на 20 кроватей [8].

Весной 1912 г. Николай Михайлович подал докладную записку в качестве кандидата на замещение кафедры акушерства и женских болезней с клиниками Императорского Николаевского университета (г. Саратов). Одновременно на данную должность претендовали еще 11 человек, в том числе приват-доценты Императорского Московского университета А.А. Ануфриев, Н.З. Иванов, Н.Н. Савинов; приват-доцент Императоской военно-медицинской академии К.К. Скробанский и др. Письменный отзыв о Н.М. Какушкине давал профессор Императорского Николаевского университета В.А. Павлов. Он отметил: «Доктор Какушкин напечатал 46 научных трудов, не считая более мелких заметок, рецензий и т.п. в различных журналах. Все… труды имеют тысячу сто девяносто страниц». Выставив свою кандидатуру на замещение вакантной должности профессора кафедры акушерства и гинекологии в Императорском Николаевском университете, Н.М. Какушкин не получил тогда достаточного числа избирательных голосов, но тем не менее властью министра народного просвещения Л.А. Кассо был утвержден в должности экстраординарного профессора [9, 10].

На заседании Совета было изложено предложение г. попечителя Казанского учебного округа от 20 августа 1912 г. за № 18588 следующего содержания: «Высочайшим приказом по гражданскому ведомству от 11 сего августа за № 54, напечатанным в № 183 «Правительственного вестника» сего года, ассистент акушерской и гинекологической клиники и приват-до-

Коллектив кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета Саратовского университета, 1925 г.
В центре — проф. Н.М. Какушкин

цент Санкт-Петербургского женского медицинского института, статский советник Какушкин назначен с 1 июля сего года экстраординарным профессором Императорского Николаевского университета по кафедре акушерства и женских болезней с клиниками» [11].

В октябре 1912 г. Н.М. Какушкин прибыл в Саратов и сразу же принялся за дело. Вскоре он прочел вступительную лекцию «Гинекология как наука о женщинах». В короткое время ему предстояло решить массу организационных и хозяйственных вопросов по созданию и обустройству новой кафедры, оборудовать временные помещения клиники и в точно обозначенный учебным планом срок начать занятия со студентами 4-го курса.

Под гинекологическую клинику была отведена городская Медведевская гинекологическая лечебница (Армянская ул., 16), а под акушерскую — часть городского родильного дома на 20 кроватей. Гинекологическая клиника начала функционировать с 1 ноября 1912 г. в составе десяти стационарных кроватей и амбулатории.

Штат кафедры в 1912/13 учебном году состоял из профессора Н.М. Какушкина, ординатора Н.В. Маркова и одного служителя. Основным направлением научной работы кафедры стало изыскание и внедрение в практику современных методов диагностики и лечения женских болезней и экспериментальных исследований для их обоснования. Много внимания уделялось вопросам усовершенствования ведения нормальных и патологических родов. Хорошей школой для врачей и студентов были впервые организованные проф. Н.М. Какушкиным ежедневные утренние клинические конференции, создание на кафедре патолого-анатомического музея [12, 13].

Летом 1913 г. правлением университета Николай Михайлович был направлен в заграничную командировку для ознакомления с устройством и распределением клинических помещений 18 акушерско-гинекологических клиник в городах Западной Европы: Вене, Мюнхене, Цюрихе, Берне, Лозанне, Базеле, Фрейбурге, Гейдельберге, Галле, Лейпциге, Дрездене и Берлине. По возвращении из-за границы им был составлен подробный план нового здания клиники, великолепно выполненный художником, зодчим Саратовского университета Карлом Людвиговичем Мюфке, а затем утвержден Правительством России. «Если бы не война, — писал позже Н.М. Какушкин, — Саратовский университет имел бы теперь такое здание акушерско-гинекологической клиники, равного которому нет ни в одном из русских университетов». К сожалению, Первая мировая и Гражданская войны и в особенности революция не позволили осуществиться этому проекту [14].

