

Учредители:

Кубанский
государственный
медицинский
университет,
Министерство
здравоохранения
Краснодарского края,
Министерство
здравоохранения
Республики Адыгея

Редакционная коллегия:

главный редактор
д-р. мед. наук, проф.
В. М. Покровский

Члены редколлегии:

д-р. мед. наук
С. Н. Алексеенко,
д-р. мед. наук, проф.
А. Н. Курзанов,
д-р. мед. наук, проф.
И. И. Куценко,
д-р. мед. наук, проф.,
член-кор. РАН
В. А. Порханов,
д-р. мед. наук, проф.
А. Н. Редько,
д-р. мед. наук, проф.,
акад. АН Грузии
Р. И. Сепиашвили,
д-р. мед. наук, проф.
В. В. Скибицкий

Редакционный совет:

д-р. мед. наук, проф.
В. М. Бенсман (Краснодар),
д-р. мед. наук, проф.,
член-кор. РАН
А. Т. Быков (Сочи),
д-р. мед. наук, проф.
И. М. Быков (Краснодар),
д-р. мед. наук, проф.,
член-кор. РАН
П. А. Галенко-Ярошевский
(Краснодар),
д-р. мед. наук, проф.
П. Р. Маккиарини
(Стокгольм, Швеция),
д-р. биол. наук, проф.,
акад. РАН
А. Д. Ноздрачев (СПб),
д-р. мед. наук, проф.,
акад. РАН
А. Ф. Черноусов (Москва)

Зав. редакцией

канд. биол. наук
С. В. Полищук

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК '2015

№ 3
(152)

Журнал издается с 1920 г. Воссоздан в 1993 г.

СОДЕРЖАНИЕ

Блаженко А. Н., Дубров В. Э., Муханов М. Л., Лысых Е. Г.,
Зобенко В. Я., Блаженко А. А.

«Взаимосвязь изменений лабораторных показателей
гомеостаза и уровня летальности у пациентов старших
возрастных групп с политравмой при доминирующем
повреждении опорно-двигательного аппарата 7

Бубенчикова В. Н., Кондратова Ю. А., Четверикова Н. В.

Исследование отхаркивающей активности фитопрепаратов
дикорастущих и культивируемых видов рода *Salvia* L 13

Быков М. И.

Изучение особенностей состояния прооксидантно-
антиоксидантного баланса у пациентов с обструкцией
желчевыводящих путей 16

Герасименко С. М., Полунина О. С., Севостьянова И. В.,
Воронина Л. П.

Клинико-диагностические особенности аортального стеноза 23

Дзускаева З. О., Еналдиева Р. В., Амбалова С. А.,
Антониади И. В., Айдарова В. А.

Особенности синтеза оксида азота у больных бронхиальной
астмой и хронической обструктивной болезнью легких 27

Доменюк Д. А., Ведешина Э. Г., Дмитриенко С. В.

Анатомо-топографическое обоснование методик
построения и исследования зубочелюстных дуг 31

Доменюк Д. А., Орфанова Ж. С., Ведешина Э. Г.

Сравнительная оценка регионарной гемодинамики тканей
пародонта у пациентов с физиологическим прикусом
и зубочелюстными аномалиями 37

Дурлештер В. М., Дидигов М. Т., Бабенко Е. С., Соколенко С. В.

Функциональное состояние кардии у больных с декомпенсированным рубцово-язвенным стенозом двенадцатиперстной кишки	46
---	----

Еселевич Р. В., Липин А. Н., Рухляда Н. В., Соловьев И. А.

Иммунотропная терапия в составе комплексного лечения больных с синдромом диабетической стопы	49
--	----

Жулев Е. Н., Тиунова Н. В., Лукиных Л. М.

Коррекция психоэмоционального состояния больных стомалгией	55
--	----

Косенко Н. А., Красильников Г. Т., Косенко В. Г., Агеев М. И.

Истоки психиатрической стигматизации и ее перспективы.....	58
--	----

Косенко Н. А., Красильников Г. Т., Косенко В. Г., Агеев М. И.

Многозначность симптома в психотерапии	61
--	----

Луцкий И. С.

Влияние хронического психоэмоционального стресса на формирование эндотелиальной дисфункции, процессы ремоделирования сосудов и снижение мозгового кровотока	65
---	----

Майсурадзе Л. В., Магаева Ф. Ю.

Эффективность эхографии и доплерометрии в диагностике плацентарной недостаточности у беременных с бактериальным вагинозом.....	72
--	----

Макаров Н. В.

Обоснование эффективности транслокационной проктопластики в лечении хронических парапроктитов	77
---	----

Михальчук Е. А.

Влияние сопутствующей патологии на регуляторно-адаптивный статус больных со стенокардией третьего функционального класса	79
--	----

Покровский В. М., Усатиков С. В., Шкиря Т. В., Полищук Л. В.

Статистическое прогнозирование максимальной границы диапазона кардиореспираторной синхронизации	83
---	----

Прибежищая Г. Н., Ковалевская Э. Г.

Нормативно-правовые аспекты осуществления государственного контроля обращения медицинских изделий на примере деятельности территориального органа Росздравнадзора по Краснодарскому краю	87
--	----

Садретдинов Р. А., Полунин А. А., Асфандияров Ф. Р., Воронина Л. П.

Анализ показателей спермограммы у бесплодных мужчин астраханского региона.....	94
--	----

Слохова Н. К., Тотров И. Н.

Патология костной ткани при заболеваниях желудочно-кишечного тракта.....	97
--	----

Соколовский Н. В., Брин В. Б., Козырев К. М., Кабисов О. Т.

Сравнительная оценка двух моделей экспериментального кардиопатического амилоидоза 101

Уваров И. Б., Казанцева М. В., Потемин С. Н., Василенко И. Н., Каушанский В. Б.

Радикальное хирургическое лечение и интраоперационная лучевая терапия
фотонной радиохирургической системой при раке прямой кишки: ретроспективный
анализ 68 случаев..... 105

Фомкина О. А., Николенко В. Н.

Морфология, геометрия и деформационно-прочностные свойства мозжечковых артерий 111

Хлевная Н. В., Иванова Н. В., Воробченко Т. А., Северина А. П.

Особенности анемического синдрома у пожилых..... 115

Хлопонин П. А., Стебляк А. Н., Церковная А. А.

Динамика морфологических изменений цилиарного тела после щадящей циклодеструкции
в ранние сроки эксперимента 117

Цивьян Б. Л.

Оценка перспектив применения методик восстановительного
и санаторно-курортного лечения в гинекологии..... 123

Чайсова С. В., Гуревич К. Г., Бондарева Г. П., Арутюнова Е. Э., Малышев И. Ю.

Степень ингибирования стимулированной сульфатом бария люминолзависимой
хемилюминесценции крови под воздействием нестероидных противовоспалительных препаратов,
тартразина в зависимости от давности возникновения непереносимости данных соединений..... 128

Черникова И. В., Гончарова З. А., Хаджиева Х. И., Рабаданова Е. А.

Клинические предикторы болезни Паркинсона..... 134

**Якушев В. И., Гуреев В. В., Покровский М. В., Корокин М. В., Гудырев О. С.,
Покровская Т. Г., Бесхмельницына Е. А., Литвинова А. С., Елагин В. В.**

Эндотелиопротективная и кардиопротективная активность селективного
ингибитора аргиназы ii в эксперименте 139

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

**Балязин-Парфенов И. В., Росторгуев Э. Е., Тодоров С. С., Кавицкий С. Э.,
Атмачиди Д. П., Федосов Е. А., Красноченко И. А.**

Метастаз рака легкого в намет мозжечка, симулирующий менингиому 143

Ростовцева О. Н., Малыгина Л. С., Мисербулатова Т. А., Колоян С. В.

Субклиническое течение циклической болезни Иценко-Кушинга (клинический случай)..... 146

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Галенко-Ярошевский П. А., Уваров А. В., Богус С. К., Суздаев К. Ф.

Влияние производного Индола SS-68 на гладкомышечные клетки
изолированной трахеи морских свинок..... 150

CONTENTS

Founders:

**Kuban State
Medical University,
The Ministry of Health
of the Krasnodar Region,
Ministry of Health
of the Republic of Adygeya**

Editorial Board:

**Chief Editor
MD, Prof.
Vladimir M. Pokrovskii**

Associate Editors:

**MD, S. N. Alekseenko,
MD, Prof. A. N. Kurzanov,
MD, Prof. I. I. Kutsenko,
MD, Prof., Corresponding
Member RAS
V. A. Porhanov,
MD, Prof. A. N. Redko,
MD, Prof.,
Academician AS Georgia
R. I. Sepiashvili,
MD, Prof. V. V. Skibitsky**

Editorial committee:

**MD, Prof. V. M. Bensman
(Krasnodar),
MD, Prof., Corresponding
Member RAS
A. T. Bykov (Sochi),
MD, Prof. I. M. Bykov
(Krasnodar),
MD, Prof., Corresponding
Member RAS
P. A. Galenko-Jaroshevsky
(Krasnodar),
MD, Prof. P. R. Makkiarini
(Stockholm, Sweden),
Dr. Sci. Biol., Prof.,
Academician RAS
A. D. Nozdrachyov (SPb),
MD, Prof., Academician RAS
A. F. Chernousov (Moscow)**

Managing Editor:

**Cand. of Biol. Sci.
S. V. Polischuk**

**Blazhenko A. N., Dubrov V. E., Mukhanov M. L., Lysyh E. G.,
Zobenko V. Y., Blazhenko A. A.**

The interrelation of changes in laboratory parameters
of homeostasis and mortality in elder age groups patients with
polytrauma and the dominant injuries of the musculoskeletal
system7

Bubenchikova V. N., Kondratova Y. A., Chetverikova N. V.

The expectorant activity research of phytopreparations of the wild and
cultivated species of the *Salvia L. Genus*16

Bykov M. I.

Study special state of prooxidant-antioxidant balance in patients with
obstruction of the bile ducts13

Gerasimenko S. M., Polunina O. S., Sevostyanova I. V., Voronina L. P.

Clinical and diagnostic features of aortic stenosis23

**Dzuskaeva Z. O., Yenaldieva R. V., Ambalova S. A.,
Antoniadi I. V., Aydarova V. A.**

Features of the synthesis of nitric oxide in patients with bronchial
asthma and chronic obstructive pulmonary disease27

Domenyuk D. A., Vedeshina E. G., Dmitrienko S. V.

Anatomic and topographic rationale for dental arch constructing and
measuring methods31

Domenyuk D. A., Orfanova G. S., Vedeshina E. G.

Comparative evaluation of regional periodontium
tissuehemodynamics in patients with physiological occlusion and
dentoalveolar anomalies37

Durleshter V. M., Didigov M. T., Babenko E. S., Sokolenko S. V.

The functional status of cardia in patients with
decompensated scar-ulcer duodenal stenosis46

Eselevich R. V., Lipin A. N., Ruhlyada N. V., Solovyev I. A.

Immunotropic therapy in the complex treatment
of patients with diabetic foot syndrome49

Zhulev E. N., Tiunova N. V., Lukinyh L. M.

Correction of psychoemotional status of the patients
with burning mouth syndrome55

Krasilnikov G. T., Kosenko N. A., Kosenko V. G., Ageev M. I.

Origins of psychiatric stigma and its prospects58

Kosenko N. A., Krasil'nikov G. T., Kosenko V. G., Ageev M. I.

Multivalued symptoms Psychotherapy 61

Lutsky I. S.

The chronic psycho-emotional stress is accompanied by endothelial dysfunction,
promotes vascular remodeling and reduction of cerebral perfusion 65

Maisuradze L. V., Magaeva F. U.

The effectiveness of echography and doppler study in the diagnosing of placental insufficiency
of pregnant women with bacterial vaginosis 72

Makarov N. V.

Evaluation of the effectiveness translocational proctoplasty in chronic paraproctitis. 77

Mihalchuk E. A.

The influence of a certain pathology on the regulatory-adoptive status by patients
with angina Pectoris of the third functional class 79

Pokrovskii V. M., Usatkov S. V., Shkirya T. V., Polischuk L. V.

Statistical forecasting of the maximum boundary of the cardiorespiratory
synchronization range..... 83

Pribezhischaya G. N., Kovalevskaya E. G.

Normative and legal aspects of the state control of the medical devices circulation on the example
of the territorial body of the federal service for Healthcare supervision in krasnodar territory 87

Sadretdinov R. A., Polunin A. A., Asfandiyarov F. R., Voronina L. P.

Analysis of spermogram in infertile men of Astrakhan region 94

Slobova N. K., ITotrov . N.

Pathology of bone tissue in diseases of the gastrointestinal tract 97

Sokolovsky N. V., Brin V. B., Kozyrev K. M.

Compares the two models of experimental cardiopatic amyloidosis 101

Kazantseva M. V., Uvarov I. B., Potemin S. N., . Vasilenko I. N.

Radical surgery and intraoperative radiotherapy with the photon radiosurgery
system in rectal cancer: retrospective review of 68 patients 105

Fomkina O. A. , nikolenko V. N.

Morphology, geometry, deformation and strength properties of the cerebellar artery 111

Khlevnaya N. V., Ivanova N. V., Vorobchenko T. A. , Severina A. P.

Elderly patients, anemic syndrome characteristics..... 115

Khloponin P. A., Steblyuk A. N., Tserkovnaya A. A.

Dynamic of ciliary body morphological changes after preserving cyclodestruction during
Early experimental period 117

Tsivyan B. L.

- Assessment of the prospects of the application of the methods of rehabilitation and sanatorium treatment in benign tumors of the female genital..... 123

Chausova S. V., Gurevich K. G., Bondareva G. P., Arutyunova E. E., I. Malyshev Yu.

- The degree of inhibition of barium sulphate induced luminol-depe dent chemiluminescence of blood under the influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs, tartrazine depending on the limitations of intolerance to these agents..... 128

Chernykova I. V., Goncharova Z. A., Khadzieva Kh. I., Rabadanova E. A.

- Traditional perception, of Parkinsons disease as a motion disorder only, has 134

Yakushev V. I., Gureev V. V., Pokrovskii M. V., Korokin M. V., Gudyrev O. S., Pokrovskaya T. G., Beskhmel'nitsyna E. A., Litvinova A. S., Elagin V. V.

- Endothelioprotective and cardioprotective activity of selective arginase ii inhibitor 139

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ**Balyazin-Parfenov I. V., Rastorguev E. E., Todorov S. S., Kaviccki S. E., Atmachide D. P., Fedosov E. A., Krasnochenko I. A.**

- Metastasis of lung cancer in the tentorium of the cerebellum, simulating a meningioma..... 143

Rostovtseva O. N., Malygina L. S., Miserbulatova T. A., Koloyan S. V.

- НАЗВАНИЕ ??? 146

EXPERIMENTAL RESEARCHES**Galenko-Yaroshevsky P. A., Uvarov A. V., Bogus S. K., Suzdalev K. F.**

- The influence of Indol derivative SS-68 on smooth muscle cells of insulated trachea of guinea pigs..... 150

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИЗМЕНЕНИЙ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГОМЕОСТАЗА И УРОВНЯ ЛЕТАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С ПОЛИТРАВМОЙ ПРИ ДОМИНИРУЮЩЕМ ПОВРЕЖДЕНИИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

*Кафедра ортопедии, травматологии и ВПХ, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4;*

*ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1
им. профессора С. В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края,
Россия, 350000, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167;*

*кафедра общей и специализированной хирургии факультета фундаментальной медицины
ФГБОУ ВПО Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова,
Россия, 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1;*

*Кафедра общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины,
ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. 89615091581. E-mail: pputinn@yandex.ru*

В работе проведен анализ наблюдений пациентов с политравмой старших возрастных групп (95 человек), контрольную группу составили пациенты с политравмой в возрасте от 20 до 40 лет (55 пациентов). Целью исследования было определение комплекса лабораторных параметров и степени их отклонения от нормы, изменения которых наиболее точно коррелируют с динамикой состояния пациентов и позволяют объективно обосновать выбор тактики лечения на этапах DCS. К ним отнесены показатели гемограммы (RBC, HGB), общего белка крови, альбуминов крови и нарушения в свертывающей системе крови. Объективизация критериев оценки состояния позволила снизить летальность на 9,6%.

Ключевые слова: политравма, динамический контроль повреждений; пациенты старших возрастных групп.

**A. N. BLAZHENKO¹, V. E. DUBROV³, M. L. MUKHANOV¹, E. G. LYSYH¹,
V. Y. ZOBENKO⁴, A. A. BLAZHENKO²**

**THE INTERRELATION OF CHANGES IN LABORATORY PARAMETERS OF HOMEOSTASIS AND
MORTALITY IN ELDER AGE GROUPS PATIENTS WITH POLYTRAUMA AND THE DOMINANT INJURIES
OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM**

*Department of traumatology and orthopedics, Kuban state medical university of the Russian Ministry of health,
Russia, 350063, Krasnodar, street Sedina 4;*

*Research institute regional clinical hospital № 1 named after prof. C. V. Ochapovskiy,
Russia, 350000, Krasnodar, street 1 May, 167;*

*department of general and specialized surgery, faculty of fundamental medicine,
Moscow state university M. C. Lomonosov,
Russia, 119991, Moscow, Leninskie Gory, 1;*

*department of public health, health and medical history, Kuban state medical university
of the Russian Ministry of health,
Russia, 350063, Krasnodar, street Sedina, 4*

In this work the analysis of observations of patients with polytrauma of older age groups (95 patients) was performed, the control group consisted of patients with polytrauma in age from 20 to 40 years (55 patients). The aim of the study was to define a set of laboratory parameters and the degree of deviation from the norm, the changes of which most closely correlated with the dynamics of the patients' condition, allowing objectively justify the choice of treatment strategy on the stages of DCS. Among them are the blood count (RBC, HGB), total blood protein, blood albumin and abnormalities in blood coagulation system. Objectivization of assessing criteria of condition permitted to reduce the mortality rate by 9.6%.

Key words: polytrauma; dynamic control of injuries; patients of elder age groups.

Население планеты неуклонно стареет [4, 10, 15]. Наряду с этим происходит увеличение количества пострадавших с политравмой [2, 13], что связано с увеличением количества ДТП [7, 11]. Особенностью течения острого периода политравмы у пожилых пострадавших является возможность внезапного срыва компенсаторных возможностей организма, связанная с наличием многочисленных хронических заболеваний [9]. Существующие алгоритмы и протоколы оказания медицинской помощи пациентам с политравмой [3] не учитывают возрастных особенностей пациентов старших возрастных групп [9].

Таким образом, разработка комплекса показателей гомеостаза, позволяющих спрогнозировать декомпенсацию состояния у пожилых пациентов, является актуальной.

Цель – определение комплекса лабораторных параметров и степени их отклонения от нормы, наиболее точно коррелирующих с динамикой состояния пациентов, позволяющих объективно обосновать выбор тактики лечения пострадавших с политравмой старших возрастных групп на этапах DCS.