В 1914 г. проф. Н.М. Какушкин принимал активное участие в работе Всероссийского съезда по борьбе с раковыми заболеваниями, состоявшемся в Петрограде. Кроме того, в этом же году он являлся делегатом съезда по развитию и улучшению отечественных лечебных мест.

16 декабря 1914 г. Н.М. Какушкин был утвержден ординарным профессором кафедры акушерства и женских болезней с клиниками Императорского Николаевского университета. Штат кафедры с клиниками в 1915 г. увеличился за счет двух ординаторов: В.Г. Варгасовой-Машурьян, Л. П. фон Мазенкамф — и пяти врачей-экстернов.

Находясь постоянно на страже женских интересов, являясь горячим защитником правового положения их в сферах материнства, просвещения и общественной службы, Николай Михайлович был одним из самых деятельных поборников высшего женского образования. В 1915 г. он принимал активное участие в организации Высших женских курсов при Саратовском санитарном обществе, позже переименованных во 2-е отделение медицинского факультета Саратовского университета. После избрания в 1917 г. директором курсов он сумел в кратчайшие сроки развернуть их до полного университетского состава, т.е. в четыре факультета.

В 1919 г. в состав кафедры акушерства и женских болезней с клиниками медицинского факультета Саратовского университета влилась аналогичная кафедра Высших женских медицинских курсов, руководимая до той поры профессором В.А. Петровым. Еще через 6 лет, в 1925 г., произошло объединение факультетской кафедры с госпитальной. Последняя состояла из двух структурных единиц — акушерской клиники, возглав-

ляемой профессором В.А. Петровым, и гинекологической, которой заведовал профессор С. И. Кузьмин [8].

Научные интересы профессора Н.М. Какушкина всегда были разносторонни и широки. Им было опубликовано около 160 работ по акушерству и гинекологии, посвященных вопросам морфологии, клиники и профилактики женских болезней, злокачественных новообразований, оперативной техники, обезболивания родов и др.

Он предложил несколько оригинальных хирургических методов внутрибрюшинного вскрытия матки при влагалищном кесаревом сечении, метропластику при двойной матке; указал на значение субфебрилитета при распознавании послеродовых инфекций. Ряд работ посвящен социальной гинекологии [15]. Под руководством профессора Н.М. Какушкина в Саратове были выполнены 2 докторские и 3 кандидатские диссертации. Из клиники вышло 4 тома трудов под заглавием «Сообщения из акушерско-гинекологической клиники проф. Н.М. Какушкина». В 1925 г. для практических врачей под редакцией Николая Михайловича был издан «Краткий справочник по гинекологии и акушерству», а для студентов ряд учебно-педагогических пособий.

К 1930 г. в клинике было собрано более 1600 препаратов, в библиотеке насчитывалось 485 томов книг и 34 названия периодических изданий. Кроме того, при клинике были организованы периодические научные совещания, из которых в 1920 г. создалось гинекологическое общество при Саратовском университете. В 1927 г. Николай Михайлович был избран членом Московского общества акушеров и гинекологов [7, 16].

В 1930 г. в коллективе кафедры возникла конфликтная ситуация, в которую был вовлечен проф. Н.М. Какушкин и дискредитирован в глазах персонала клиники, студентов и больных. В результате всех этих событий Н.М. Какушкин 1 сентября этого же года был освобожден от занимаемой должности. К этому времени ему исполнилось 67 лет, и увольнение его со службы в университете было отнесено в рубрику «по предельному возрасту». В этом же году он переезжает в Харьков и до 1941 г. руководит гинекологической клиникой Украинского центрального рентгенорадиоонкологического института. В годы Великой Отечественной войны Н.М. Какушкин трагически погиб в Харькове (в 1942 г. был казнен немецко-фашистскими оккупантами за отказ сотрудничать с ними) [17].

Основатель кафедры акушерства и женских болезней Императорского Николаевского университета Николай Михайлович Какушкин навсегда вошел в историю отечественной медицины первой половины XX столетия как видный ученый и педагог, человек большого организаторского таланта и неиссякаемой энергии, создатель общества акушеров и гинекологов в Саратове. Его жизненный и творческий путь — достойный пример беззаветного служения своему народу и избранной профессии.

Библиографический список

1. Архив СГМУ. Личное дело Н.М. Какушкина. Ф. 844. Св. 39. Ед. хр. 1160.

2. Быков С. Г. Профессор Николай Михайлович Какушкин: к 40-летию научной и врачебно-общественной деятельности (1887–1927 гг.) // Саратовский вестник здравоохранения. 1927. № 5. С. 73–76.

3. ГАСО. Фонд Р-332. Оп.1. Д. 95.

4. Профессора и доктора наук Саратовской области, 1909–1999: библиограф. справ.: в 8 т. Т. 1: 1909–1917. Саратов: Изд-во Сарат. ун-та, 2000. С. 73–79.

5. Нуштаев И.А. Николай Михайлович Какушкин — первый профессор акушер-гинеколог в Саратове // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 2000. № 1. С. 126–128.

6. Парсамов В.С. Профессор Николай Михайлович Какушкин // Гинекология и акушерство. 1927. № 4. С. 297.

7. Нуштаев И.А. Саратовские ученые-медики: истор.-биограф. очерки. Саратов: Изд-во СГМУ, 2003. С. 26–31.

8. Саратовский государственный медицинский университет: история и современность / под общ. ред. проф. П.В. Глыбочко. Саратов: Изд-во СГМУ, 2003. С. 12–22.

9. Протокол № 9 Совета Императорского Николаевского университета от 24 апреля 1912 г. // [Архив СГМУ].

10. Отзыв профессора В.А. Павлова о приват-доценте Женского медицинского института Н.М. Какушкине // Приложение № 2 к протоколу заседания № 9 Совета Императорского Николаевского университета от 24 апреля 1912 г.

11. Протокол экстренного заседания № 19 Совета Императорского Николаевского университета от 6 сентября 1912 г. // [Архив СГМУ].

12. Известия Императорского Николаевского университета. 1913. Т. IV, вып. 2. С. 52–55.

13. Известия Императорского Николаевского университета. 1913. Т. IV, вып. 4. С. 292.

14. Какушкин Н.М. Некоторые черты из моей прошлой жизни // Клин. журн. Сарат. ун-та, 1927. Т. 4, № 3/4. С. 1.

15. Какушкин Николай Михайлович // БМЭ. Изд. 3-е. М., 1978. Т. 10. С. 75–76.

16. Николай Михайлович Какушкин (1863-1942) // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья (выпуск тематический: Знаменательные и юбилейные даты истории медицины 2013 г.). М., 2012. С. 89.

17. Профессора и заведующие кафедрами Саратовского государственного медицинского университета 1909–2009 гг. Саратов: Изд-во СГМУ, 2008. С. 145–147.

Translit

1. Arhiv SGMU. Lichnoe delo N.M. Kakushkina. F. 844. Sv. 39. Ed. hr. 1160.

2. Bykov S. G. Professor Nikolaj Mihajlovich Kakushkin: k 40-letiju nauchnoj i vrachebno-obshhestvennoj dejatel»nosti (1887–1927 gg.) // Saratovskij vestnik zdravoohranenija. 1927. № 5. S. 73–76.

3. GASO. Fond R-332. Op.1. D. 95.

4. Professora i doktora nauk Saratovskoj oblasti, 1909–1999: bibliograf. sprav.: v 8 t. T. 1: 1909–1917. Saratov: Izd-vo Sarat. un-ta, 2000. S. 73–79.

5. Nushtaev I.A. Nikolaj Mihajlovich Kakushkin — pervyj professor akusher-ginekolog v Saratove // Vestnik Rossijskoj associacii akusherov-ginekologov. 2000. № 1. S. 126–128.