Материалы и методы

По классификации Всемирной организации здравоохранения (1963 г.) [4, 10, 18] возраст от 60 до 74 лет рассматривают как пожилой, 75 лет и старше – старые люди, возраст 90 лет и старше – долгожители, средняя продолжительность жизни в России в 2012 г. составила 69 лет [18].

Для достижения поставленной цели нами выполнено исследование, состоящее из 2 частей, построенное на проспективном и ретроспективном анализе лечения 161 пациента с политравмой и доминирующими повреждениями ОДА различных возрастных групп.

Первая часть исследования была посвящена выявлению лабораторных параметров, изменения которых наиболее характерны для пострадавших с политравмой старше 60 лет, в остром периоде травматической болезни; сравнению изменений этих параметров в исследуемой группе больных, госпитализированных в 2008–2012 гг. (n=95), и контрольной группе № 1, сформированной из пациентов молодого возраста без сопутствующей патологии, пролеченных в 2012 г. (n=55). В результате были выделены две группы обнаруженных изменений:

- первая группа – при, которых наступал летальный исход;
- вторая группа – пострадавшие выживали.

В 2013 г. при лечении 11 пострадавших с политравмой старше 60 лет с доминирующими повреждениями ОДА (контрольная группа № 2) были использованы полученные в первой части исследования результаты для объективизации технологии DCS следующим образом:

- если была обнаружена первая группа изменений гомеостаза, которая соответствовала неблагоприятному прогнозу для жизни и коррелировала с наступлением летального исхода, мы воздерживались от выполнения операций второго и последующих хирургических этапов DCS;

- если была выявлена вторая группа изменений гомеостаза, которая соответствовала благоприятному прогнозу для жизни, мы выполняли операции второго и последующих хирургических этапов DCS.

Вторая часть исследования посвящена оценке выполненной объективизации этапов DCS. С этой целью провели проспективный анализ результатов лечения пациентов с политравмой старше 60 лет, пролеченных в 2013 г., которые составили контрольную группу № 2 (n=11), и сравнили уровень летальности в основной группе и контрольной группе № 2.

Условиями для привлечения к исследованию были:

- наличие у пациентов политравмы, оцененные ≥ 17 баллов по шкале AIS-NISS, т. е. наличие у каждого больного повреждений, несущих непосредственную угрозу для жизни (4–5 баллов по шкале AIS [12]), обусловленную развитием острого гиповолемического синдрома с дефицитом ОЦК $\geq 30\%$ (травматический и/или геморрагический шок) и тяжелых травм, не представляющих непосредственной угрозы для жизни (3 балла по шкале AIS [8, 17]);

- наличие декомпенсированного (32–45 баллов) или критического (> 45 баллов) состояния, определенного по шкале ВПХ (СП) [12];

- длительность прегоспитального лечения до 40 минут;

- проведение всем пострадавшим интенсивной терапии (искусственная вентиляция легких, оксигенотерапия, согревание больного, обезболивание, медикаментозная седация, инфузионная терапия) в реанимационном зале, экстренной в операционной, реанимационном отделении;

- мониторинг показателей гемодинамики, гемограмм, гомеостаза и центрального венозного давления (ЦВД), определявших темп, качество и объем инфузионной терапии.

У всех этих больных жизнеспасующие операции 1-го хирургического этапа DCS при 4–5-балльных повреждениях по шкале AIS начинались:

- при критическом состоянии пациента – не позже чем через 8–12 минут после поступления в многопрофильный стационар;

- при декомпенсированном состоянии – не позже чем через 30–40 мин после госпитализации в многопрофильный стационар [1, 3, 14];

- после устранения дефицита ОЦК у 100% пострадавших были применены поддерживаю-

щие дозы дофамина – не менее 3 и не более 5 мкг/кг/мин.

Средний объем инфузионной терапии у пострадавших исследуемой и контрольных групп № 1, № 2, проведенной в течение 6 часов после госпитализации составил 7150 ± 2900 мл. Качество инфузионной терапии было таким: кристаллоиды 3500 ± 490 мл, коллоиды – 2100 ± 210 мл., препараты крови – 1250 ± 460 мл. Темп инфузионной терапии определяли показатели гемодинамики и ЦВД (при необходимости до 200 мл/мин), при госпитализации в многопрофильный стационар в первую очередь переливали 2000 мл кристаллоидов, в связи с тем что в 152 (94,4%) наблюдениях инфузионная терапия на догоспитальном этапе или не проводилась, или была проведена в недостаточном объеме.

При назначении заместительной гемотерапии ориентировались на тяжесть полученных повреждений, а не на показатели гемограмм, что позволяло проводить инфузионную терапию, опережая развитие жизнеугрожающих последствий травмы.

Распределение исследуемой и контрольной групп пациентов, привлеченных к исследованию, проводили по классификации ВОЗ [10]. Результаты представлены в таблице 1.

Результаты анализа, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что частота повреждений различных анатомических систем в исследуемой и контрольных группах соответствует данным, представленным в специальной медицинской литературе [14].

Таким образом, исходя из представленных данных, можно прийти к заключению о том, что исследуемая и обе контрольные группы сопоставимы по полученным повреждениям различных анатомических систем, что позволяет провести корректный сравнительный статистический анализ.

Сопутствующая патология была обнаружена у 87 (91,6%) пострадавших исследуемой группы и у 10 (90,1%) больных контрольной группы № 2. Перечень обнаруженных заболеваний и частота их обнаружения представлены в таблице 3.

Сопутствующую патологию определяли по результатам обследования пострадавших, а у погибших – по результатам судебно-медицинских аутопсий. Не обнаружено сопутствующей патологии, которая могла бы повлиять на результаты

лечения, всего у 12 (12,6%) пациентов основной группы и у 1 (9,1%) из контрольной группы № 2.

Таким образом, исходя из результатов, представленных в таблице 3, возможно прийти к заключению о том, что исследуемая и контрольная группа № 2 сопоставимы по наличию и частоте встречаемости сопутствующей патологии, что позволяет провести корректный сравнительный статистический анализ.

Сравнительному анализу были подвергнуты результаты лабораторных исследований общего, биохимического анализа крови, электролитного состава крови, свертывающей системы крови (коагулограмма), данные газового состава крови и буферных систем (шприцевая проба).

Статистическая обработка клинического материала проводилась с использованием непараметрических методов, так как распределения в группах значений клинических анализов были далеки от нормального закона распределения числовых значений, поэтому применяли непараметрический критерий Z-score, предложенный ВОЗ в 1978 году [5].

Статистически значимыми признавались результаты, в которых величина χ^2 , вычисляемая с помощью встроенной функции «ХИ2ТЕСТ», была меньше или равна 0,05.

Результаты

В первой части исследования, учитывая, что практические врачи-хирурги, не специализирующиеся в области гериатрии, часто затрудняются в определении нормальных значений лабораторных показателей, характерных для пожилого возраста, мы провели анализ, сравнивая показатели только нормы взрослого возраста с обнаруженными отклонениями от нормы у погибших и выживших, пожилых и молодых пострадавших с политравмой.

Был проведен ретроспективный анализ изменений гемограмм, показателей биохимических анализов крови, коагулограмм, электролитов и газов крови у выживших и погибших больных в исследуемой группе (старше 60 лет) и в контрольной группе № 1 (взрослых больных в возрасте 20–40 лет без сопутствующей патологии).

В процессе анализа были выбраны показатели лабораторных исследований, которые наибо-

Таблица 1

Распределение группы исследуемых больных (n=95) и контрольной группы № 2 по возрасту

Возраст	Исследуемая группа больных	Контрольная группа № 2
60–74 года	70 (73,7%)	7 (63,6%)
75–89 лет	25 (26,3%)	4 (36,4%)
Более 90 лет	0	0

Таблица 2

**Повреждения, обнаруженные у пациентов исследуемой группы
и контрольных групп № 1, № 2**

Повреждения	Группы больных	Исследуемая группа больных (n=95)	Контрольная группа № 1 (n=55)	Контрольная группа № 2 (n=11)
Черепно-мозговая травма		78 (82,1%)	39 (70,1%)	9 (81,8%)
Повреждения опорно-двигательного аппарата		185 (194,7%)	101 (183,6%)	21 (190,9%)
Переломы и разрывы тазового кольца		43 (45,3%)	38 (69,1%)	6 (54,5%)
Переломы длинных костей нижних конечностей		53 (55,8%)	25 (45,5%)	7 (63,6%)
Переломы длинных костей верхних конечностей		42 (44,2%)	15 (27,3%)	5 (45,4%)
Повреждения позвоночника		4 (4,2%)	15 (27,3%)	1 (9,1%)
Другие повреждения опорно-двигательного аппарата		44 (46,3%)	8 (14,5%)	0
Закрытая травма груди		148 (155,9%)	91 (165,5%)	25 (227,3%)
Переломы ребер		74 (77,8%)	37 (67,3%)	9 (81,8%)
Контузии легких		28 (29,5%)	22 (40,0%)	5 (45,5%)
Пневмоторакс		8 (8,4%)	4 (7,3%)	0
Гемоторакс		9 (9,5%)	5 (9,1%)	2 (18,2%)
Гидроторакс		9 (9,5%)	14 (25,5%)	5 (45,4%)
Гемопневмоторакс		20 (21,0%)	8 (14,5%)	1 (9,1%)
Ушиб сердца		12 (12,6%)	1 (1,8%)	3 (27,3%)
Закрытая травма живота		31 (36,9%)	17 (30,9%)	8 (72,3%)
Разрывы печени		11 (11,6%)	9 (16,4%)	3 (27,3%)
Разрывы селезенки		5 (5,3%)	8 (14,5%)	4 (36,4%)
Разрывы диафрагмы		3 (3,5%)	0	0
Разрывы мочевого пузыря		6 (7,1%)	0	1 (9,1%)
Разрывы толстого кишечника		4 (4,2%)	0	0
Разрывы тонкого кишечника		0	0	0
Ушибы и разрывы почек		1 (1,2%)	0	0
Разрывы брыжейки тонкого и толстого кишечника		1 (1,2%)	0	0
Повреждение магистральных сосудов		3 (3,5%)	0	0

Таблица 3

**Сопутствующая патология, частота ее обнаружения у больных исследуемой
группы и контрольной группы № 2**

Сопутствующая патология	Группы больных	Исследуемая группа (n=95)	Контрольная группа № 2 (n=11)
Гипертоническая болезнь (ГБ)		29 (30,5%)	1 (9,1%)
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)		21 (22,1%)	2 (18,2%)
Хроническая почечная недостаточность (ХПН)		1 (1,1%)	0
Сахарный диабет (СД)		22 (23,2%)	1 (9,1%)
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)		6 (6,3%)	2 (18,2%)
ГБ+ИБС		32 (33,7%)	2 (18,2%)
ХСН+ГБ		26 (27,4%)	3 (27,3%)
ИБС+ГБ+ХСН		27 (28,4%)	3 (27,3%)
ГБ+СД		22 (23,2%)	1 (9,1%)
ИБС+ГБ+СД		17 (17,9%)	0
ГБ+ХПН		1 (1,1%)	0
Ожирение		59 (62,1%)	5 (45,5%)
Прочие заболевания		2 (2,1%)	1 (9,1%)
Не обнаружено патологии, которая могла повлиять на исход лечения		12 (12,6%)	1 (9,1%)

**Параметры гомеостаза, коррелирующие с прогнозом для выживания
у пострадавших с политравмой в возрасте старше 60 лет
и доминирующим повреждением ОДА**

№	Группы больных		Погибшие в исследуемой группе (прогноз для жизни неблагоприятный)	Выжившие в исследуемой группе (прогноз для жизни благоприятный)	Критерий χ^2
	Отклонение показателей от нижней границы нормы (в δ / абсолютное значение)				
1	Показатели гемограммы	RBC	-12,1 δ (2,3*10 ¹² /л)	-7,3 δ (3,3*10 ¹² /л)	0,0026
2		HGB	-11,7 δ (66 г/л)	-7,7 δ (100 г/л)	0,00047
3	Общий белок крови		-6,7 δ (41,3 г/л)	-4,2 δ (52,0 г/л)	0,000684
4	Альбумины крови		-6,8 δ (21,5 г/л)	-3,9 δ (29,6 г/л)	0,000473
	Отклонение показателей от верхней границы нормы (в δ)				
5	Изменение показателей коагулограммы ПТВ		+19,8 δ (31,9 сек.)	-1,8 δ (14 сек.)	0,05

лее часто и более значимо изменяли значения на этапах лечения у пострадавших старше 60 лет.

При анализе показателей гомеостаза учитывали максимальные отклонения значений от нормы, зафиксированные в остром периоде политравмы (первые 2 суток) и в последующие периоды травматической болезни.

Исходя из проведенного анализа, стало возможным прийти к заключению о том, что наиболее значимо коррелируют с исходами лечения у пациентов старше 60 лет следующие лабораторные показатели гомеостаза: RBC (количество эритроцитов в периферической крови), HGB (уровень гемоглобина), общего белка и альбуминов крови, некоторые показатели коагулограммы (ПТВ).

Полученные результаты обнаруженных изменений лабораторных критериев гомеостаза нам встретились у 95,8% исследуемой группы, в которой проведен ретроспективный анализ ($n=95$), и у 90,9% в группе, в которой проведен проспективный ($n=11$) анализ.

Степень отклонения от референтных показателей [16] определяли в зависимости от того, на какое количество δ значение показателя отличается от верхней или нижней границы нормы в зависимости от того. Повышен или снижен уровень исследуемых показателей. Результаты проведенного анализа представлены в таблице 4.

В результате дальнейшего анализа нам удалось установить взаимосвязь между прогнозом для жизни и количеством измененных параметров гомеостаза, представленных в таблице 4.

Если изменения этих параметров позволяли нам включить их в первую группу и их количество было от 4 до 5, то летальный исход наступал в 87,5% случаев (8 наблюдений); от 2 до 3 – в 66,7% случаев (21 наблюдение); при изменениях, каса-

ющихся только одного из параметров, – в 50,0% случаев (16 наблюдений). Таким образом, в группе пожилых пациентов (95 человек) выявленные нами показатели встретились в 47,3% случаев (45 наблюдений, летальность в этой группе составила 63,1%), а в остальных – в 52,7% случаев (50 наблюдений, летальность составила 14,0%).

Если изменения этих параметров позволяли нам включить их во вторую группу и их количество было от 4 до 5, то пациенты выживали в 87,5% случаев (33 наблюдения); от 2 до 3 – в 50,0% случаев (2 наблюдения).

Полученные результаты позволили сделать заключение: совокупность представленных показателей гомеостаза, гемограмм может служить критерием тяжести состояния пострадавшего, позволяющим оценивать прогноз для жизни и определять возможность выполнения этапного хирургического лечения.

Вторая часть была посвящена анализу полученных при исследовании результатов. Мы начиная с 2013 г. при наличии изменений не менее 2 показателей гомеостаза, характерных для неблагоприятного прогноза для жизни (первая группа параметров), воздерживались от этапного хирургического лечения, до улучшения показателей гомеостаза, характерных для благоприятного прогноза для жизни (вторая группа параметров). При получении промежуточных результатов учитывались показатели гемодинамики, уровень сознания, температура тела и оценка тяжести травмы по шкале AIS/NISS. Провели проспективный анализ результатов лечения в 2013 г., полученные результаты представлены в таблице 5.

Таким образом, исходя из полученных результатов, представленных в таблице 5, можно

Уровень летальности в исследуемой и контрольной группах, в которых был проведен ретроспективный анализ результатов лечения, и группе, в которой проведен проспективный анализ уровня летальности

Группы больных	Уровень летальности/%
Исследуемая группа больных (n=95) в которой проведен ретроспективный анализ	36 (37,9%)
Контрольная группа, в которой проведен ретроспективный анализ (n=55)	6 (10,1%)
Группа больных, в которой проведен проспективный анализ результатов лечения (n=11)	3 (27,3%)

прийти к заключению, что объективизация возможности выполнения этапов хирургического лечения с учетом концепции DCS предотвращает ухудшение состояния пациента в послеоперационном периоде и способствует снижению уровня летальности. В нашем исследовании уровень летальности снизился на 9,6%.

Обсуждение

Необходимость разработки критериев, объективно оценивающих прогноз для жизни пациента и возможность выполнения этапного хирургического лечения с учетом концепции DCS у пострадавших старше 60 лет, обусловлена тем, что для оценки состояния пострадавших по множеству известных шкал (TRISS, ASCOT, APACHE 2, ВПХ-СС и т. д.) – [1, 3] необходим учет иных параметров, которые невозможно определить в остром периоде политравмы по разным причинам.

Например, уровень сознания по шкале ком Глазго в остром периоде политравмы до и во время выполнения жизнеспасующих операций и сразу после них [10], характер внешнего дыхания и число дыхательных движений в 1 мин определить невозможно при проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ), медикаментозной седации, угнетающей сознание вплоть до полной его утраты.

В остром периоде политравмы у возрастных пациентов критерии оценки состояния отличаются от аналогичных в молодом возрасте (например, показатели гемодинамики, гемоглобин крови, показатели коагулограмм и т. д.), не всегда возможно определить сопутствующую патологию, которая может повлиять на исход лечения, что в совокупности не дает возможности на основании объективных данных спланировать этапы лечения. В связи с этим обнаруженные изменения лабораторных параметров, более значимо коррелирующих с прогнозом для выживания в пожилом и старческом возрасте, позволяют избежать субъективности в принятии решения и удержать врача от хирургических вмешательств, способных привести к ухудшению состояния. Таким образом, можно прийти к следующим выводам:

1. Сформированные критерии оценки параметров, гомеостаза и гемограмм являются критериями тяжести состояния, позволяют объективно определить прогноз для жизни пациента на момент исследования и, исходя из него, продолжить или воздержаться от этапного хирургического лечения с учетом концепции DCS.

2. Наиболее характерными признаками при неблагоприятном прогнозе для жизни у пострадавших с политравмой старших возрастных групп является отклонение от нормы 5 показателей гомеостаза: снижение показателей гемограммы RBC до $2,3 \cdot 10^{12}/л$, HGB до 66 г/л и ниже; снижение уровня общего белка крови до 41,3 г/л, уровня альбуминов крови до 21,5 г/л и ниже; изменения в свертывающей системе крови, повышение ПТВ до 31,9 сек. и выше.

В свою очередь, благоприятный прогноз для жизни и возможность выполнения этапного хирургического лечения можно предполагать при следующих значениях выявленных показателей: снижение ниже нижней границы нормы показателей гемограммы RBC от $3,3 \cdot 10^{12}/л$, HGB от 100 г/л и выше; снижение уровня общего белка крови до 52,0 г/л, уровня альбуминов крови до 29,6 г/л и выше.