6. Parsamov V.S. Professor Nikolaj Mihajlovich Kakushkin // Ginekologija i akusherstvo. 1927. № 4. S. 297.

7. Nushtaev I.A. Saratovskie uchenye-mediki: istor.-biograf. ocherki. Saratov: Izd-vo SGMU, 2003. S. 26–31.

8. Saratovskij gosudarstvennyj medicinskij universitet: istorija i sovremennost» / pod obshh. red. prof. P. V. Glybochko. Saratov: Izd-vo SGMU, 2003. S. 12–22.

9. Protokol № 9 Soveta Imperatorskogo Nikolaevskogo universiteta ot 24 aprelja 1912 g. // [Arhiv SGMU].

10. Otzyv professora V.A. Pavlova o privat-docente Zhenskogo medicinskogo instituta N.M. Kakushkine // Prilozhenie № 2 k protokolu zasedanija № 9 Soveta Imperatorskogo Nikolaevskogo universiteta ot 24 aprelja 1912 g.

11. Protokol jekstrennogo zasedanija № 19 Soveta Imperatorskogo Nikolaevskogo universiteta ot 6 sentjabrja 1912 g. // [Arhiv SGMU].

12. Izvestija Imperatorskogo Nikolaevskogo universiteta. 1913. T. IV, vyp. 2. S. 52–55.

13. Izvestija Imperatorskogo Nikolaevskogo universiteta. 1913. T. IV, vyp. 4. S. 292.

14. Kakushkin N.M. Nekotorye cherty iz moej proshloj zhizni // Klin. zhurn. Sarat. un-ta, 1927. T. 4, № 3/4. S. 1.

15. Kakushkin Nikolaj Mihajlovich // BMJe. Izd. 3-e. M., 1978. T. 10. S. 75–76.

16. Nikolaj Mihajlovich Kakushkin (1863-1942) // Bjulleten» Nacional»nogo nauchno-issledovatel»skogo instituta obshhestvennogo zdorov»ja (vypusk tematicheskij: Znamenatel»nye i jubilejnye daty istorii mediciny 2013 g.). M., 2012. S. 89.

17. Professora i zavedujushhie kafedrami Saratovskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta 1909–2009 gg. Saratov: Izd-vo SGMU, 2008. S. 145–147.

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В «САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ»

1. Общая информация

В Саратовском научно-медицинском журнале публикуются статьи, посвященные различным проблемам теоретической и практической медицины, вопросам организации здравоохранения и его истории. Рукописи могут быть представлены в следующих форматах: оригинальная статья, обзор, краткое сообщение, письмо в редакцию, авторское мнение и передовая статья (обычно по приглашению редакции). Авторам необходимо указать принадлежность рукописи разделу медицины (например, кардиология, хирургия, травматология и др.). Рукописи обычно оцениваются тремя независимыми рецензентами, после чего редакционной коллегией принимается решение о возможности публикации представленной рукописи.

Представляемый материал должен быть **оригинальным, ранее неопубликованным.** Общий объем **оригинальной статьи** и обзоров (включая список литературы, резюме, таблицы и подписи к рисункам) не должен превышать **40 тысяч знаков.** Общий объем писем в редакцию, **кратких сообщений,** авторских мнений не должен превышать **10 тысяч знаков.**

В зависимости от типа рукописи **ограничивается объем иллюстративного материала**; в частности, оригинальные статьи, обзоры и лекции могут иллюстрироваться не более чем тремя рисунками и тремя таблицами, объем иллюстративного материала для краткого сообщения ограничен или одной таблицей, или одним рисунком. Авторские мнения и письма в редакцию публикуются без иллюстративных материалов. Рукописи, имеющие нестандартную структуру, могут быть представлены для рассмотрения после предварительного согласования с редакцией журнала (см. п. 2).

Работы должны быть оформлены в соответствии с нижеуказанными требованиями. Рукописи, не оформленные в соответствии с требованиями журнала, а также опубликованные в других изданиях, к рассмотрению не принимаются.

Авторы несут полную ответственность за содержание представляемых в редакцию материалов, в том числе информации, нарушающей нормы международного, авторского, патентного или иных видов прав каких-либо физических или юридических лиц. Представление авторами рукописи в редакцию «Саратовского научно-медицинского журнала» является подтверждением гарантированного отсутствия в ней указанных выше нарушений. В случае возникновения претензий третьих лиц к опубликованным в журнале авторским материалам все споры решаются в установленном законодательством порядке между авторами и стороной обвинения, при этом изъятия редакцией данного материала из опубликованного печатного тиража не производится, изъятие же его из электронной версии журнала возможно при условии полной компенсации морального и материального ущерба, нанесенного редакции авторами.

Редакция оставляет за собой право редактирования статей и изменения стиля изложения, не оказывающих влияния на содержание. Кроме того, редакция оставляет за собой право отклонять рукописи, не соответствующие уровню журнала, возвращать рукописи на переработку и/или сокращение объема текста. Редакция может потребовать от автора представления исходных данных, с использованием которых были получены описываемые в статье результаты, для оценки рецензентом степени соответствия исходных данных и содержания статьи.

При представлении рукописи в редакцию журнала автор передает исключительные имущественные права на использование рукописи и всех относящихся к ней сопроводительных материалов, в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет, на перевод рукописи на иностранные языки и т.д. Указанные права автор передает редакции журнала без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без ограничения.

К публикации в одном номере издания принимается не более одной статьи одного первого автора. В «Саратовском научно-медицинском журнале» бесплатно публикуются рукописи, получившие высокую оценку независимых рецензентов и редакционной коллегии журнала, авторские мнения, письма в редакцию и статьи аспирантов (при условии отсутствия соавторов), содержащие результаты их диссертационных исследований. В других случаях редакция имеет право принять решение о публикации статьи с частичной или полной компенсацией авторским коллективом расходов редакции по процедуре рассмотрения и подготовки рукописей к печати, счет высылается авторам после принятия рукописи к публикации.

2. Порядок представления рукописи в журнал

Процедура подачи рукописи в редакцию состоит из двух этапов:

1) **представление рукописи** в редакцию для рассмотрения возможности ее публикации **через on-line портал**, размещенный на официальном сайте «Саратовского научно-медицинского журнала» **www.ssmj.ru**, вместе со сканированными копиями всей сопроводительной документации, в частности направления, сопроводительного письма и авторского договора (см. правила далее в тексте);

2) **представление** в печатном виде (по почте или лично) **сопроводительной документации** к представленной ранее статье, после принятия решения о ее публикации редакционной коллегией.

В печатном (оригинальном) виде в редакцию необходимо представить:

1) **один экземпляр** первой страницы рукописи, визированный руководителем учреждения или подразделения и заверенный печатью учреждения;

2) **электронную копию рукописи** на CD-RW-носителе;

3) **направление** учреждения в редакцию журнала;

4) **сопроводительное письмо**, подписанное всеми авторами;

5) **авторский договор**, подписанный автором (на каждого автора). Внимание: фамилии, имена и отчества всех авторов обязательно указывать в авторском договоре полностью! Подписи авторов обязательно должны быть заверены в отделе кадров организации-работодателя.

Сопроводительное письмо к статье должно содержать:

1) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и что все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;

2) имя, адрес и телефонный номер автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;

3) сведения о статье: тип рукописи (оригинальная статья, обзор и др.); количество печатных знаков с пробелами, включая список литературы, резюме, таблицы и подписи к рисункам, с указанием детализации по количеству печатных знаков в следующих разделах: текст статьи, резюме (рус.), резюме (англ.); количество ссылок в библиографическом списке литературы; количество таблиц; количество рисунков;

4) конфликт интересов. Необходимо указать источники финансирования создания рукописи и предшествующего ей исследования: организации-работодатели, спонсоры, коммерческая заинтересованность в рукописи тех или иных юридических и/или физических лиц, объекты патентного или других видов прав (кроме авторского);

5) фамилии, имена и отчества всех авторов статьи п о л н о с т ь ю .