3. Внедрение принципа объективных критериев оценки состояния в систему оказания медицинской помощи пострадавшим с политравмой позволило улучшить результаты лечения со снижением летальности на 9,6%.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. В. Агаджанян. Политравма. Проблемы и практические вопросы. Материалы международной конференции «Новые технологии в военно-полевой хирургии и хирургии повреждений мирного времени». – СПб, 2006. – С. 14–18.
2. Л. Н. Анкин. Политравма. Организационные, тактические и методологические проблемы. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – С. 4–7.
3. А. Н. Блаженко. Обоснование лечебно-диагностических подходов при оказании медицинской помощи пострадавшим в остром периоде политравмы в многопрофильном стационаре. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва – 2012.

4. Бронштейн А. С., Луцкевич О. Э., Ривкина В. Л., Зеленина А. В. Пожилой хирургический пациент. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012 – С. 6–12.
5. Глантц С. Медико-биологическая статистика. Перевод с английского М. Практика, 1999 – С. 27–45.
6. Дубров В. Э., Ханин М. Ю., Блаженко А. А., Кобрицов Г. П., Горбунов И. А. Организация динамического контроля повреждений // Научно-практический рецензируемый журнал «Политравма». – 2012. – № 3 – С. 71–79.
7. Елфимов П. В. Технологическая модель травматологической службы крупного административного центра / П. В. Елфимов, Н. Л. Кузнецова, А. В. Рыбин // VII съезд травматологов-ортопедов России: тезисы докладов. – Новосибирск, 2002. – Т. 1. – С. 29–30.
8. Завражнов А. А., Порханов В. А., Шевченко А. В., Рувинов С. Р. Принципы построения и организации работы региональной травмосистемы. Современная военно-полевая хирургия и хирургия повреждений (Всероссийская научная конференция с международным участием, посвященная 80-летию кафедры военно-полевой хирургии ВМедА им. С. М. Кирова, 13–14 октября, 2011 г.). – СПб, 2011. – С. 135–136.
9. Захарова И. С. Оптимизация доврачебной помощи при неотложных состояниях у людей пожилого и старческого возраста // Геронтология. – 2013. – № 2.
10. Кишкун А. А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции: Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008 – С. 18–22.
11. Корнилов Н. В., Шапиро К. И. Актуальные вопросы организации травматолого-ортопедической помощи населению // Травматология и ортопедия России. – 2002. – № 2. – С. 35–38
12. Лебедев Н. В. Оценка тяжести состояния больных в неотложной хирургии и травматологии. – М.: Медицина, 2008, – С. 87–88, 94.
13. Порханов В. А., Завражнов А. А. Организация оказания помощи пострадавшим при ДТП в Краснодарском крае: первые итоги: Сборник тезисов докладов на 2-м Московском конгрессе травматологов и ортопедов. – Москва, 2011. – С. 131.
14. Селезнев С. А., Багненко С. Ф., Шапот Ю. Б., Курыгин А. А. Травматическая болезнь и ее осложнения: Руководство для врачей. – СПб. «Политехника», 2004. – С. 24–57.
15. Соколовская Т. А. Демографические проблемы и состояние здоровья населения пожилого возраста // Геронтология. – 2013. – № 1.
16. Хейль В., Коберштейн Р., Цатва Б. Референтные пределы у взрослых и детей. Преаналитические предосторожности. Перевод с английского. – М.: издательство «Лаб-пресс», – 2001, – С. 176.
17. Pape H. C., Peitzman A. B., Schwab C. W., Giannoudis P. V. Damage control management in the polytrauma patient. – Springer, New York, – 2010, – P. 464.
18. Всемирная организация здравоохранения: [электронный ресурс] <http://www.who.int/countries/rus/ru/>. – 2014.

Поступила 24.01.2015

В. Н. БУБЕНЧИКОВА, Ю. А. КОНДРАТОВА, Н. В. ЧЕТВЕРИКОВА

ИССЛЕДОВАНИЕ ОТХАРКИВАЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ФИТОПРЕПАРАТОВ ДИКОРАСТУЩИХ И КУЛЬТИВИРУЕМЫХ ВИДОВ РОДА SALVIA L

Кафедра фармакогнозии и ботаники ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России, Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3; тел. 58-07-39. E-mail: salvia_julia@mail.ru

Исследование отхаркивающей активности настоев и водорастворимых полисахаридных комплексов растений рода шалфей проводили на модели изучения моторной функции мерцательного эпителия пищевода лягушки. Экспериментальным путем было установлено, что исследуемые фитопрепараты обладают отхаркивающей активностью в той или иной степени. Наиболее эффективными являются настой (увеличение двигательной активности составляет $41,26 \pm 2,14\%$) и водорастворимый полисахаридный комплекс шалфея горького (увеличение двигательной активности составляет $45,38 \pm 4,24\%$), которые по силе фармакологической активности превышают действие шалфея лекарственного. Остальные фитопрепараты близки по действию отхаркивающей активности к официальному виду – шалфею лекарственному.

Ключевые слова: шалфей, отхаркивающая активность, настой, водорастворимый полисахаридный комплекс.

V. N. BUBENCHIKOVA, Y. A. KONDRATOVA, N. V. CHETVERIKOVA

THE EXPECTORANT ACTIVITY RESEARCH OF PHYTOPREPARATIONS OF THE WILD AND CULTIVATED SPECIES OF THE SALVIA L. GENUS

A department of pharmacognosy and botany SEI HPE KSMU of Russian ministry of health, Russia, 305041, Kursk, Karl's Marks street, 3; tel. 58-07-39. E-mail: salvia_julia@mail.ru

The expectorant activity research of infusions and water-soluble polysaccharide complexes of *Salvia* genus plants was carried out on the model of studying of motor function of the ciliated epithelium of frog esophagus. Experimentally, it was found that the investigated phytopreparations have an expectorant activity to some extent. The most effective ones are the infusion (an increase of motor activity is $41,26 \pm 2,14\%$) and a water-soluble polysaccharide complex of *Salvia horminum* L. (an increase of motor activity is $45,38 \pm 4,24\%$), which exceed *Salvia*'s officinalis effect in respect of the strength of pharmacological activity. The rest are close by the action of an expectorant activity to officinal species *Salvia officinalis* L.

Key words: *Salvia*, expectorant activity, infusion, a water-soluble polysaccharide complex.

В лечении и профилактике заболеваний органов дыхания немаловажную роль играют растительные лекарственные препараты отхаркивающего действия, которые, как правило, комплексно действуют на организм. В медицинской практике в виде настоя широко применяются листья шалфея лекарственного для полоскания горла, рта, при катарактах верхних дыхательных путей. Другие же виды рода шалфей нашли свое применение в народной медицине в качестве антибактериального, ранозаживляющего, противовоспалительного средства. Что касается данных об отхаркивающей активности растений рода шалфей, то в литературе они не встречаются. В связи с этим нам представилось интересным изучить данный вид активности у представителей рода шалфей [5].

Цель нашей работы заключалась в изучении отхаркивающей активности культивируемых и дикорастущих видов рода *Salvia* L.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования служила сухая воздушно-измельченная трава дикорастущих видов: шалфея лугового (*Salvia pratensis* L.), шалфея

понижающего (*Salvia nutans* L.), шалфея мутовчатого (*Salvia verticillata* L.), заготовленная на территории Курской области, и культивируемых видов: шалфея блестящего (*Salvia splendens* Sellow ex Roem. et Schultes) и шалфея горминового (*Salvia horminum* L.), выращенных в ботаническом саду КГМУ, заготовленная в период массового цветения растения.

Для фармакологических исследований использовали настои, приготовленные по методике ГФ XI издания [2], и полисахаридные комплексы. Из полисахаридных комплексов готовили 1%-ные водные растворы.

Эксперименты проводили в соответствии с приказом «Об утверждении правил лабораторной практики» [4, 6].

Для исследования отхаркивающего действия использовали модель изучения моторной функции мерцательного эпителия пищевода лягушки. Экспериментальная работа выполнена на осенних лягушках *Rana Temporanea*. Лягушку фиксировали на корковой пластинке брюшком вверх. На кончик языка наносили исследуемый фитопрепарат в количестве 0,1 мл. Для регистрации движения ресничек использовали шелковую нить размером 15 мм, которую по истечении 30 секунд

Влияние фитопрепаратов растений рода шалфей на двигательную активность мерцательного эпителия лягушки

Лекарственное растение	Фитопрепараты растений рода <i>Salvia</i> L.			
	Настой		ВРПС	
	Коэффициент ускорения	Увеличение двигательной активности, %	Коэффициент ускорения	Увеличение двигательной активности, %
<i>Salvia officinalis</i> L.	$0,59 \pm 0,03$	$40,59 \pm 3,18^*$		
<i>Salvia verticillata</i> L.	$0,60 \pm 0,02$	$39,69 \pm 1,78^*$	$0,67 \pm 0,01$	$33,31 \pm 1,47^*$
<i>Salvia pratensis</i> L.	$0,70 \pm 0,03$	$29,67 \pm 2,75$	$0,58 \pm 0,03$	$42,65 \pm 2,45^*$
<i>Salvia nutans</i> L.	$0,60 \pm 0,01$	$39,51 \pm 1,16^*$	$0,66 \pm 0,01$	$34,30 \pm 0,97^*$
<i>Salvia horminum</i> L.	$0,59 \pm 0,02$	$41,26 \pm 2,14^*$	$0,58 \pm 0,03$	$45,38 \pm 4,24^*$
<i>Salvia splendens</i> Sellow ex Roem. et Schultes	$0,66 \pm 0,02$	$34,27 \pm 2,15$	$0,64 \pm 0,02$	$36,05 \pm 1,99^*$

Примечание: * – различия по сравнению с контролем статистически достоверны при $P < 0,05$, $n = 6$ – количество лягушек в группе; ВРПС – водорастворимый полисахаридный комплекс.

после нанесения исследуемых фитопрепаратов помещали у основания языка. По секундомеру отмечали время, в течение которого заглатывалась нить. Регистрировали время, затраченное на перемещение нитки на 10 мм без фитопрепаратов (контроль) и после нанесения исследуемых фитопрепаратов [1, 3].

Учитывая значительный разброс исходных скоростей движения мерцательного эпителия от одного животного к другому, провели расчет коэффициента ускорения (КУ) как отношения скорости, полученной после аппликации исследуемого препарата к исходной. Уменьшение данного коэффициента говорит о повышении двигательной активности мерцательного эпителия [1, 3].

Эффективность отхаркивающей активности исследуемых фитопрепаратов сравнивали с настоем, полученным из официального вида сырья – листьев шалфея лекарственного.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении отхаркивающей активности фитопрепаратов из травы исследуемых видов рода шалфей были получены следующие данные представленные в таблице.

Из данных таблицы видно, что водорастворимые полисахариды шалфеев повышают двигательную активность мерцательного эпителия лягушки, следовательно, обладают отхаркивающими свойствами. Наиболее выраженная отхаркивающая активность наблюдается у водорастворимого полисахаридного комплекса шалфея горминового (*Salvia horminum* L.) – увеличение двигательной активности составляет $45,38 \pm 4,24\%$, и шалфея лугового (*Salvia pratensis* L.) – $42,65 \pm 2,45\%$. По силе отхаркивающего действия данные фитопрепараты превышают действие официального вида – шалфея лекарственного.

Также в ходе эксперимента было установлено, что настои, полученные из травы шалфея мутовчатого (*Salvia verticillata* L.), шалфея поникающего (*Salvia nutans* L.), шалфея горминового (*Salvia horminum* L.), повышают двигательную активность мерцательного эпителия лягушки, что говорит об их отхаркивающем действии. Данная активность у настоя шалфея лугового (*Salvia pratensis* L.), шалфея блестящего (*Salvia splendens* Sellow ex

Roem. et Schultes) была статистически недостоверна по сравнению с контролем, хотя тенденция увеличения двигательной активности мерцательного эпителия лягушки наблюдалась в ходе эксперимента.

Наиболее выраженное отхаркивающее действие показал настой шалфея горминового (*Salvia horminum* L.), который действовал более эффективно, чем настой шалфея лекарственного.

Таким образом, экспериментальным путем было установлено, фитопрепараты растений рода шалфей обладают отхаркивающей активностью в той или иной степени. Наиболее эффективными являются фитопрепараты шалфея горминового, которые по силе фармакологической активности превышают действие шалфея лекарственного. Остальные фитопрепараты близки по действию отхаркивающей активности к официальному виду – шалфею лекарственному.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бубенчикова В. Н. Отхаркивающая активность культивируемого вида шалфея горминового (*Salvia horminum* L.) / В. Н. Бубенчикова, Ю. А. Кондратова // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – Москва, 2015, № 1. – С. 20–22.
2. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. МЗ СССР, 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – 400 с.
3. Изучение травы фиалки донской (*Viola yanaica* Grosset.) и травы шалфея поникающего (*Salvia nutans* L.) в поиске отхаркивающих средств растительного происхождения / Р. А. Бубенчиков (и др.) // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина. Фармация». – Белгород, 2011. – № 4 (99). – Выпуск 13/2 – С. 138–140.
4. Приказ № 708н от 23 августа 2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики».
5. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т. 4. Семейства Caprifoliaceae – Lobeliaceae / Отв. ред. А. Л. Буданцев. – СПб, М.: Товарищество научных изданий КМК, 2011. – 630 с.
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под. общей редакцией члена-корреспондента РАМН, проф. Р. У. Хабриева. – М.: ОАО изд-во «Медицина», 2005. – 832 с.

Поступила 14.05.2015

ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ СОСТОЯНИЯ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСА У ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКЦИЕЙ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

*Кафедра хирургии № 1 ФПК и ППС Государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: bikov_mi@mail.ru*

В исследовании показаны изменения в работе прооксидантно-антиоксидантной системы в желчи и крови у пациентов с механической желтухой. Среди показателей антиоксидантной защиты наибольшее повышение активности отмечено у каталазы (в 4,5–5,1 раза) и супероксиддисмутазы (в 13,1–16,3 раза) в желчи при развитии холангита. Также выявлены существенные нарушения на местном и системном уровнях в работе низкомолекулярного звена антиоксидантной системы, которые носили компенсаторный характер при холедохолитиазе и проявлялись в повышении антиокислительной активности плазмы крови (на 57,9%) и желчи (на 8,2%). Кроме того, отмечена интенсификация свободнорадикального окисления, более выраженная в плазме крови при злокачественных новообразованиях органов билиопанкреатодуоденальной зоны (в 3,0 раза), отражающая регуляторные изменения на системном уровне. Более широкое использование желчи для диагностики и мониторинга позволит успешнее контролировать состояние больных при механической желтухе за счет комплексного анализа показателей локальной прооксидантно-антиоксидантной системы.

Ключевые слова: антиоксидантная защита, хемилюминесценция, желчь, каталаза, холангит.

M. I. BYKOV

STUDY SPECIAL STATE OF PROOXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE IN PATIENTS WITH OBSTRUCTION OF THE BILE DUCTS

*Department of surgery № 1 State budgetary educational institution of higher professional education
«Kuban state medical university» of the Ministry of health care of the Russian Federation,
Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4. E-mail: bikov_mi@mail.ru*

The study shows some changes in prooxidant-antioxidant systems both in the bile and blood in patients with obstructive jaundice. Among the indicators of antioxidant defense the greatest increase in activity was observed in catalase (by 4,5–5,1 times) and superoxide dismutase (by 13,1–16,3 times) in the bile in the development of cholangitis. Significant violations have also been revealed at the local and systemic level in the low-molecular activity of the antioxidant system, which were compensatory in choledocholithiasis and were manifested by increasing plasma (57,9%) and bile (8,2%) antioxidant activity. In addition, intensification of free radical oxidation has been marked which was revealed in the blood plasma in malignancy of biliopankreatoduodenal zone (3,0 times), reflecting regulatory changes at the system level. A more frequent use of bile for diagnosis also allows its more adequate monitoring the status of patients with obstructive jaundice due to the comprehensive analysis of local prooxidant-antioxidant system indicators.

Key words: antioxidant protection, chemiluminescence, bile, catalase, cholangitis.

По данным проведенных исследований, число больных, поступающих в хирургические стационары с заболеваниями органов билиопанкреатодуоденальной зоны, осложненными обструкцией желчевыводящих путей и механической желтухой, не снижается на протяжении многих лет [10, 19, 20]. Кроме того, представляют определенные трудности своевременная диагностика и выбор рационального лечения у пациентов с обтураци-

ей желчевыводящих протоков, что обусловлено полиморфизмом клинических проявлений [9, 23]. Связанные с этими причинами поздняя диагностика и неверный алгоритм лечебных действий могут приводить к тому, что хирургическое лечение данной категории пациентов становится непростой задачей из-за значительного роста послеоперационных осложнений и летальности [31], особенно у больных пожилого и старческого возраста.

Анализ литературных данных свидетельствует о неуклонном росте числа пациентов с осложненной желчнокаменной болезнью, что сразу отражается на увеличении частоты встречаемости холедохолитиаза, постхолецистэктомического синдрома, острого билиарного панкреатита, папиллостенозов, стриктур желчевыводящих протоков. Проведенный обзор научных исследований позволил прийти к выводу, что одной из главных причин трудностей и неудач для большинства эндоскопических чреспапиллярных вмешательств являются проблемы, связанные с невозможностью своевременного осуществления адекватной тактики ведения пациентов [16, 32].

Одним из наиболее тяжелых осложнений заболеваний желчных путей является острый холангит [2, 15, 26]. Особую роль в реализации защиты организма при воспалительных процессах играет ферментное звено антиоксидантной системы, что связано с нейтрализацией свободных радикалов и реактивных молекул, образование которых значительно возрастает в условиях развития окислительного стресса [21, 24, 28]. Неадекватное функционирование ферментов антирадикальной защиты на местном уровне может приводить к прогрессированию патологического процесса и увеличению частоты неблагоприятных исходов в послеоперационном периоде [14].

С учетом этого, для повышения эффективности корректирующих мероприятий требуется изучение состояния системы неспецифической защиты, прежде всего показателей локальной антиоксидантной защиты, как в крови, так и на местном уровне. Антиоксидантная система характеризуется многоуровневой организацией и сложной регуляцией процессов перекисидации в организме, поэтому для объективной оценки ее состояния при заболеваниях желчевыводящих путей требуется разработка алгоритма лабораторной диагностики, который позволит также вести динамическое наблюдение за эффективностью проводимых корректирующих мероприятий. Одной из современных проблем лабораторной диагностики осложненной механической желтухи остается поиск биологического материала [1, 30], позволяющего осуществлять не только диагностику нарушений прооксидантно-антиоксидантного баланса на местном уровне, но и проводить систематический мониторинг состояния антиоксидантной системы и уровня свободнорадикального окисления в желчевыводящих путях. Ведется дискуссия о возможности применения желчи в клинической практике для оценки уровня нарушений антирадикальной защиты в организме и прогнозирования развития неблагоприятных исходов. При этом значительно чаще нарушения локальной продукции свободных радикалов и дисбаланса функционирования антиоксидантной защиты могут наблюдаться у

пациентов с системными нарушениями в работе неспецифической защиты [6]. В целом исследования компонентов прооксидантно-антиоксидантной системы желчи позволят решать вопросы как диагностики, так и выбора тактики рационального лечения пациентов с обструкцией желчевыводящих путей. Последнее особенно актуально, принимая во внимание все более широкое внедрение средств местного и системного действия, обладающих антиоксидантной направленностью, а также использование нутритивной коррекции при различных патологических состояниях [3, 7, 8, 22, 29].