Все присылаемые документы должны находиться в конверте из плотного материала (бумаги). Образцы вышеуказанных документов представлены на сайте журнала в разделе «Авторам».

Рукописи, имеющие нестандартную структуру, которая не соответствует предъявляемым в журнале требованиям, могут быть представлены для рассмотрения по электронной почте (E-mail: ssmj@list.ru) после предварительного согласования с редакцией. Для получения разрешения редакции на подачу такой рукописи необходимо предварительно представить в редакцию мотивированное ходатайство с указанием причин невозможности выполнения основных требований к рукописям, установленным в «Саратовском научно-медицинском журнале».

3. Требования к представляемым рукописям

Соблюдение данных требований позволит авторам правильно подготовить рукопись к представлению в редакцию через on-line портал на сайте журнала. Макеты оформления рукописи при подготовке ее к представлению в редакцию представлены на сайте журнала в разделе «Авторам».

3.1. Технические требования к тексту рукописи

Принимаются статьи, написанные на русском (с наличием перевода некоторых разделов на английский язык; см. правила далее по тексту) или английском языках. При подаче статьи, написанной полностью на английском языке, предоставление русского перевода названия статьи, ФИО авторов, резюме не является обязательным требованием.

Текст статьи должен быть напечатан в программе Microsoft Office Word (файлы RTF и DOC). Шрифт Times New Roman, кегль 12 pt., черного цвета, выравнивание по ширине. Интервалы между абзацами отсутствуют. Первая строка – отступ на 6 мм. Шрифт для подписей к рисункам и текста таблиц должен быть Times New Roman, кегль не менее 10 pt. Обозначениям единиц измерения различных величин, сокращениям типа “г.” (год) должен предшествовать знак неразрывного пробела (см. «Вставка–Символы»), отмечающий наложение запрета на отрыв их при верстке от определяемого ими числа или слова. То же самое относится к набору инициалов и фамилий. При использовании в тексте кавычек применяются так называемые типографские кавычки (« »). Тире обозначается символом “ – “ (тире); дефис “-”.

На 1-й странице указываются УДК, заявляемый тип статьи (оригинальная статья, обзор и др.), название статьи, инициалы и фамилии всех авторов с указанием полного официального названия учреждения места работы и его подразделения, должности, ученых званий и степени (если есть), отдельно приводится полная контактная информация об ответственном авторе (фамилия, имя и отчество контактного автора указываются полностью!). Название статьи, ФИО авторов и информация о них (место работы, должность, ученое звание, ученая степень) представляются на двух языках – русском и английском.

Формат ввода данных об авторах: инициалы и фамилия автора, полное официальное наименование организации места работы, подразделение, должность, ученое звание, ученая степень (указываются все применимые позиции через запятую). Данные о каждом авторе (кроме последнего) должны оканчиваться обязательно точкой с запятой.

3.2. Подготовка текста рукописи

Статьи о результатах исследования (оригинальные статьи и краткие сообщения) должны содержать последовательно следующие разделы: «Резюме» (на русском и английском языках), «Введение», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение», «Конфликт интересов», «Библиографический список». Статьи другого типа (обзоры, лекции, клинические случаи, авторские мнения, письма в редакцию) могут оформляться иначе.

3.2.1. Название рукописи

Название должно отражать основную цель статьи. Для большинства случаев длина текста названия ограничена 150 знаками с пробелами. Необходимость увеличения количества знаков в названии рукописи согласовывается в последующем с редакцией.

3.2.2. Резюме

Резюме (на русском и английском языках) должно обеспечить понимание главных положений статьи. Для статей о результатах исследования резюме обязательно должно содержать следующие разделы: «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение». Объем резюме на русском языке не должен превышать 1500 знаков с пробелами. Перед основным текстом резюме необходимо повторно указать авторов и название статьи (в счет количества знаков не входит). В конце резюме необходимо указать не более пяти ключевых слов. Желательно использовать общепринятые термины ключевых слов, отраженные в контролируемых медицинских словарях (например, http://www.medlinks.ru/dictionaries.php).