С учетом вышеизложенного, целью настоящего исследования являлось изучение особенностей состояния прооксидантно-антиоксидантного баланса при развитии воспалительных осложнений на местном и системном уровнях у пациентов с заболеваниями, сопровождающимися обструкцией желчевыводящих путей.

Материалы и методы

Объектом исследования были кровь и желчь, полученные при обследовании пациентов с обструкцией желчевыводящих протоков. Пациентов наблюдали в эндоскопическом отделении № 2 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского» (г. Краснодар).

Биохимический анализ желчи и крови проводили в строгом соответствии с требованиями, регламентируемыми существующей нормативной базой медико-биологических исследований с участием человека, представленной в ФЗ «Об охране здоровья граждан» от 27.02.2003 года. Все обследованные и пролеченные пациенты заполняли «Добровольное информированное согласие», где конкретно, четко и понятно излагалась суть проводимого исследования, разъяснялись его цели, обращалось внимание на пользу данного исследования и его возможные риски. Забор желчи осуществляли при выполнении эндоскопических вмешательств с использованием эндоскопических стерильных катетеров.

Контрольную группу 1 составили 38 пациентов, без данных о холедохолитиазе и злокачественных новообразованиях органов билиопанкреатодуоденальной зоны, соизмеримых по полу и возрасту с другими обследованными группами. Группу 2 (n=42) составили больные с холедохолитиазом без клинических и лабораторных проявлений холангита. Группу 3 (n=37) составили больные с холедохолитиазом, осложненным острым холангитом. Группу 4 (n=19) составили больные со злокачественными новообразованиями органов билиопанкреатодуоденальной зоны без клинических и лабораторных проявлений холангита.

Группу 5 (n=21) составили больные со злокачественными новообразованиями органов билиопанкреатодуоденальной зоны, осложненными острым холангитом. Критериями исключения из исследования являлись крайне тяжёлое общее состояние пациента, которое не позволяло проводить эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта без угрозы угнетения витальных функций, а также заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненные непроходимостью, обуславливающие невозможность проведения эндоскопического вмешательства.

При оценке интенсивности свободнорадикального окисления в плазме крови и желчи использовали метод люминолзависимой H_2O_2 -индуцированной хемилюминесценции. Максимум вспышки хемилюминесценции (МВХЛ) и площадь хемилюминесценции (ПХЛ) измеряли на хемилюминестере ЛТ-01 по методике [4] и выражали в условных единицах (усл. ед.) и единицах площади (ед. пл.) соответственно.

Определение антиокислительной активности желчи и плазмы крови проводили амперометрическим методом на анализаторе антиоксидантной активности «Яуза-01-ААА» (ОАО НПО «Химваوماتика», г. Москва, РФ) по способу [33] в модификации [5], по которой сначала при определенном потенциале (1,3 В) измеряли электрический ток, возникающий при окислении на поверхности рабочего электрода стандарта (аскорбиновой кислоты в концентрации от 0,1 до 8,0 мг/л). На основании полученных данных выполняли построение калибровочного графика. Исследование проведено при поддержке государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (от 28.01.2015 г., ч. 1, раздел 1) «Осуществление прикладных научных исследований, в том числе проведение доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов».

Среди показателей ферментного звена антирадикальной защиты изучали активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы. Определение активности каталазы в желчи и крови проводили колориметрическим методом [12], который основан на способности пероксида водорода давать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс; об активности каталазы судили по количеству перекиси водорода, оставшемуся в реакционной системе после проведенной реакции катализа, и выражали в милликаталах на литр желчи (мкат /л) или в микромоль в минуту на 1 грамм гемоглобина (мкмоль/(мин•г Hb)) для гемолизата эритроцитов.

Активность СОД в желчи определяли по методу [13], который основан на способности СОД тормозить реакцию аутоокисления кверцетина за счет дисмутации супероксидного анион-радикала, образующегося при окислении кверцетина в присутствии N,N,N1,N1-тетраметилэтилендиамин в аэробных условиях, и выражали в условных единицах активности на миллилитр желчи (ед./мл) или на 1 грамм гемоглобина (ед./г Hb).

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили в соответствии с методами, принятыми в вариационной статистике, с использованием свободного программного обеспечения (системы статистического анализа R Development Core Team, Австрия, 2008), достоверным считали различие при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенных исследований установлено, что у обследованных пациентов имеются существенные изменения прооксидантно-антиоксидантного баланса на системном и локальном уровнях, особенно в группах с развившимися воспалительными осложнениями (таблица). Наиболее значительное повышение интенсивности свободнорадикального окисления в крови отмечено в группах 3 и 5, в которых показатели МВХЛ были

Изменение показателей прооксидантно-антиоксидантной системы на местном и системном уровнях у пациентов с обструкцией желчевыводящих путей ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
В крови					
МВХЛ, усл. ед.	2,9±0,1	3,8±0,1 *	5,7±0,6 *, ^	3,4±0,5	8,3±0,4 *, #
ПХЛ, ед. пл.	282,5±39,7	271,3±14,6	705,9±52,3 *, ^	320,7±18,2	843,6±31,8 *, #
АОА ($\cdot 10^3$), мг/л	0,19±0,02	0,30±0,02 *	0,19±0,01	0,10±0,01 *	0,12±0,01 *
В желчи					
МВХЛ, усл. ед.	1,9 ±0,8	2,4±1,1	3,1±0,4	1,1±0,1	4,0±0,2
ПХЛ, ед. пл.	171,8±7,3	194,9±13,0	233,7±13,9	47,3±8,8 *	389,3±27,3 *, #
АОА ($\cdot 10^2$), мг/л	0,61±0,04	0,66±0,02	0,13±0,02 *, ^	0,25±0,01 *	0,17±0,02 *, #

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы 1 (контроль), ^ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы 2, # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы 4.

увеличены (в сравнении с контрольной группой, $p < 0,05$) на 96,6% и 186,2%, а значения ПХЛ были выше соответственно в 2,5 раза и 3,0 раза, что показывает целесообразность применения в комплексной терапии при данных заболеваниях препаратов с антиоксидантными свойствами.

При этом в группах 2 и 4 достоверных отличий в образовании соединений свободнорадикальной природы не выявлено, что подтверждает существенное значение интенсификации свободнорадикальных процессов в патогенезе воспалительных осложнений у пациентов с обструкцией желчевыводящих путей. Также были выявлены на системном уровне нарушения различной степени выраженности в работе ферментов антирадикальной защиты, которые отмечены во всех обследованных группах (рис. 1). В группе 2 наблюдалось снижение каталазы на 26,2% ($p < 0,05$), тогда как

в группе 3 выявлено ее понижение на 39,6% ($p < 0,05$), в группах 4 и 5 уменьшение активности каталазы также было существенным и составило 36,6% и 35,9% соответственно в сравнении с контролем ($p < 0,05$). Изменения активности СОД характеризовались ее увеличением в группах 2 и 3 (на 69,6% и 14,7% соответственно), тогда как в группах 4 и 5 было выявлено снижение активности этого фермента (на 40,6% и 34,8% соответственно), что свидетельствует о выраженном дисбалансе в функционировании ферментов антиоксидантной системы (рис. 2).

На фоне этих нарушений ферментного звена антиоксидантной защиты выявлено адаптивное повышение антиоксидантного потенциала плазмы в группе 2 (на 57,9%), тогда как ее показатели в группе 3 не отличались статистически значимо от значений контрольной группы, что указывает

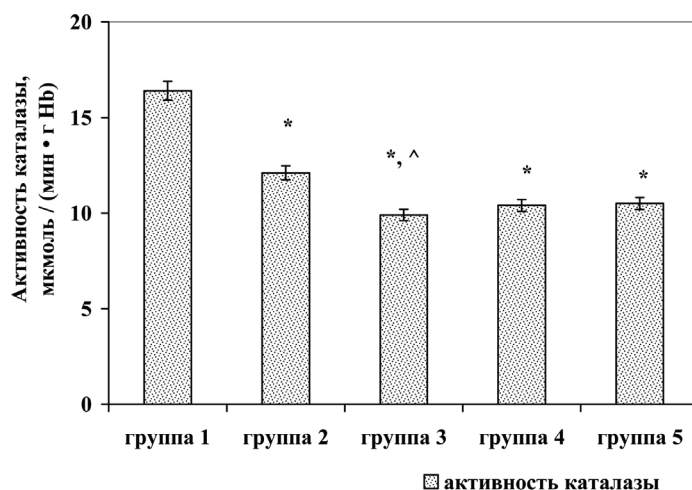


Рис. 1. Изменение активности каталазы в крови у пациентов с обструкцией желчевыводящих путей

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы 1; ^ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы 2.

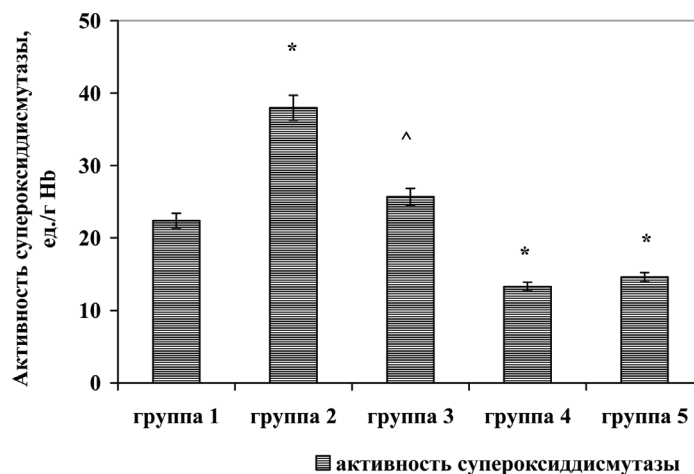


Рис. 2. Изменение активности супероксиддисмутазы в крови у пациентов с обструкцией желчевыводящих путей.

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы 1; ^ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы 2.

на наличие стойких нарушений в работе антиоксидантной защиты на системном уровне при развитии холангита.

Значительные сдвиги АОА плазмы крови установлены в группе 4 (понижение на 47,4%) и группе 5 (понижение на 36,8%), что отражает декомпенсацию в работе отдельных систем неспецифической защиты у пациентов со злокачественными новообразованиями органов билиопанкреатодуоденальной зоны.

Еще более существенные изменения состояния прооксидантно-антиоксидантной системы отмечены при изучении биохимических показателей желчи: у пациентов с холедохолитиазом активность каталазы увеличивалась на 71,1%, тогда как при развитии у них холангита каталазная активность желчи превышала контрольные значения в 5,1 раза (рис. 3), а аналогичные показатели в группе 2 – в 2,9 раза ($p < 0,05$).

Кроме того, установлено, что активность каталазы в группе 4 была снижена в сравнении с контрольными значениями на 48,9% и сопровождалась понижением МВХЛ и ПХЛ на 42,2% и 72,5% соответственно, тогда как в группе 5 активность каталазы возрастала в 4,5 раза, что указывает на значительное увеличение на местном уровне потребности в нейтрализации перекисных соединений на фоне развивающегося воспалительного процесса. Активность СОД изменялась еще более существенно: в группе 2 активность СОД увеличивалась в 9,1 раза, в группе 3 – в 16,3 раза (на 59,8% выше, чем показатели в группе 2, $p < 0,05$), в группе 4 она была в 7,9 раза выше контрольных значений, а в группе 5 ее активность возрастала в 13,1 раза в сравнении с контролем и была на 66,0% выше ($p < 0,05$), чем в 4-й группе (рис. 4).

Все эти данные в целом указывают на выраженное образование супероксидного анион-радикала при обструкции желчных путей, а также дисбаланс в работе ферментов 1-й и 2-й линий антиоксидантной системы (преимущественно за счет дисмутазной активности), который может сопровождаться снижением локальной неспецифической резистентности, особенно при воспалительных осложнениях у пациентов с механической желтухой, которая занимает одно из ведущих мест среди причин нетрудоспособности и смертности населения [11]. Последнее обусловлено в том числе и тем, что особую роль в реализации защиты организма при воспалительных процессах играет ферментное звено антиоксидантной системы, что связано с нейтрализацией свободных радикалов и реактивных молекул, образование которых значительно возрастает в условиях формирующегося окислительного стресса [17, 18, 25].

Описанные патологические биохимические нарушения приводили к снижению антиокислительной активности желчи на 59,0% в группе 4 и еще более выраженному уменьшению в группе 5 (на 72,1%). При холедохолитиазе, осложненном холангитом, понижение антиокислительной активности желчи было самым существенным (на 78,7%, $p < 0,05$), тогда как в группе 2 не было выявлено достоверных нарушений суммарной антиокислительной активности желчи благодаря адаптивным изменениям активности ферментов антирадикальной защиты.

Все это указывает на более глубокий дисбаланс прооксидантно-антиоксидантной системы, усугубляющий состояние пациентов как со злокачественными новообразованиями органов билиопанкреатодуоденальной зоны, так и с холедохолитиазом при развитии у них острого холангита. При

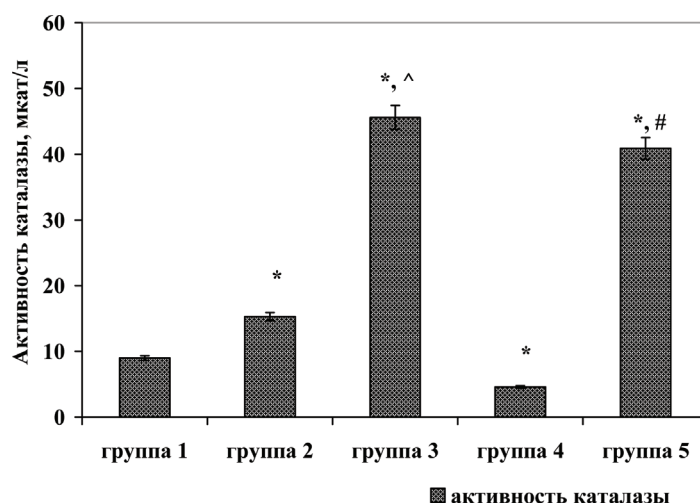


Рис. 3. Изменение активности каталазы в желчи у пациентов с обструкцией желчевыводящих путей при развитии холангита.

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы 1; ^ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы 2; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы 4.

этом на фоне падения антиоксидантной емкости желчи часто возрастает интенсивность образования свободных радикалов, особенно выраженная в группах 3 и 5 (таблица), что является показателем выраженности воспалительного процесса в желчных путях и ведет к увеличению риска возникновения гнойно-септических и рубцовых осложнений на фоне усиленной окислительной модификации биомолекул. Поэтому увеличение активности каталазы и супероксиддисмутазы, наблюдающееся в желчи у обследованных групп пациентов, указывает на компенсаторно-приспособительные реакции системы неспецифической защиты при развитии воспалительных осложнений. В этих условиях

тов с механической желтухой имеются выраженные нарушения в реализации неспецифических защитных механизмов на местном и системном уровнях, подтверждающиеся существенными изменениями функционирования ферментного и низкомолекулярного звеньев прооксидантно-антиоксидантной системы. Также показано, что большое диагностическое значение для оценки уровня дисбаланса антиоксидантной защиты имеет определение соответствующих низкомолекулярных и ферментных биохимических показателей в желчи, в наибольшей степени отражающих тяжесть местных нарушений у пациентов как с новообразованиями органов билиопанкреа-

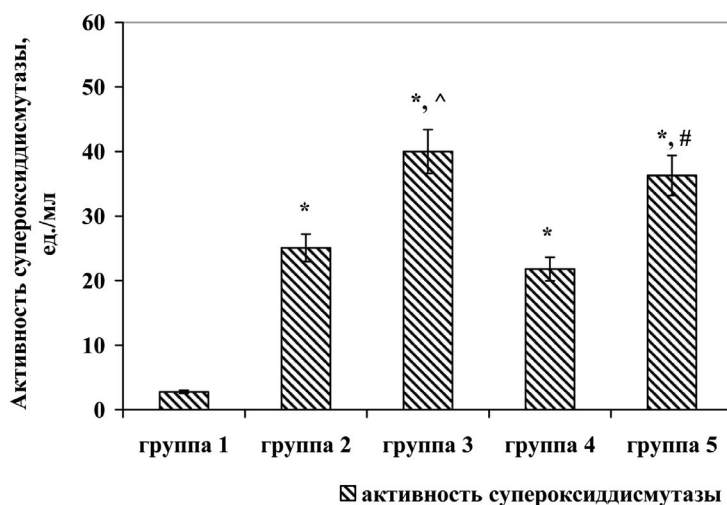


Рис. 4. Изменение активности супероксиддисмутазы в желчи у пациентов с обструкцией желчевыводящих путей при развитии холангита

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы 1; ^ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы 2; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы 4.

наиболее эффективным и безопасным вариантом помощи больным механической желтухой является малоинвазивная декомпрессия желчных путей [27], которая значительно снижает интоксикацию, предотвращая риск развития гнойно-септических осложнений и уменьшая вероятность формирования полиорганной недостаточности.

В целом полученные результаты указывают на то, что в желчевыводящих путях имеются автономные механизмы, регулирующие состояние прооксидантно-антиоксидантной системы, что важно учитывать в клинической практике, так как неадекватное функционирование отдельных компонентов антирадикальной защиты может приводить к прогрессированию патологического процесса и увеличению частоты неблагоприятных исходов в послеоперационном периоде при указанных заболеваниях.

Выводы

Таким образом, на основании проведенных исследований необходимо отметить, что у пациен-

тодуоденальной зоны, так и с холедохолитиазом, в том числе при развитии у этих групп больных воспалительных осложнений.

Изучение показателей прооксидантно-антиоксидантного звена системы неспецифической защиты организма может быть использовано в диагностическом алгоритме для малоинвазивной диагностики окислительного стресса и антиоксидантной дисфункции при заболеваниях желчевыводящих путей. Следует отметить несколько большие резервы антиоксидантной защиты у обследованных пациентов с повышением у них активности супероксиддисмутазы, что позволяет на определенном этапе нивелировать повреждающее воздействие супероксидного анион-радикала. Одновременное использование подхода с определением биохимических показателей на местном (в желчи) и системном (в крови) уровнях, в том числе оценка антиокислительной активности, максимума и площади вспышки хемилюминесценции, активности каталазы, супероксиддисмутазы,

позволит более эффективно проводить коррекцию состояния пациентов с механическими нарушениями оттока желчи при патологических изменениях в работе системы неспецифической защиты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Метод. рекомендации. – СПб: Фолиант, 2000. – 104 с.
2. Ахаладзе Г. Г. Гнойный холангит: вопросы патофизиологии и лечения // *Consilium medicum*. – 2003. – № 1. Прил. – С. 3–8.
3. Басов А. А., Барышев М. Г., Быков И. М., Павлюченко И. И., Джмак С. С., Сепиашвили Р. И. Воздействие воды с модифицированным изотопным составом на интенсивность свободнорадикальных процессов в эксперименте на лабораторных животных // *Аллергология и иммунология*. – 2012. – Т. 13. № 4. – С. 314–320.
4. Басов А. А., Павлюченко И. И., Плаксин А. М., Федосов С. Р. Использование аналогово-цифрового преобразователя в составе системы сбора и обработки информации с хемилуминестером LT-01 // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2003. – Т. 10. № 4. – С. 67–68.
5. Басов А. А., Федосов С. Р., Канус И. С., Еремина Т. В., Пшидаток Д. В., Малышко В. В. Современные способы стандартизации антиоксидантных лекарственных средств и биологически активных добавок // *Современные проблемы науки и образования*. – 2006. – № 4. – С. 149.
6. Беляков Н. А., Семеско С. Г. Антиоксидантная активность биологических жидкостей человека: методология и клиническое значение // *Эфферентная терапия*. – 2005. – Т. 11. № 1. – С. 5–17.
7. Быков И. М., Басов А. А., Быков М. И., Ханферьян Р. А. Сравнительная оценка антиокислительной активности и содержания прооксидантных факторов у различных групп пищевых продуктов // *Вопросы питания*. – 2014. – Т. 83, № 4. – С. 75–81.
8. Быков И. М., Павлюченко И. И., Луговая И. А., Басов А. А., Федосов С. Р. Сравнительная антиоксидантная емкость некоторых отечественных и импортных чайных напитков // *Успехи современного естествознания*. – 2005. – № 10. – С. 40.
9. Гаценко В. П., Атькова Е. Р., Иванченкова Р. А. Целесообразность комплексного подхода при коррекции липидных нарушений у больных желчнокаменной болезнью и холестериозом желчного пузыря // *Лечащий врач*. – 2011. – № 7. – С. 15–19.
10. Ильченко А. А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. Руководство для врачей. – М.: МИА, 2011. – 880 с.
11. Казанцева М. В., Тесленко Л. Г., Цокур И. В., Бондарева И. С. Злокачественные новообразования в Краснодарском крае (2009–2013 годы). Состояние онкологической помощи населению. – Краснодар: Издательство «Флер», 2014. – 280 с.
12. Королук М. А., Иванов Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. П. Метод определения активности каталазы // *Лабораторное дело*. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
13. Костюк В. А., Потапович А. И., Ковалева Ж. И. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // *Вопросы медицинской химии*. – 1990. – № 2. – С. 88–91.
14. Мараховский Ю. Х. Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2003. – № 1. – С. 81–91.
15. Машинский А. А., Лотов А. Н., Харнас С. С., Шкроб О. С. Гнойный холангит // *Хирургия им. Н. И. Пирогова*. – 2002. – № 2. – С. 58–65.
16. Маят В. С., Шаповальянц С. Г., Тебердиев И. О. Парафатеральные дивертикулы двенадцатиперстной кишки // *Хирургия*. – 1985. – № 4. – С. 44–47.
17. Павлюченко И. И., Басов А. А., Быков И. М., Орлова С. В. Интегральные методы оценки уровня эндогенной интоксикации и перекисного окисления биомолекул при острых и хронических заболеваниях // *Аллергология и иммунология*. – 2004. – Т. 5. № 4. – С. 551–555.
18. Павлюченко И. И., Быков М. И., Федосов С. Р., Басов А. А., Быков И. М., Моргоев А. Э., Гайворонская Т. В. Комплексная оценка состояния системы про-антиоксиданты в различных биологических средах у хирургических больных с гнойно-септическими осложнениями // *Успехи современного естествознания*. – 2006. – № 6. – С. 82–83.
19. Пауткин Ю. Ф., Климов А. Е. Механическая непроходимость желчных путей (механическая желтуха). – М.: Профиль, 2010. – 224 с.
20. Стойко Ю. М., Левчук А. Л., Бардаков В. Г., Ветшев П. С. Возможности современных методов диагностики и обоснование лечебной тактики при механической желтухе // *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. – 2008. – № 2. – С. 24–32.
21. Терехина Н. А., Заривчатский М. Ф., Владимиров А. А., Хлебников В. В. Показатели антиоксидантной защиты при острым и хроническом холецистите // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2008. – № 4. – С. 33–41.
22. Тутельян В. А., Лашнева Н. В. Биологически активные вещества растительного происхождения. Флавонолы и флавоны: распространенность, пищевые источники, потребление // *Вопросы питания*. – 2013. – Т. 82. № 1. – С. 4–22.
23. Фромм Г. Камни желчного пузыря и билиарная боль: оперировать или не оперировать? // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. – 1998. – Т. 8. № 4. – С. 82–85.
24. Хуцишвили М. Б., Рапопорт С. И. Свободнорадикальные процессы и их роль в патогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения // *Клин. медицина*. – 2002. – № 10. – С. 11–17.
25. Basov A. A., Baryshev M. G., Dzhimak S. S., Bykov I. M., Sepiashvili R. I., Pavlyuchenko I. I. The effect of consumption of water with modified isotope content on the parameters of free radical oxidation in vivo // *Fiziologichnyi zhurnal*. – 2013. – Vol. 59. № 6 – P. 50–57.
26. Begley M., Gahan C. G., Hill C. The interaction between bacteria and bile // *FEMS microbiol. rev.* – 2005. – Vol. 29. – P. 625–651.
27. Costamagna G., Pandolfi M. Endoscopic stenting for biliary and pancreatic malignancies // *J. clin. gastroenterol.* – 2004. – Vol. 38. – P. 59–67.

28. Cruz A., Padillo F. J., Tuncel I. Melatonin protects against renal oxidative stress after obstructive jaundice in rats // Eur. j. pharmacol. – 2001. – Vol. 425, № 2. – P. 135–139.
29. Faure P. Protective effects of antioxidant micronutrients (Vitamin E, selenium) in type 2 diabetes mellitus // Clin. chem. lab. med. – 2003. – Vol. 41. № 8. – P. 995–998.
30. Marin J. Bile acids: chemistry, physiology, and pathophysiology // World j. gastroenterol. – 2009. – Vol. 15. № 7. – P. 804–816.
31. Ringold D. A., Jonnalagadda S. Complications of therapeutic endoscopy: a review of the incidence, risk factors, prevention, and endoscopic management // Tech. gastrointest. endosc. – 2007. – Vol. 9. № 2. – P. 90–103.
32. Varia D., Dowsett J. E., Hatfield A. R., Cairns S. R., Polydorou A. A., Cotton P. B., Salmon P. R., Russell R. C. Is duodenal diverticulum a risk factor for sphincterotomy? // Gut. – 1989. – Vol. 30. – P. 939–942.
33. Yashin A. Y. A flow-injection system with amperometric detection for selective determination of antioxidants in foodstuffs and drinks // Russian Journal of General Chemistry. – 2008. – Vol. 78. Issue 12. – P. 2566–2571.

Поступила 30.04.2015

С. М. ГЕРАСИМЕНКО, О. С. ПОЛУНИНА, И. В. СЕВОСТЬЯНОВА, Л. П. ВОРОНИНА

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА

*Клинико-диагностическое отделение ФГБУ
«Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России,
Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская Роща, 4,
тел. (8512) 31-10-00. E-mail: docsveta2008@rambler.ru*

Ранняя диагностика аортального стеноза может начинаться с выявления гипертрофии миокарда левого желудочка методом двухмерной доплер-эхокардиографии. Для аортального стеноза характерно концентрическое ремоделирование левого желудочка, когда при нормальном индексе массы миокарда левого желудочка увеличен индекс относительной толщины стенки. Нами было проанализировано 48 случаев аортального стеноза. Пациенты были поделены на две сопоставимые группы: первая группа – пациенты с критическим аортальным стенозом, вторая – с легким аортальным стенозом. У пациентов первой группы преобладала концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка, у пациентов второй группы – нормальная геометрия левого желудочка. И в той, и в другой группе практически половина пациентов имела концентрическое ремоделирование левого желудочка. Выявлена умеренная прямая корреляционная связь максимального градиента на аорте и толщины межжелудочковой перегородки, а также левой ее части.

Ключевые слова: аортальный стеноз, гипертрофия левого желудочка, концентрическое ремоделирование, эхокардиография.

S. M. GERASIMENKO, O. S. POLUNINA, I. V. SEVOSTYANOVA, L. P. VORONINA

CLINICAL AND DIAGNOSTIC FEATURES OF AORTIC STENOSIS

*Clinical-diagnostic department, Federal state budgetary institution
«Federal center of cardiovascular surgery»,
Russia, 414011, Astrakhan, Pokrovskaja roshha str., 4,
tel. (8512) 31-10-00. E-mail: docsveta2008@rambler.ru*

Early diagnosis of aortic stenosis may begin with the identification of left ventricular hypertrophy by two-dimensional Doppler echocardiography. For aortic stenosis characterized by concentric left ventricular remodeling, when the index for normal left ventricular mass index increased relative wall thickness. We analyzed 48 cases of aortic stenosis. Patients were divided into two matched groups: the first group – patients with critical aortic stenosis, the second – with easy aortic stenosis. Patients of the first group prevailed concentric left ventricular hypertrophy in patients of the second group of normal left ventricular geometry. And in one and in the other group almost half of the patients had concentric remodeling of the left ventricle. A moderate positive correlation maximum gradient on the aorta and the thickness of the interventricular septum and the left part of it.

Key words: aortic stenosis, left ventricular hypertrophy, concentric remodeling, echocardiography.

Проблема аортального стеноза (АС) занимает одно из ведущих мест в кардиохирургической практике [2, 3, 9, 10]. После ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии АС находится на третьем месте среди сердечно-сосудистых заболеваний в развитых странах [1, 6]. Актуальность изучения особенностей клинического течения АС заключается в том, что данное заболевание длительно протекает бессимптомно. Ранняя диагностика бессимптомного АС может начинаться с выявления гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) методом двухмерной доплер-эхокардиографии (ЭхоКГ). ГМЛЖ развивается как адаптация на высокое систолическое давление при сохранном объеме камер сердца. Гипертрофированная стенка левого желудочка позволяет противостоять повышенному внутрисердечному давлению, а систолическое напряжение стенки (постнагрузка) остается нормальным. Для АС, в том числе критического, характерно концентрическое ремоделирование левого желудочка [7]. Если гипертрофический процесс неадекватен, относительная толщина стенок увеличивается непропорционально давлению, напряжение стенки возрастает и большая постнагрузка приводит к снижению фракции выброса (ФВ). Другая проблема, которая особенно распространена у пожилых пациентов, чаще у женщин, – это чрезмерная степень гипертрофии, когда толщина стенок возрастает больше, чем необходимо для уравнивания высокого внутрисердечного давления [4, 5]. В результате систолическое напряжение стенок низкое, а ФВ высокая; такая неадекватная гипертрофия левого желудочка – предиктор высокой периперационной заболеваемости и летальности [4]. При снижении сократимости сердца в результате повышенной постнагрузки наблюдается снижение ФВ левого желудочка.

Цель работы – оценить особенности ремоделирования левого желудочка, гипертрофии межжелудочковой перегородки, выявить взаимосвязь максимального градиента на аортальном клапане и степени выраженности ГМЛЖ у пациентов с критическим и легким АС.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 48 человек с АС. Динамическое наблюдение за пациентами и их комплексное обследование осуществлялись в условиях ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (г. Астрахань). Пациенты были поделены на группы. Первая группа с тяжелым и критическим АС дегенеративного генеза (31 человек, 15 женщин и 16 мужчин), средний возраст $62,6 \pm 7,3$ года. Вторая группа – с легким АС и кальцинозом аорты

(17 человек, 14 женщин и 3 мужчины), средний возраст $60 \pm 6,8$ года. Всем пациентам проведено клиническое обследование с анализом жалоб, изучением анамнеза болезни, оценкой общего состояния; выполнены электрокардиография в 12 отведениях и коронарная ангиография.

Эхокардиографическое исследование осуществлялось на аппарате «Philips iE 33» секторальным датчиком 3,5 МГц. Раздельное измерение правой и левой частей МЖП проводилось с помощью оригинальной методики двухмерной ЭхоКГ. Степень тяжести АС оценивали по максимальному и среднему систолическим градиентам на уровне створок аортального клапана. Измеряли площадь отверстия аортального клапана планиметрически, индексировали к площади поверхности тела (ППТ).

В исследуемую группу не включались пациенты с сопутствующим митральным стенозом. Массу миокарда вычисляли автоматически по формуле, рекомендованной Американским обществом эхокардиографии (ASE). Массу миокарда левого желудочка индексировали к ППТ (ИММЛЖ). В качестве пороговых значений для диагностики ГМЛЖ использовали критерии, рекомендованные ASE [8]. Для диагностики гипертрофии миокарда ИММЛЖ составлял более 95 г/м^2 для женщин и более 115 г/м^2 для мужчин. Для диагностики дилатации левого желудочка использовали индекс конечно-диастолического объема (ИКДО) более 75 мл/м^2 . Вычисляли индекс относительной толщины (ИОТ) по формуле: $\text{ИОТ} = (2 \times \text{толщина задней стенки левого желудочка в диастолу}) / \text{конечно-диастолический размер}$. ИОТ применяли для оценки геометрии левого желудочка совместно с ИММЛЖ. Концентрическую ГМЛЖ выявляли при $\text{ИОТ} \geq 0,42$ и $\text{ИММЛЖ} > 95 \text{ г/м}^2$ для женщин и $> 115 \text{ г/м}^2$ для мужчин. Концентрическое ремоделирование выявляли при $\text{ИОТ} \geq 0,42$, $\text{ИММЛЖ} \leq 95 \text{ г/м}^2$ для женщин и $\leq 115 \text{ г/м}^2$ для мужчин; геометрия сердца расценивалась как нормальная при показателях $\text{ИОТ} \leq 0,42$ и $\text{ИММЛЖ} \leq 95 \text{ г/м}^2$ для женщин и $\leq 115 \text{ г/м}^2$ для мужчин.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ «STATISTICA 6,0» и SPSS 17. При сравнении групп применяли непараметрический метод с использованием U-критерия Манна-Уитни для двух несвязанных групп. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. При сравнении количественных и качественных порядковых признаков использовался метод ранговой корреляции по Спирмену.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами были выявлены особенности течения критического и легкого АС. Преобладающими жалобами у пациентов с критическим АС были одышка при физической нагрузке, быстрая утом-

ляемость, стенокардитические боли, сердцебиение, а у пациентов с легким стенозом – быстрая утомляемость и одышка при физической нагрузке, головокружения (табл. 1).

Полученные данные не противоречат общепринятому мнению о появлении симптомов малого сердечного выброса у пациентов с критическим АС [12]. По данным Европейских рекомендаций по ведению пациентов с АС, предиктором развития клинических проявлений и осложнений у бессимптомных пациентов помимо повышения градиента на аортальном клапане является степень выраженности ГМЛЖ. Нами выявлены асимптомные пациенты с ГМЛЖ как в первой, так и во второй группе. В результате комплексного обследования нами обнаружено, что в первой группе преобладали пациенты с клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности (ХСН) III функционального класса (ФК) по NYHA, а во второй группе – пациенты с ХСН II ФК.

В таблице 2 приведены основные параметры внутрисердечной гемодинамики и состояния аортального клапана, полученные в ходе двухмерной ЭхоКГ. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту и ФВ левого желудочка. Сильная корреляционная связь выявлена между максимальным градиентом на аортальном клапане и ИММЛЖ ($r=0,7$, $p<0,05$) и площадью отверс-

тия аортального клапана, индексированной к ППТ ($r= -0,89$, $p<0,05$) соответственно. Обнаружена умеренная прямая корреляционная связь максимального градиента на аорте и толщины МЖП в систолу ($r=0,58$, $p<0,05$) и диастолу ($r=0,45$, $p<0,05$), а также толщины левой части МЖП и в систолу ($r=0,47$, $p<0,05$) и диастолу ($r=0,45$, $p<0,05$) соответственно. Степень выраженности ГМЛЖ отражает степень тяжести аортального стеноза как при линейном измерении толщины стенок, так и при вычислении ИММЛЖ. Корреляционная связь получена и для ИММЛЖ и толщины МЖП в систолу ($r=0,5$, $p<0,05$), и в диастолу ($r=0,47$, $p<0,05$). В настоящее время активно обсуждается геометрия левого желудочка при различной сердечно-сосудистой патологии [11]. В нашем исследовании в первой группе преобладала концентрическая гипертрофия, а во второй – нормальная геометрия левого желудочка. Практически у половины обеих групп наблюдалось концентрическое ремоделирование левого желудочка.

Таким образом, для пациентов с критическим АС характерны концентрическая гипертрофия и/или концентрическое ремоделирование левого желудочка при сохранной ФВ. У пациентов с легким АС часто сохраняется нормальная геометрия сердца и ГМЛЖ присутствует не всегда.

Таблица 1

Клинико-диагностическая характеристика групп с аортальным стенозом

Клиническая характеристика АС	Критический АС, n (%)	Гемодинамически незначимый АС, n (%)	Всего, n (%)	p
Сахарный диабет	2 (6,4%)	1 (5,8%)	3 (6,2%)	$p=0,97$
Артериальная гипертензия	25 (80,6%)	14 (82,5%)	39 (81,2)	$p=0,9$
ИБС	9 (29%)	4 (23,5%)	13 (27%)	$p=0,7$
I ФК по NYHA	–	2 (9%)	2 (4,2%)	$p=0,5$
II ФК по NYHA	9 (29%)	13 (76,4%)	22 (45,8)	$p=0,007$
III ФК по NYHA	22 (79%)	2 (9%)	24 (50%)	$p=0,0007$
Асимптомные	2 (6,4%)	1 (5,8%)	3 (6,2%)	$p=0,9$
Утомляемость	14 (45,1%)	14 (82,3%)	28 (58,3)	$p=0,11$
Одышка при нагрузке	30 (97%)	16 (94,1%)	46 (95,8)	$p=0,8$
Сердцебиение	13 (42%)	5 (29,4%)	18 (37,5)	$p=0,47$
Стенокардитические боли	17 (55%)	4 (23,5%)	21 (43,7)	$p=0,07$
Головокружения	9 (29%)	9 (52,9%)	18 (37,5)	$p=0,17$
Синкопе	2 (7,4%)	2 (11,7%)	4 (8,3%)	$p=0,7$
Отеки нижних конечностей	6 (19,3%)	3 (17,6%)	9 (18,8%)	$p=0,9$
Нормальная геометрия ЛЖ	–	9 (52,9%)	9 (18,8%)	$p=0,002$
Концентрическое ремоделирование	13 (42%)	7 (41,2%)	20 (41,6)	$p=0,9$
Концентрическая гипертрофия	18 (58%)	1 (5,8%)	19 (39,6)	$p=0,003$

Примечание: ИКДО – индекс конечно-диастолического объема, ИКСО – индекс конечно-систолического объема, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИОТ – индекс относительной толщины.