3.2.3. Введение

В конце раздела необходимо сформулировать основную цель работы (для статей о результатах исследования).

3.2.4. Материал и методы

В достаточном объеме должна быть представлена информация об организации исследования, объекте исследования, исследуемой выборке, критериях включения/исключения, методах исследования и обработки полученных данных. Обязательно указывать критерии распределения объектов исследования по группам. Необходимо подробно описать использованную аппаратуру и диагностическую технику с указанием ее основной технической характеристики, названия наборов для гормонального и биохимического исследований, с указанием нормальных значений для отдельных показателей. При использовании общепринятых методов исследования необходимо привести соответствующие литературные ссылки; указать точ-

ные международные названия всех использованных лекарств и химических веществ, дозы и способы применения (пути введения). Если в статье содержится описание экспериментов на животных и/или пациентах, следует указать, соответствовала ли их процедура стандартам Этического комитета или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотру в 1983 г. Авторы, представляющие обзоры литературы, должны включить в них раздел, в котором описываются методы, используемые для нахождения, отбора, получения информации и синтеза данных. Эти методы также должны быть приведены в резюме. Описывайте статистические методы настолько детально, чтобы грамотный читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные Вами результаты. По возможности, подвергайте полученные данные количественной оценке и представляйте их с соответствующими показателями ошибок измерения и неопределенности (такими, как доверительные интервалы).

3.2.5. Результаты

В данном разделе констатируются полученные результаты, подкрепляемые наглядным иллюстративным материалом (таблицы, рисунки). Не повторяйте в тексте все данные из таблиц или рисунков; выделяйте или суммируйте только важные наблюдения. Не допускается выражение авторского мнения и интерпретация полученных результатов. Не допускаются ссылки на работы других авторских коллективов.

3.2.6. Обсуждение

Данный раздел не должен содержать обсуждений, которые не касаются данных, приведенных в разделе «Результаты». Допускаются ссылки на работы других авторских коллективов. Выделяйте новые и важные аспекты исследования, а также выводы, которые из них следуют. Не повторяйте в деталях данные или другой материал, уже приведенный в разделах «Введение» или «Результаты». Обсудите в этом разделе возможность применения полученных результатов, в том числе и в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Сравните Ваши наблюдения с другими исследованиями в данной области. Свяжите сделанные заключения с целями исследования, но избегайте «неквалифицированных», необоснованных заявлений и выводов, не подтвержденных полностью фактами. В частности, авторам не следует делать никаких заявлений, касающихся экономической выгоды и стоимости, если в рукописи не представлены соответствующие экономические данные и анализы. Избегайте претендовать на приоритет и ссылаться на работу, которая еще не закончена. Формулируйте новые гипотезы, когда это оправданно, но четко обозначьте, что это только гипотезы. В этот раздел могут быть также включены обоснованные рекомендации.

3.2.7. Заключение / Выводы

Данный раздел может быть написан или в виде общего заключения, или в виде конкретизированных выводов в зависимости от специфики статьи.

3.2.8. Конфликт интересов

В данном разделе необходимо указать любые финансовые взаимоотношения, которые относятся к факту представления статьи в журнал. Официальные источники финансирования должны быть указаны в заголовке статьи в виде организаций-работодателей в отношении авторов рукописи. В тексте необходимо указать тип официального финансирования организациями-работодателями (НИР и др.), спонсорскую поддержку (гранты различных фондов, коммерческие спонсоры), коммерческую заинтересованность отдельных физических и/или юридических лиц в результатах работы, наличие в рукописи описаний объектов патентного или любого другого вида прав (кроме авторского).