Параметры внутрисердечной гемодинамики и состояния аортального клапана

Параметры	Критический АС (n=31)	Гемодинамически незначимый АС (n=17)	Критерий Манна-Уитни
ИКДО, мл/м ²	72,7 (37–113)	56,9 (42,3–87)	p=0,01
ИКСО, мл/м ²	32 (14–63)	27,2 (19–44)	p=0,08
ИОЛП, мл/м ²	40 (20,5–78)	28 (14,6–36)	p=0,04
ФВ ЛЖ, %	52 (35–68)	55 (50–65)	p=0,1
Максимальный градиент на аортальном клапане, мм рт. ст.	88 (45–138)	25 (13–53)	p<0,001
Средний градиент на аортальном клапане, мм рт. ст.	54 (28–92)	16 (10–30)	p<0,001
Площадь отверстия, см ²	0,7 (0,34–1,3)	1,7 (1,3–2,2)	p<0,001
Площадь отверстия/ППТ	0,35 (0,2–0,68)	1 (0,75–1,3)	p<0,001
Толщина МЖП в систолу, см	1,9 (1,2–2,5)	1,47 (1–1,9)	p<0,0001
Толщина МЖП в диастолу, см	1,5 (1,1–2,1)	1,1 (0,8–1,4)	p=0,001
Толщина правой части МЖП в систолу, см	0,6 (0,34–0,8)	0,47 (0,39–0,8)	p=0,011
Толщина правой части МЖП в диастолу, см	0,5 (0,34–0,7)	0,4 (0,3–0,7)	p=0,05
Толщина левой части МЖП в систолу, см	1,2 (0,75–1,8)	1 (0,72–1,5)	p=0,02
Толщина левой части МЖП в диастолу, см	1,0 (0,6–1,6)	0,8 (0,5–1,4)	p=0,007
Масса миокарда, г.	247 (137–391)	170 (94–242)	p=0,003
ИММЛЖ, гр/м ²	129,7 (77,4–199,5)	92,5 (59,4–116,9)	p=0,002
ИОТ	0,61 (0,5–0,78)	0,54 (0,32–0,77)	p=0,02

В обеих группах наблюдалось двукратное увеличение левой части МЖП, имеющей отношение к левому желудочку, по сравнению с правой частью МЖП, имеющей отношение к правому желудочку, поскольку именно ГМЛЖ является компенсаторной реакцией на увеличенное внутрисердечное давление при данном пороке. Степень выраженности гипертрофии МЖП может быть использована для оценки тяжести аортального стеноза, что особенно важно у асимптомных пациентов и периперационного прогноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Несукай Е. Г., Ильяш М. Г. Приобретенные пороки сердца. Руководство по кардиологии / Под ред. В. Н. Коваленко. – К.: Морион, 2008. – С. 941–962.
2. Яковлев В. А., Королев Б. Е. Дегенеративный аортальный стеноз – угроза XXI века (лекция 1) // Новые СПб. врачебн. ведомости. – 2006. – № 4. – С. 23–27.
3. Яковлев В. А., Королев Б. Е. Дегенеративный аортальный стеноз – угроза XXI века (лекция 2) // Новые СПб. врачебн. ведомости. – 2007. – № 1. – С. 21–28.
4. Aurigemma G. P., Silver K. H., McLaughlin M., Mauser J., Gaasch W. H. Impact of chamber geometry and gender on left ventricular systolic function in patients >60 years of age with aortic stenosis // Am. j. cardiol. – 1994. – Vol. 74. – P. 794–798.

5. Carroll J. D., Carroll E. P., Feldman T. Sex-associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly // Circulation. – 1992. – № 86. – P. 1099–1107.
6. Ivanovic B., Tadic M., Dincic D. The effects of arterial hypertension on aortic valve stenosis // Vojnosanit. pregl. – 2010. – Vol. 67. № 7. – P. 588–592.
7. Krayenbuehl H. P., Hess O. M., Ritter M., Monrad E. S., Hoppeler H. Left ventricular systolic function in aortic stenosis // Eur. heart. j. – 1988. – № 9. – P. 19–23.
8. Lang R. M., Bierig M., Devereux R. B. Recommendations for chamber quantification // Eur J Echocardiogr. – 2006. – Vol. 7. № 2. – P. 79–108.
9. Mookadam F., Jalal U., Wilansky S. Aortic valve disease: preventable or inevitable? // Future. cardiol. – 2010. – Vol. 6. № 6. – P. 777–783.
10. Nathaniel S., Saligram S., Innasimuthu A.L. Aortic stenosis: An update // World. j. cardiol. – 2010. – Vol. 2. № 6. – P. 135–139.
11. Oxenham H., Sharpe N. Cardiovascular aging and heart failure // Eur. j. heart. fail. – 2003. – Vol. 5. № 4. – P. 427–34.
12. Pellikka P. A., Sarano M. E., Nishimura R. A. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 3290–3295.

Поступила 16.03.2015

ОСОБЕННОСТИ СИНТЕЗА ОКСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

*Кафедра внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, клиническая больница СОГМА,
Россия, Владикавказ, тел. 89888339575. E-mail: dzuskaeva85@mail.ru*

Результаты исследования показали высокодостоверное повышение уровня нитритов крови на фоне снижения суммарного количества нитритов/нитратов крови у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, что свидетельствует о нарушении функциональной активности сосудистого эндотелия и синтеза оксида азота в период обострения заболеваний.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, эндотелиальная дисфункция, оксид азота.

Z. O. DZUSKAEVA, R. V. YENALDIEVA, S. A. AMBALOVA, I. V. ANTONIADI, V. A. AYDAROVA

FEATURES OF THE SYNTHESIS OF NITRIC OXIDE IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

*Chair of internal diseases № 1 North ossetian state medical academy,
clinic hospital of SOGMA,
Russia, Vladikavkaz, tel. 89888339575. E-mail: dzuskaeva85@mail.ru*

The results showed a highly significant increase in blood levels of nitrites background of decreasing the total amount of nitrites/nitrates levels in the blood of patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease, indicating a violation of the functional activity of vascular endothelium and nitric oxide synthesis during acute diseases.

Key words: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, activity of vascular endothelium, nitric oxide.

Введение

В последние десятилетия практически во всех странах мира отмечается рост заболеваемости бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В настоящее время в мире проживает около 300 млн. больных, страдающих БА, и к 2025 г. их количество, вероятно, увеличится еще на 100 млн. [3]. Заболеваемость хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) также прогрессивно растет и к 2020 г., по прогнозам ВОЗ, будет занимать 5-е место в структуре общей заболеваемости [11, 12]. Прогрессирование хронического воспаления и у больных БА, и у больных ХОБЛ сопровождается избыточным образованием и нарастанием активности провоспалительных медиаторов, цитокинов, хемотаксинов [2, 4, 5, 7]. С учетом того, что в любом воспалительном процессе также участвуют противовоспалительные цитокины и медиаторы, актуально изучение нарушений их соотношения, влияния на тяжесть течения заболеваний и их обострение, что ведет к улучшению стратегии и тактики лечения больных, повышению его эффективности и качества жизни.

В последние годы все большее внимание уделяют одному из подобных цитокинов – оксиду азота (NO), метаболически активному, но летучему соединению, которое синтезируется различными клетками (эндотелиоцитами, эпителиоцитами, нейтрофилами, макрофагами и т. д.) и контролирует в организме течение разнообразных биохимических процессов. Согласно данным литературы [8, 9], воспаление при БА сопровождается увеличением в сотни раз синтеза NO в результате активации индуцибельной NO-синтазы легких, что считают маркером аллергического воспаления. Однако данные о нарушениях синтеза оксида азота при ХОБЛ противоречивы. По результатам ряда исследований [10], при ХОБЛ также увеличивается синтез оксида азота соответственно тяжести течения заболевания и его обострению. По данным других авторов [6], при инфекционно-воспалительном поражении бронхального дерева у больных ХОБЛ происходит снижение уровня оксида азота.

С учетом того, что результаты изучения нарушений синтеза оксида азота были получены преимущественно при изучении суммарных

стабильных метаболитов NO в конденсатах выдыхаемого воздуха (КВВ) [4], в большей степени отражающих функциональное состояние эпителиоцитов легких, представляет интерес исследование нарушений функциональной активности сосудистого эндотелия и изменения уровня оксида азота крови, отвечающего за вазодилатацию и препятствующего развитию легочной и системной гипертензии, значительно отягощающих состояние больных и ухудшающих прогноз. В доступной литературе практически не представлены данные об изменении активности эндотелиальной синтазы оксида азота и уровня нитритов и нитратов крови при обострении БА и ХОБЛ, о влиянии тяжелых нарушений бронхиальной проходимости с соответствующей гипоксемией на эндотелиальную функцию сосудов. Между тем изучение нарушений синтеза NO эндотелием сосудов актуально, так как позволяет не только прогнозировать развитие артериальной гипертензии у больных БА и ХОБЛ, но и определить возможности коррекции выявленных нарушений, улучшения качества жизни больных, уменьшения фармакоэкономических затрат на их лечение.

Цель работы – сравнительное изучение нарушений эндотелиальной функции и синтеза оксида азота крови у больных БА и ХОБЛ в период обострения заболеваний.

Материал и методы

Нами обследовано 43 больных (20 женщин и 23 мужчины) с подтвержденным диагнозом бронхиальной астмы, установленным в соответствии с критериями GINA, пересмотр 2011 г. [3]; 48 больных хронической обструктивной болезнью легких (18 женщин и 30 мужчин). Диагноз установлен в соответствии с критериями Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD), пересмотр 2011 г. [12].

Средний возраст пациентов составил $38,4 \pm 4,5$ года с длительностью заболевания $13,3 \pm 2,4$ года. В исследование включали больных с частично контролируемой и неконтролируемой БА, а также больных ХОБЛ с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания, находящихся на стационарном лечении в период обострения.

Из исследования исключали больных с тяжелой дыхательной и сердечной недостаточностью при декомпенсации хронического легочного сердца (ДН III ст. и НК III ст.).

Контрольную группу практически здоровых лиц составили 13 мужчин и 18 женщин, сопоставимых с больными по полу, возрасту и антропометрическим данным (росту, весу, индексу массы тела).

В качестве биохимических маркеров дисфункции эндотелия исследовали содержание стабильных метаболитов оксида азота (нитритов и нитратов) в сыворотке крови больных и у лиц

контрольной группы. Забор крови у обследуемых проводили утром натощак после 12-часового голодания. Концентрацию нитритов и нитратов определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа, базирующимся на восстановлении нитратов до нитритов с определением последних реактивом Грисса. Рассчитывали концентрацию нитратов по разнице между суммарным уровнем нитритов и уровнем нитритов до реакции восстановления нитрат-аниона.

О состоянии функции внешнего дыхания (ФВД) судили по данным спирографии, использовали аппарат микропроцессорный СМП-21/01-«Р-Д» (Россия), запись и расшифровку спирограммы осуществляли по стандартной методике [12]. Измеряли и сопоставляли с должными значениями объемные и скоростные показатели ФВД, в том числе жизненную емкость легких (ЖЕЛ, л), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ, л), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁, % от долж.) и соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ (%).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета «Excel». Статистически достоверными считали отличия, соответствующие оценке ошибки вероятности 0,95 ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

По данным физикального и лабораторно-инструментального исследований, у большинства больных ХОБЛ и у 28 больных БА (67%) с частыми трудно купирующимися приступами удушья, в том числе в ночное время, было выявлено увеличение правой границы относительной тупости сердца. При аускультации выслушивались рассеянные сухие свистящие хрипы на выдохе у большинства больных БА и ХОБЛ. Электрокардиографические признаки легочного сердца (P-pulmonale, «R»V_{1,2}, отклонение электрической оси вправо и др.) были установлены у 56 обследованных пациентов (63,1%). При ЭХОКГ-исследовании у 37 больных БА и ХОБЛ были выявлены признаки гипертрофии передней стенки правого желудочка; у 19 – парадоксальное движение межжелудочковой перегородки (МЖП), свидетельствующие о перегрузке правого желудочка, и у 38 больных была диагностирована высокая легочная гипертензия – колебания систолического давления в легочной артерии (СДЛА) от 31 до 55 мм рт. ст., в среднем СДЛА соответствовало $33,7 \pm 6,8$ мм рт. ст.

При анализе результатов исследования функции внешнего дыхания было установлено высокостатистическое снижение как легочных объемов (ЖЕЛ, ФЖЕЛ л/мин), так и скоростных показателей (ОФВ₁, % от долж.) с соответствующим уменьшением соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ (%) как у больных бронхиальной астмой, так и при хронической об-

структивной болезни легких (табл. 1). Выявленные изменения показателей ФВД свидетельствовали о тяжелой бронхиальной обструкции и эмфиземе легких у обследованных больных.

При сравнительном анализе изменений уровня оксида азота крови у больных БА и ХОБЛ было выявлено высокодостоверное снижение количества конечных суммарных стабильных метаболитов оксида азота крови, более выраженное при бронхиальной астме (табл. 1). Более чем у половины больных ХОБЛ (27 пациентов) было установлено резко выраженное снижение уровня суммарных нитритов/нитратов – до $11,23 \pm 0,83$ мкмоль/л ($p < 0,001$ в сравнении с контрольной группой), что свидетельствует о развитии выраженной эндотелиальной дисфункции у них в период обострения заболевания. Однако у больных БА подобное выраженное снижение уровня суммарных стабильных метаболитов оксида азота крови обнаруживали еще чаще – у 80% обследованных пациентов. Для решения вопроса, за счет какой фракции уровень суммарных метаболитов оксида азота изменялся таким образом, отдельно проанализировали уровень нитритов и нитратов крови.

Согласно данным исследования, у обследованных больных нарушения эндотелиальной функции сосудов носили односторонний характер: уровень нитритов крови достоверно повышался в сравнении с контрольной группой как при БА, так и при ХОБЛ (табл. 1). Однако при бронхиальной астме изменения были более выраженными ($p < 0,01$), чем у больных хронической обструктивной болезнью легких ($p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой). Соответственно, снижение суммарных метаболитов оксида азота могло быть обусловлено только снижением уровня нитратов крови у больных ХОБЛ и БА, что, возможно, свя-

зано с изменениями диеты и уменьшением приема продуктов, содержащих аргинин [1], особенно при бронхиальной астме с частой аллергией на пищевые продукты. По-видимому, этим можно объяснить тот факт, что в контрольной группе у 8 человек (15,8%) и у 6 больных ХОБЛ (13,3%) были выявлены очень высокие концентрации нитратов крови: колебания от 48 до 94 мкмоль/л, однако при бронхиальной астме подобных высоких значений суммарных нитритов/нитратов крови не было установлено ни у одного из обследованных больных.

По данным литературы [8], содержание нитритов в большей степени отражает нарушение эндотелиальной функции сосудов, чем нитраты, которые изменяются даже в зависимости от пищевых пристрастий. В связи с этим более актуален анализ нарушений синтеза оксида азота эндотелием сосудов с учетом изменений именно уровня нитритов крови.

Для оценки зависимости нарушений синтеза оксида азота от степени нарушений ФВД и выраженности обструктивного синдрома все обследуемые больные были распределены на 2 группы: 1-я – с умеренно выраженными нарушениями бронхиальной проходимости ($50\% < \text{ОФВ}_1 < 70\%$) и 2-я группа – с выраженными нарушениями бронхиальной проходимости ($\text{ОФВ}_1 < 50\%$). Соотношение $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$ у всех больных было менее 0,7 (табл. 2). Согласно полученным результатам, наблюдалось достоверное увеличение уровня нитритов крови как при БА, так и при ХОБЛ. Однако во II группе больных БА с более выраженным нарушением бронхиальной проходимости ($\text{ОФВ}_1 < 50\%$) в сравнении с больными I группы было выявлено достоверное снижение уровня нитритов крови ($p < 0,05$). Подобная тенденция к снижению

Таблица 1

Изменения уровня нитритов/нитратов сыворотки крови больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n-21)	Больные с ХОБЛ (n-38)	Больные с БА (n-36)
Суммарный уровень нитритов и нитратов крови, мкмоль/л	$31,34 \pm 3,02$	$21,52 \pm 1,27^{**}$	$15,57 \pm 1,31^{***}$
Уровень нитритов крови, мкмоль/л	$1,65 \pm 0,17$	$2,26 \pm 0,09^*$	$2,47 \pm 0,14^{**}$
ЧДД, в мин	$14,88 \pm 0,31$	$24,68 \pm 0,19^{***}$	$23,30 \pm 0,37^{***}$
ЖЕЛ, л	$3,36 \pm 0,39$	$2,51 \pm 0,23^*$	$2,68 \pm 0,42^*$
ФЖЕЛ, л	$3,21 \pm 0,24$	$2,11 \pm 0,19^*$	$2,47 \pm 0,33^*$
ОФВ ₁ , л/мин	$3,08 \pm 0,21$	$1,27 \pm 0,11^{***}$	$1,41 \pm 0,12^{***}$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	$96,52 \pm 0,33$	$59,16 \pm 3,19^{***}$	$57,01 \pm 2,68^{***}$

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ в сравнении с контрольной группой.

Изменения уровня нитритов сыворотки крови больных бронхиальной астмой в сравнении с больными ХОБЛ в зависимости от степени нарушения бронхиальной проходимости ($M \pm m$)

Показатели	Контроль- ная группа (n-21)	Бронхиальная астма		ХОБЛ	
		I группа (n-21)	II группа (n-15)	I группа (n-25)	II группа (n-13)
Уровень нитритов крови, мкмоль/л	1,65±0,17	2,56±0,09***	2,14±0,15* #	2,36±0,13**	2,15±0,14 *
ЧДД, в мин	14,88±0,31	21,67±0,27***	24,73±0,29***	19,01±0,11***	25,36±0,18***
ОФВ ₁ , л/мин	3,36±0,39	2,48 ±0,29***	2,21±0,04***	2, 51±0,18***	2,10±0,16***
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	90,92±0,33	63,75±1,91***	47,61±2,99***	52,98±2,91***	33,01±2,31***

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ в сравнении с контрольной группой; # – $p < 0,05$ в сравнении II группы больных БА с I группой.

уровня нитритов крови при тяжелом нарушении бронхиальной проходимости была установлена и у больных ХОБЛ ($p > 0,05$).

При исследовании контрольной группы были выявлены крайне низкие значения уровня нитритов крови у 31,6% практически здоровых лиц: колебания от 0,321 до 1,282 мкмоль/л (в среднем $0,81 \pm 0,13$ мкмоль/л), что, по-видимому, обусловлено состоянием «метаболического покоя» сосудистого эндотелия, которое нарушалось у больных и сопровождалось повышением уровня нитритов крови, а следовательно, и оксида азота, так как подобных низких значений уровня нитритов крови не было выявлено ни у больных бронхиальной астмой, ни у больных хронической обструктивной болезнью легких.

Таким образом, при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких были выявлены однонаправленные изменения эндотелиальной функции в виде нарушения синтеза оксида азота со снижением уровня суммарных стабильных метаболитов оксида азота и повышением уровня нитритов крови, более выраженным при бронхиальной астме, что согласуется с данными литературы [9]. Нами впервые была установлена тенденция к уменьшению количества нитритов крови у больных БА и ХОБЛ при более тяжелом нарушении бронхиальной проходимости ($\text{ОФВ}_1 < 50\%$) в сравнении с больными с менее выраженным бронхообструктивным синдромом ($50\% < \text{ОФВ}_1 < 70\%$) независимо от нозологической формы. Выявленную закономерность можно объяснить прогрессирующей гипоксемией у больных с тяжелой степенью нарушения бронхиальной проходимости и глубокими нарушениями метаболических процессов, в том числе функциональной активности сосудистого эндотелия с истощением резервных

возможностей и способности к синтезу оксида азота, обладающего высокой биологической активностью (регуляция сосудистого тонуса и предотвращение гипертензионного синдрома, контроль инфекционного и аллергического воспаления, антипролиферативная, антитромбогенная активность и т. д.).

Выводы

Уровень суммарных стабильных метаболитов оксида азота (нитритов/нитратов крови) существенно снижен за счет нитратов как при бронхиальной астме, так и при хронической обструктивной болезни легких в сравнении с контрольной группой.

Уровень нитритов крови больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких достоверно повышался в сравнении с уровнем нитритов крови практически здоровых лиц, что свидетельствует о нарушении функциональной активности сосудистого эндотелия.

При выраженной степени нарушения бронхиальной проходимости прослеживалась тенденция к снижению уровня нитритов крови в сравнении с больными, у которых степень нарушения бронхиальной проходимости менее выражена, возможно, в связи с истощением компенсаторных механизмов и более глубоким нарушением метаболической активности сосудистого эндотелия независимо от нозологической формы заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрющенко В. К. Содержание нитратов в овощах // Вопросы питания. – 1981. – № 5. – С. 57–59.
2. Баранов А. А., Хаитов Р. М. Аллергология и иммунология. М., 2011. – С. 22

3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (Global Initiative for Asthma, GINA), пересмотр 2011 г.

4. Козырицкая Д. В., Огородова Л. М., Деев И. А. Биологические маркеры атопического воспаления при аллергических заболеваниях как предикторы развития бронхиальной астмы в будущем // Педиатрия. – 2007. – Том 86. № 4. – С. 9–13.

5. Дугаров И. Д., Анаев Э. Х., Чучалин А. Г. О роли цитокинов при бронхиальной астме // Пульмонология. – 2009. – № 4. – С. 96–102.

6. Симонова И. Н., Бобровник К. К. Содержание оксида азота в крови больных хронической обструктивной болезнью легких // Здоровье. Медицинская экология // Наука. – 2014. – № 2 (56). – С. 120–121.

7. Лукина Е. Ю., Перлей В. Е., Александров А. Л., Гичкин А. Ю., Козырев А. Г. Оценка функциональной активности эндотелия у пациентов с бронхиальной астмой: Тезисы 17-го Нац. конгр. по БОД. – Казань, 2007. – № 73. – С. 30.

8. Козина О. В. Метаболиты оксида азота и их значение в патогенезе бронхиальной астмы // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 6. – С. 34–36.

9. Огородова Л. Н., Козина О. В., Геренг Е. А. Участие метаболитов оксида азота в регуляции аллергического воспаления и их вклад в ремоделирование слизистой оболочки бронхов у больных бронхиальной астмой // Российский аллергологический журнал. – 2009. – № 5. – С. 11–17.

10. Соодаева С. К., Климанов И. А., Ли Т. В. и др. Изменение метаболизма оксида азота при ХОБЛ в сочетании с хронической ишемией головного мозга // Пульмонология. – 2012. – № 1. – С. 31–34.

11. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5–14.

12. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease. Date last accessed: 2011.

Поступила 04.03.2015

Д. А. ДОМЕНЮК¹, Э. Г. ВЕДЕШИНА², С. В. ДМИТРИЕНКО²

АНАТОМО-ТОПОГРАФИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДИК ПОСТРОЕНИЯ И ИССЛЕДОВАНИЯ ЗУБОЧЕЛЮСТНЫХ ДУГ

¹*Кафедра стоматологии общей практики и детской стоматологии*

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310; тел. 8-918-870-1205. E-mail: domeniyukda@mail.ru

²*кафедра стоматологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала*

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Россия, 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск-32, пр. Калинина, 11;

тел. +7 (8793) 32-44-74. E-mail: s.v.dmitrienko@pmedpharm.ru

Предложены три разновидности зубочелюстных дуг: вестибулярная зубная дуга, язычная альвеолярная дуга и зубоальвеолярная дуга. Вестибулярную зубную дугу предложено воспроизводить соединением точек, расположенных на выпуклой части вестибулярного контура окклюзионной поверхности коронок зубов, составляющих зубную дугу. Построение язычной альвеолярной дуги проводят по точкам, расположенным с язычной стороны в межзубных промежутках. Зубоальвеолярная дуга получена путём соединения точек язычной альвеолярной дуги в переднем отделе (между дистальными поверхностями клыков верхней челюсти) и серединой дистальной поверхности окклюзионного контура премоляров, моляров. Установлено, что фронтально-дистальная диагональ зубочелюстных дуг является основным параметром, определяющим соответствие размеров зубов параметрам зубочелюстных дуг.

Ключевые слова: вестибулярная зубная дуга, язычная альвеолярная дуга, зубоальвеолярная дуга, физиологическая окклюзия, зубочелюстные сегменты.

D. A. DOMENYUK¹, E. G. VEDESHINA², S. V. DMITRIENKO²

ANATOMIC AND TOPOGRAPHIC RATIONALE FOR DENTAL ARCH CONSTRUCTING AND MEASURING METHODS

¹*Department of general practice dentistry and child dentistry,*

Stavropol state medical university of Ministry of health care, Russian Federation,

Russia, 355017, Stavropol, 310, Mira street; tel: 8-918-870-1205. E-mail: domeniyukda@mail.ru

Three types of maxillary dental arches were identified: vestibular dental arch, lingual alveolar arch, and dentoalveolar arch. The vestibular dental arch is to be reproduced through connecting the dots at the most prominent part in the vestibular contour of the teeth crowns' occlusal surface, which constitute the dental arch. The alveolar lingual arch was formed through connecting the dots located at the lingual surface of the dental arch in the interdental spaces. The way to shape the dentoalveolar arch implied joining the dots of the lingual alveolar arch at the anterior part (between the distal surfaces of maxillary canines) and the middle of the distal surface of the premolars and molars' occlusal contour. The frontal distal diagonal of the dental arches was found to be the key factor that determines the match between the teeth size and the dental arches.

Key words: vestibular dental arch, lingual alveolar arch, dentoalveolar arch, physiological occlusion, dentoalveolar segments.

Современный этап развития клинической стоматологии определяется высоким уровнем фундаментальных и прикладных работ, касающихся вопросов морфогенеза, а также типовой и индивидуальной изменчивости морфологических структур челюстно-лицевой области [8, 10]. Вместе с тем, несмотря на масштабность исследований, проводимых в нашей стране и за рубежом, многие аспекты этой сложной проблемы остаются до конца не решенными [9, 11].

К настоящему времени доказано наличие полового диморфизма зубов человека. Отмечено, что женские зубы имеют меньшие размеры по сравнению с мужскими зубами во всех этнических группах [6, 7, 17, 19, 28]. Обозначены половые, расовые различия в строении других морфологических структур челюстно-лицевой области. В последние годы появилось значительное количество работ, посвященных изучению изменчивости зубочелюстной системы при различных типах конституции, описаны формы зубов и зубных дуг в соответствии с соматотипом человека [3,4,5,12,18,20].

В научных исследованиях стоматологи ориентируются на индивидуальную изменчивость челюстно-лицевой области. Обосновано, что одним из основных способов оценки саморегуляции зубочелюстной системы являются данные морфометрических параметров, определяющих соответствие размеров зубов параметрам зубочелюстных дуг. Поэтому перед проведением ортопедического, ортодонтического лечения пациентов с зубочелюстной патологией с помощью биометрических исследований целесообразно установить и персонифицировать топографические особенности анатомических образований челюстно-лицевой области [21, 22, 24].

Важнейшим фактором, определяющим положение зубов в зубном ряду, является согласованность размеров постоянных зубов параметрам

зубочелюстных дуг. Несоответствие указанных параметров приводит к скученности зубов (краудингу) или наличию межзубных промежутков (спейсингу). Проблемы взаимосвязи (взаимозависимости) размеров зубов с параметрами зубных дуг, челюстных костей и краниофациального комплекса в целом в последнее время приобретают особую значимость в связи с совершенствованием методов ортодонтического лечения пациентов с зубочелюстной патологией. Применение современных видов несъемной ортодонтической техники значительно расширило возможности лечения зубочелюстных аномалий. Использование техники эффективно в целях нормализации формы и размеров зубных рядов, коррекции роста и развития апикальных базисов челюстей и челюстных костей, создания согласованного миодинамического равновесия, улучшения эстетики и функционирования зубочелюстной системы [1].

Параметры зубных дуг устанавливаются в различных направлениях. При измерении зубных дуг в трансверсальной плоскости предложены методы Пона, Линдер-Харта; в сагиттальном – метод Коркхауза. Равенство сегментов зубных дуг выявлено Герлах [13, 27, 29]. Следует отметить, что предложенные методы основаны на измерении между точками, расположенными на зубах, а не на зубной дуге. Конструирование формы зубной дуги верхней челюсти осуществляют по геометрически-графической репродукции Хаулея – Гербера – Гербста, ориентиром при построении которой является сумма медиально-дистальных диаметров в трех передних зубов (клыка, медиального и латерального резцов верхней челюсти) [23, 25]. Недостатком данной репродукции являются отсутствие расположения основных точек на зубах верхней челюсти, соприкасающихся с зубной дугой, а также отсутствие ориентиров для измерения [14]. Главными условиями правильного расположения зубов является соответствие

размеров зубов параметрам зубных дуг. Предложенный метод анализа лонгитудинальной длины зубных рядов (Nance, 1947) основывается на том, что длина зубной дуги (от дистальной поверхности первого постоянного моляра до дистальной поверхности антимера) соответствует мезиально-дистальным диаметрам коронок зубов, составляющих зубной ряд. При этом зубная дуга не соответствует зубной дуге, предложенной Хаулеем, Гербером и Гербстом, и проходит через середину жевательной поверхности моляров и премоляров [26, 30].

В научной литературе представлены разрозненные данные о расположении зубов относительно анатомических ориентиров. Так, по данным телерентгенографии, стресс-ось по Бимлеру устанавливает положение первых премоляров. Относительным показанием к удалению первых премоляров является их локализация кпереди стресс-оси (ортодонтические показания). В то же время первые премоляры могут находиться впереди указанного ориентира при адентии латеральных резцов, при расположении клыка между премолярами (транспозиции), и удаление премоляра в данных случаях будет нецелесообразным [16].

Достоверно установлено, что основной причиной аномалий зубных дуг является несоразмерность зубов параметрам зубочелюстных дуг. Системный анализ пространства в зубном ряду выражается в миллиметрах дополнительной или дефицитной длины зубного ряда. Обоснованы разнообразные методы определения свободного (дефицитного) пространства зубных дуг. По данным рентгенологического исследования наиболее информативна методика суммарного мезиально-дистального размера непрорезавшихся зубов. Разность между размерами непрорезавшихся постоянных боковых зубов и размерами имеющегося для них промежутка носит название свободного пространства (S. L. Horowitz, 1966). Однако применение этих данных возможно только в периоде сменного прикуса [15].

Особо актуальна систематизация показаний к удалению отдельных зубов в период ортодонтического лечения. Абсолютными показаниями к удалению зубов у пациентов с зубочелюстными аномалиями являются сверхкомплектные зубы аномальной формы, затрудняющие прорезывание комплектных зубов либо нарушающие форму зубных дуг, а также зубы при относительной и абсолютной макродонтии [2]. Нередко удаление зубов проводится эмпирически или по отдельным параметрам анализа телерентгенографии. До настоящего времени нет четких показаний к удалению отдельных зубов с учетом степени соответствия индивидуальных размеров постоянных зубов параметрам альвеолярных дуг. Требуется дальнейшее исследование степени соответствия

размеров зубов параметрам зубочелюстных дуг на основании индивидуализации анатомо-топографических ориентиров.

Цель исследования – анатомо-топографическое обоснование методик построения, исследование зубочелюстных дуг и определение основных параметров зубных, альвеолярных, зубоальвеолярных дуг верхней и нижней челюстей при физиологической окклюзии постоянных зубов.

Материалы и методы исследования

Материалом для морфологического исследования послужили 19 паспортизированных черепов, принадлежавших лицам зрелого возраста (21–35 лет) с физиологической окклюзией постоянных зубов, из архива ГБУЗ Ставропольского края «Бюро судебной экспертизы» в соответствии с рекомендациями, выработанными и одобренными на научной конференции по возрастной морфологии, физиологии и биохимии АПН СССР (Москва, 1965; Одесса, 1975). Указанные препараты отбирались без видимых проявлений костной патологии. На препаратах челюстей были нанесены точки для морфометрических измерений зубочелюстных дуг. Нами предложено три разновидности зубочелюстных дуг: вестибулярная зубная дуга, язычная альвеолярная дуга и зубоальвеолярная дуга.

Основными параметрами для измерения зубных дуг считали ширину дуги, глубину дуги и фронтально-дистальную диагональ (рис. 1, 2, 3).

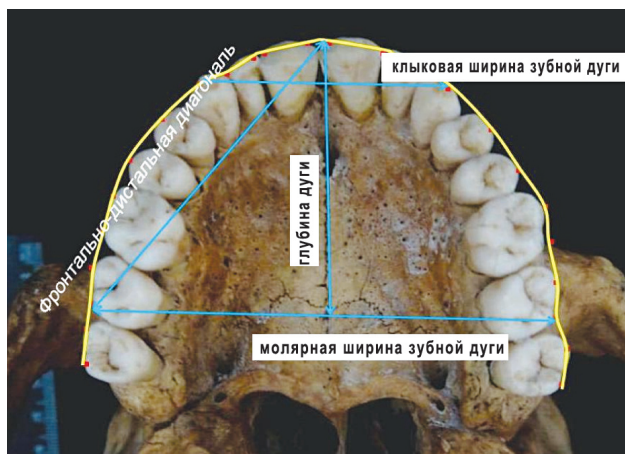
Ширина дуги измерялась между клыками, премолярами и молярами в установленных точках (W). Глубину дуги измеряли от фронтальной вестибулярной точки до линии, соединяющей вестибулярно-дистальные точки антимеров по проекции срединного небного шва (L).

Фронтально-дистальную диагональ измеряли от фронтальной вестибулярной точки до вестибулярно-дистальной точки дуги и обозначали соответственно номеру зуба в зубной дуге (FD). Для определения формы и размеров зубных дуг наибольшее значение имели мезиально-дистальные диаметры коронок зубов, составляющих зубной ряд.

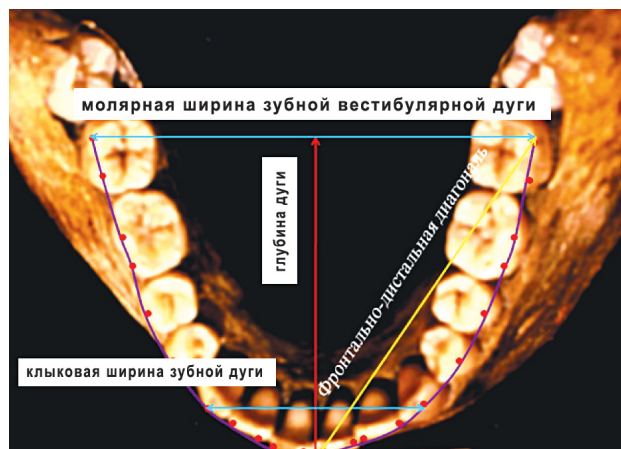
Статистическая обработка результатов исследований проводилась с использованием программ «Microsoft Excel XP», «Statistica 6.0» и включала описательную статистику, оценку достоверности различий по Стьюденту и корреляционный анализ с вычислением парных коэффициентов корреляции Спирмена (r). Одновременно рассчитывали значения статистики непараметрического U-критерия Манна-Уитни. При оценке достоверности отличий использовалось значение $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования мезиально-дистальных диаметров коронок зубов нативных препаратов представлены в таблице 1.