3.2.9. Библиографический список

Для оригинальных статей список литературы рекомендуется ограничивать 10 источниками. При подготовке обзорных статей рекомендуется ограничивать библиографический список 50 источниками. Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Обозначайте ссылки в тексте, таблицах и подписях к рисункам арабскими цифрами в скобках. Ссылки, относящиеся только к таблицам или подписям к рисункам, должны быть пронумерованы в соответствии с первым упоминанием в тексте определенной таблицы или рисунка. Ссылки должны быть сверены авторами с оригинальными документами. При составлении библиографического списка необходимо руководствоваться требованиями ГОСТ Р 7.0.5-2008.

3.2.10. Графический материал

Объем графического материала – минимально необходимый. Если рисунки были опубликованы ранее, необходимо указать оригинальный источник и представить письменное разрешение на их воспроизведение от держателя права на публикацию. Разрешение требуется независимо от авторства или издателя, за исключением документов, не охраняющихся авторским правом.

Рисунки и схемы в электронном виде представить с расширением JPEG , GIF, или PNG (разрешение 300 dpi). Рисунки можно представлять в различных цветовых вариантах: черно-белый, оттенки серого, цветные. Цветные рисунки будут представлены в цветном исполнении только в электронной версии журнала, в печатной версии журнала они будут публиковаться в оттенках серого. Микрофотографии должны иметь метки внутреннего масштаба. Символы, стрелки или буквы, используемые на микрофотографиях, должны быть контрастными по сравнению с фоном. Если используются фотографии людей, то эти люди либо не должны быть узнаваемыми, либо к таким фото должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию. Изменение формата рисунков (высокое разрешение и т.д.) предварительно согласуется с редакцией. Редакция оставляет за собой право отказать в размещении в тексте статьи рисунков нестандартного качества.

Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте. Подготавливаются подрисуночные подписи в порядке нумерации рисунков.

В названии файла с рисунком необходимо указать фамилию первого автора и порядковый номер рисунка в тексте, например «Иванов_рис1.GIF».

3.2.11. Таблицы

Все таблицы необходимо подготовить в **отдельном** RTF-файле. В названии файла необходимо указать фамилию первого автора и слово «таблицы», например «Иванов_таблицы.RTF».

Таблицы должны иметь заголовок и четко обозначенные графы, удобные для чтения. Шрифт для текста таблиц должен быть Times New Roman, кегль не менее 10pt. Каждая таблица печатается через 1 интервал. Фототаблицы не принимаются.

Нумеруйте таблицы последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Дайте краткое название каждой из них. Каждый столбец в таблице должен иметь короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Укажите, какие статистические меры использовались для

представления вариабельности данных, например стандартное отклонение или ошибка средней. Убедитесь, что каждая таблица упомянута в тексте.

3.2.12. Единицы измерения и сокращения

Измерения приводятся по системе СИ и шкале Цельсия. Сокращения отдельных слов, терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Все вводимые сокращения расшифровываются полностью при первом указании в тексте статьи с последующим указанием сокращения в скобках. Не следует использовать аббревиатуры в названии статьи и в резюме.

4. Руководство по техническим особенностям подачи рукописей в редакцию журнала

Для подачи статьи в редакцию ответственному автору необходимо пройти процедуру регистрации (если, конечно, автор не был зарегистрирован ранее) на официальном сайте «Саратовского научно-медицинского журнала» - **www.ssmj.ru**. Все зарегистрированные пользователи сайта получают права доступа к порталу on-line представления рукописей в редакцию.

С подробным руководством для пользователей по работе с порталом on-line представления рукописей Вы можете ознакомиться на официальном сайте журнала в разделе «Авторам».

Электронная версия журнала — на сайте ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России»: **www.ssmj.ru**.

Контактная информация:

Адрес: г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112, СГМУ, редакция «Саратовского научно-медицинского журнала».

Тел. (8452) 66-97-32

E-mail: ssmj@list.ru

Киселев Антон Робертович — заведующий отделом по выпуску журнала, доктор медицинских наук.

Фомкина Ольга Александровна — ответственный секретарь, кандидат медицинских наук.