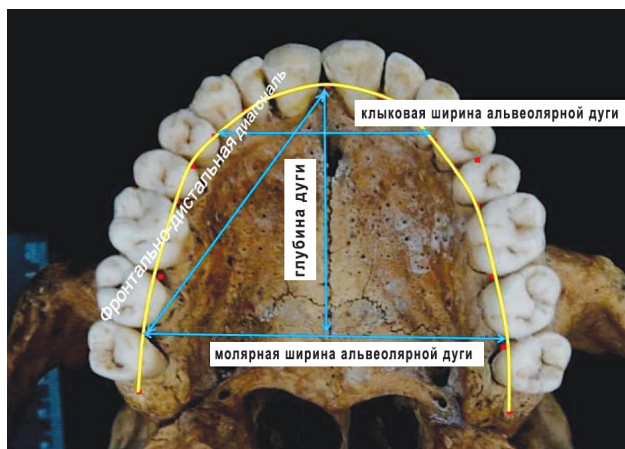


а

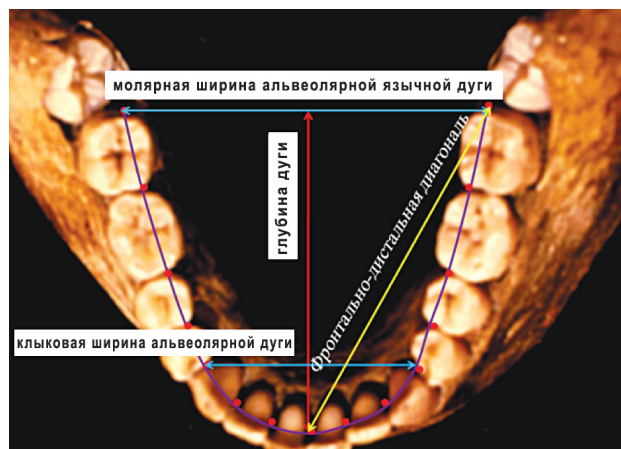


б

Рис. 1. Фотографии нативных препаратов верхней (а) и нижней (б) челюстей с нанесенными реперными линиями для измерений вестибулярной зубной дуги

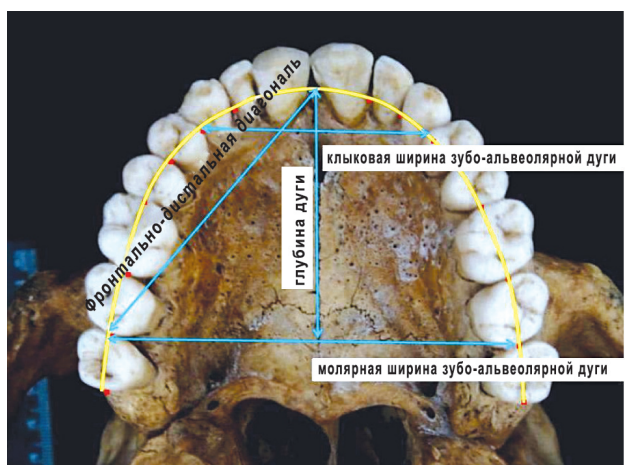


а

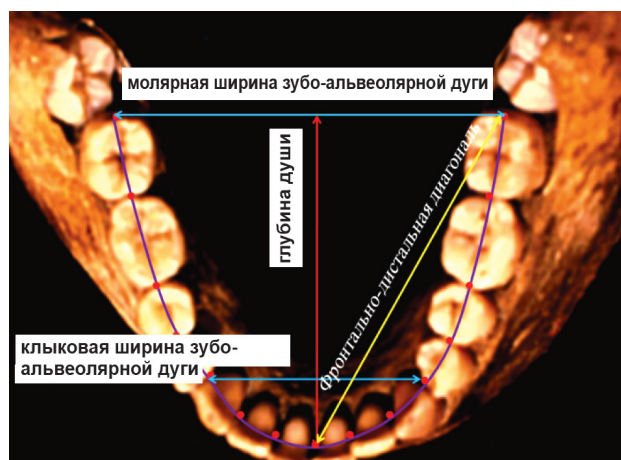


б

Рис. 2. Фотографии нативных препаратов верхней (а) и нижней (б) челюстей с нанесенными реперными линиями для измерений язычной альвеолярной дуги



а



б

Рис. 3. Фотографии нативных препаратов верхней (а) и нижней (б) челюстей с нанесенными реперными линиями для измерений зубоальвеолярной дуги

**Мезиально-дистальные (М-Д) и вестибулярно-язычные (В-Я)
диаметры коронок зубов нативных препаратов ($M \pm m$, $p \leq 0,05$)**

Наименование зубов	Диаметры коронок зубов:			
	верхней челюсти (в мм)		нижней челюсти (в мм)	
	М-Д	В-Я	М-Д	В-Я
Медиальный резец	8,74±0,23	7,41±0,21	5,53±0,15	6,15±0,14
Латеральный резец	7,03±0,14	6,78±0,19	6,14±0,17	6,41±0,15
Клык	8,19±0,25	8,23±0,18	7,0±0,16	7,44±0,17
Первый премоляр	7,21±0,21	9,19±0,22	7,15±0,16	8,05±0,14
Второй премоляр	6,8±0,19	9,76±0,25	7,23±0,19	8,23±0,19
Первый моляр	10,75±0,23	11,45± 0,24	11,25± 0,18	10,76±0,21
Второй моляр	9,75±0,25	11,23±0,26	10,4±0,21	10,31±0,22

Таблица 2

Ширина зубочелюстных дуг нативных препаратов ($M \pm m$; $p \leq 0,05$)

Параметры дуги	Ширина дуги (в мм)					
	зубной		альвеолярной		зубоальвеолярной	
	верхней	нижней	верхней	нижней	верхней	нижней
W2	24,50±1,17	20,04±0,86	21,02±0,72	19,01±0,57	20,98±0,63	18,98±0,52
W3	31,31±1,31	26,98±0,91	27,52±0,85	26,51±0,83	27,66±0,71	26,48±0,63
W4	41,98±1,38	36,05±1,12	33,69±0,93	31,56±1,12	35,49±0,84	34,52±0,72
W5	49,04±1,42	42,56±1,19	38,98±1,14	36,02±1,29	43,01±0,96	38,98±0,84
W6	54,87±1,61	49,09±1,37	44,02±1,23	42,01±1,36	49,99±1,12	45,50±0,99
W7	58,44±1,52	54,26±1,46	46,52±1,39	49,52±1,49	53,09±1,15	50,97±1,27

Сумма четырех резцов верхней челюсти в среднем составила 31,51±0,24 мм. Сумма четырех резцов нижней челюсти в среднем составила 23,34±0,16 мм. В связи с этим индекс Тона составил 1,35.

Сумма 12 зубов на верхней челюсти (от первых постоянных моляров) в среднем была 96,78±0,36 мм, на нижней челюсти – 88,52±0,27 мм. Сумма 6 передних зубов на верхней челюсти (от клыка до клыка) в среднем была 47,22±0,24 мм, на нижней челюсти – 37,34±0,27 мм.

На основании полученных данных полное соотношение по Болтону составило 91%, переднее соотношение в среднем составляло 78%.

Модуль коронок на верхней челюсти у первых моляров составил 11,1±0,16, у вторых – 10,5±0,15. На нижней челюсти модуль коронки у первых моляров составил 11,0±0,18, у вторых – 10,35±0,17. Средний модуль коронок моляров верхней челюсти составил 10,8±0,21, на нижней челюсти – 10,7±0,19, что соответствовало мезодонтизму.

Результаты исследования ширины зубочелюстных дуг нативных препаратов представлены в таблице 2.

Зубная вестибулярная дуга была шире альвеолярной и зубоальвеолярной практически во всех измеряемых точках как на верхней, так и на нижней челюсти. Отношение ширины зубной вестибулярной дуги в области вторых постоянных мо-

ляров к ширине зубной дуги в области клыков на верхней челюсти составляло 1,87±0,12, на нижней челюсти – 2,01±0,09. Отношение ширины альвеолярной язычной (небной) дуги в области вторых постоянных моляров к ширине альвеолярной дуги в области клыков на верхней челюсти составляло 1,69±0,08, на нижней челюсти – 1,87±0,11. Обращает на себя внимание, что отношение ширины зубоальвеолярной дуги в области вторых постоянных моляров к ширине зубоальвеолярной дуги в области клыков как на верхней, так и на нижней челюсти было примерно одинаковым и составляло 1,92±0,05.

Результаты исследования глубины зубочелюстных дуг нативных препаратов представлены в таблице 3.

Результаты исследования показали, что глубина зубочелюстных дуг на нижней челюсти была несколько больше, чем на верхней. Глубина зубной дуги до вторых постоянных моляров на верхней челюсти в среднем составляла 36,8±1,29 мм, на нижней челюсти – 42,0±1,56 мм.

Результаты исследования фронтально-дистальной диагонали зубочелюстных дуг нативных препаратов представлены в таблице 4.

Результаты исследования показали, что отношение суммы мезиально-дистальных диаметров семи верхних зубов, составляющих половину зубной дуги, к фронтально-дистальной диагонали

Таблица 3

Глубина зубочелюстных дуг нативных препаратов ($M \pm m$, $p \leq 0,05$)

Параметры дуги	Глубина дуги (в мм)					
	зубной		альвеолярной		зубо-альвеолярной	
	верхней	нижней	верхней	нижней	верхней	нижней
L2	4,29±0,35	4,98±0,29	3,28±0,21	4,48±0,39	3,28±0,26	4,47±0,32
L3	6,07±0,51	7,01±0,47	7,16±0,32	10,14±0,45	7,02±0,28	10,16±0,44
L4	11,01±0,67	13,80±0,72	11,67±0,31	14,59±0,52	11,01±0,52	14,45±0,59
L5	16,38±0,84	19,69±0,79	15,64±0,39	21,45±0,61	16,34±0,63	20,78±0,68
L6	27,01±1,12	29,01±1,28	26,58±0,43	32,86±1,03	24,51±0,87	32,90±0,97
L7	36,80±1,29	42,00±1,56	34,38±0,51	43,44±1,29	33,56±0,92	41,84±1,18

Таблица 4

Фронтально-дистальная диагональ зубочелюстных дуг нативных препаратов ($M \pm m$, $p \leq 0,05$)

Параметры дуги	Фронтально-дистальная диагональ дуги (в мм):					
	зубной		альвеолярной		зубоальвеолярной	
	верхней	нижней	верхней	нижней	верхней	нижней
FD 2	12,98±0,76	11,19±0,39	11,01±0,43	10,51±0,31	10,99±0,36	10,49±0,29
FD3	16,79±0,93	15,20±0,76	15,51±0,38	16,69±0,43	15,51±0,49	16,69±0,57
FD 4	23,70±1,29	22,70±0,93	20,49±0,52	21,49±0,49	20,88±0,66	22,51±0,63
FD 5	29,49±1,32	28,99±1,29	24,99±0,64	28,01±0,68	24,25±0,59	28,49±0,72
FD 6	38,50±1,46	38,01±1,75	34,51±0,56	39,00±0,74	35,01±0,71	40,01±0,78
FD 7	46,99±1,43	50,00±1,87	41,50±0,85	49,99±1,02	42,79±0,92	48,99±0,95

зубной вестибулярной дуги составило $1,25 \pm 0,04$; к фронтально-дистальной диагонали альвеолярной небной дуги $1,41 \pm 0,06$, а к фронтально-дистальной диагонали зубоальвеолярной дуги – $1,37 \pm 0,05$.

На нижней челюсти отношение размеров зубов к фронтально-дистальной диагонали составляло в среднем $1,1 \pm 0,05$ для всех зубочелюстных дуг.

Таким образом, фронтально-дистальная диагональ зубочелюстных дуг является основным параметром, определяющим соответствие размеров зубов параметрам зубочелюстных дуг.

Предложенные методы построения и исследования зубочелюстных дуг, базирующиеся на анатомо-топографических ориентирах, позволяют дифференцировать понятия зубных, альвеолярных и зубоальвеолярных дуг.

Нанесение стандартных точек позволит не только проводить сравнительную оценку результатов исследования на различных этапах ортодонтического лечения, но и индивидуализировать взаимоотношения между параметрами зубных дуг и размерами зубов в каждом конкретном клиническом случае.

Для каждой из предложенных разновидностей зубочелюстных дуг (вестибулярная зубная дуга, язычная альвеолярная дуга, зубоальвеолярная дуга) присущи базовые параметры, которые могут быть использованы для определения тактики ортодонтического лечения и выбора формы и

размеров металлических зубных дуг при лечении пациентов эджуайз техникой.

Выявление степени соответствия индивидуальных размеров зубов параметрам зубочелюстных дуг согласно предложенным анатомо-топографическим ориентирам позволит аргументированно обосновать показания к удалению отдельных зубов по ортодонтическим показаниям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аболмасов, Н. Г. Ортодонтия / Н. Г. Аболмасов, Н. Н. Аболмасов. – М.: «МЕДпресс-информ», 2008. – 433 с.
2. Дистель В. А. Пособие по ортодонтии / В. А. Дистель, В. Г. Сунцов, В. Д. Вагнер. – М.: Медицинская книга, 2001. – 216 с.
3. Доменюк Д. А. Геометрически-графическая репродукция зубочелюстных дуг при физиологической окклюзии постоянных зубов / Д. А. Доменюк, С. В. Дмитриенко, Э. Г. Ведешина, А. С. Кочконян, Т. С. Кочконян // Институт стоматологии. – 2015. – № 1 (66) – С. 31–34.
4. Доменюк Д. А. Клиническая анатомия зубов и зубочелюстных сегментов / Д. А. Доменюк, Э. Г. Ведешина, С. В. Дмитриенко, А. С. Кочконян, Ю. С. Арутюнян, Т. С. Кочконян, Д. С. Дмитриенко. – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2015. – 210 с.
5. Доменюк Д. А. Морфометрический анализ формы верхних зубочелюстных дуг с физиологической окклюзией постоянных зубов / Д. А. Доменюк, С. В. Дмитриенко, Э. Г. Ведешина, А. С. Кочконян, Д. С. Дмитриенко // Институт стоматологии. – 2015. – № 1 (66) – С. 38–40.

6. Доменюк Д. А. Оптимизация диагностики кариеса зубов у пациентов с зубочелюстными аномалиями на основе выявления прогностических факторов (Часть I) / Д. А. Доменюк, Б. Н. Давыдов, А. Г. Карслиева // Институт стоматологии. – 2014. – № 3 (64) – С. 37–40.
7. Доменюк Д. А. Оптимизация диагностики кариеса зубов у пациентов с зубочелюстными аномалиями на основе выявления прогностических факторов (Часть II) / Д. А. Доменюк, Б. Н. Давыдов, А. Г. Карслиева // Институт стоматологии. – 2014. – № 4 (65) – С. 36–38.
8. Доменюк Д. А. Оценка корреляционных связей между электролитным составом и показателями местного иммунитета смешанной слюны у пациентов с аномалиями зубочелюстной системы (Часть I) / Д. А. Доменюк, А. Г. Карслиева // Институт стоматологии. – 2014. – № 2 (63) – С. 66–68.
9. Доменюк Д. А. Оценка корреляционных связей между электролитным составом и показателями местного иммунитета смешанной слюны у пациентов с аномалиями зубочелюстной системы (Часть II) / Д. А. Доменюк, А. Г. Карслиева // Институт стоматологии. – 2014. – № 3 (64) – С. 63–66.
10. Доменюк Д. А. Применение молекулярно-генетического метода для определения интенсивности морфофункциональных изменений у пациентов с зубочелюстной патологией (Часть I) / Д. А. Доменюк, Б. Н. Давыдов, А. Г. Карслиева // Институт стоматологии. – 2014. – № 3 (64) – С. 78–80.
11. Доменюк Д. А. Применение молекулярно-генетического метода для определения интенсивности морфофункциональных изменений у пациентов с зубочелюстной патологией (Часть II) / Д. А. Доменюк, Б. Н. Давыдов, А. Г. Карслиева // Институт стоматологии. – 2014. – № 4 (65) – С. 33–35.
12. Зубов А. А. Ортодонтия. – М., 1968. – 199 с.
13. Персин Л. С. Ортодонтия. Диагностика и виды зубочелюстных аномалий – М.: Инженер, 1996. – 270 с.
14. Персин, Л. С. Ортодонтия. Современные методы диагностики зубочелюстно-лицевых аномалий: Руководство для врачей. – М.: Информ. книга, 2007. – 248 с.
15. Персин, Л. С. Стоматология детского возраста / Л. С. Персин, В. М. Елизарова, С. В. Дьякова // Учебная литература для медицинских вузов. – М.: Медицина, 2006. Изд. 5-е, перераб. и доп. – 640 с.
16. Хорошилкина, Ф. Я. Руководство по ортодонтии. – М.: Медицина, 2011. – 221 с.
17. Angle E. H. Treatment of malocclusion of the teeth. – Philadelphia: – S. S. White Dental Mfg. Co, 1907.
18. Black G. V. Descriptive anatomy of the human teeth. – Philadelphia: S. S. White Dental Mfg. Co, 1902. – P. 130–152.
19. Bonwill W. G. A. Geometrical and mechanical laws of articulation // Tr. odont. soc. penn. – 1884–1885. – P. 119–133.
20. Boone G. N. Archwires designed for individual patients // Angle Orthod. – 1963. – V. 33. – P. 178–185.
21. Broomell I. N. Anatomy and histology of the mouth and teeth. – P. Blakiston's Son & Co, 1902. – P. 99.
22. Chuck G. C. Ideal arch form // Angle orthod. – 1934. – V. 4. – P. 312–327.
23. Hawley C. A. Determination of the normal arch and its application to orthodontia // Dental cosmos. – 1935. – V. 47. – P. 541–552.
24. MacConaill M. A., Scher E. A. The ideal form of the human dental arcade, with some prosthetic application. – 7 D. Record, 1949. – V. 69. – P. 285–302.
25. Musich D. R., Ackerman J. L. The cantenometer, a reliable device for estimating dental arch perimeter // Amer. j. orthod. – 1973. – V. 63. – P. 366–375.
26. Nance H. N. The limitations of orthodontic treatment. I. Mixed dentition diagnosis and treatment // Am. j. orthod. – 1947. – V. 33. – P. 177–223.
27. Remsen W. M. Coordinated arches: an investigation into the form and interrelationship of orthodontic arch wires. – Master's Thesis, Temple University School of Dentistry. – 1964. – P. 27–29.
28. Scott J. H. The shape of dental arches // Journal of Dental Reseach. – 1957. – № 36. – P. 996–1003.
29. Stanton F. L. Arch predetermination and a method of relating the predetermined arch to the malocclusion to show the minimum tooth movement // Int. j. orthodontia. – 1922. – V. 8. – P. 757–778.
30. Wheeler R. C. A textbook of dental anatomy and physiology. – Philadelphia. – 1950. – W. B. Saunders Company – P. 196–215, 352–406.

Поступила 19.03.2015

Д. А. ДОМЕНЮК¹, Ж. С. ОРФАНОВА¹, Э. Г. ВЕДЕШИНА²

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕГИОНАРНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА У ПАЦИЕНТОВ С ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ ПРИКУСОМ И ЗУБОЧЕЛЮСТНЫМИ АНОМАЛИЯМИ

¹Кафедра стоматологии общей практики и детской стоматологии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310; тел. 8-918-870-1205. E-mail: domenyukda@mail.ru;

²кафедра стоматологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Методом реопародонтографии с использованием качественных и количественных параметров у детей, подростков в возрасте от 12 до 15 лет с физиологическим прикусом и зубочелюстными аномалиями проведена оценка гемодинамики тканей пародонта. У пациентов со скученным положением зубов диагностируется изменение реактивности сосудов пародонта при возрастании активности механизмов, ответственных за повышение сосудистого тонуса и снижение эластичности сосудистой стенки. Это свидетельствует о наличии доклинических признаков заболеваний пародонта, приводящих к явлениям стойкой вазоконстрикции и нарушениям микроциркуляции.

Ключевые слова: гемодинамика, регионарный кровоток, пародонт, реопародонтография, зубочелюстные аномалии.

D. A. DOMENYUK¹, G. S. ORFANOVA¹, E. G. VEDESHINA²

COMPARATIVE EVALUATION OF REGIONAL PERIODONTIUM TISSUE HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH PHYSIOLOGICAL OCCLUSION AND DENTOALVEOLAR ANOMALIES

¹Department of general practice dentistry and child dentistry,
Stavropol state medical university of Ministry of health care, Russian Federation,
Russia, 355017, Stavropol, 310, Mira street; tel: 8-918-870-1205. E-mail: domenyukda@mail.ru

²department of dentistry, Pyatigorsk medical-pharmaceutical institute
(branch of Volgograd state medical university), Ministry of health care, Russian Federation,
Russia, 357532, Stavropol region, 11, pr. Kalinina, Pyatigorsk-32;
tel: +7(8793)32-44-74. E-mail: s.v.dmitrienko@pmedpharm.ru

The rheoperiodontography method was employed to estimate both qualitative and quantitative parameters in children and adolescents (aged 12–15) with physiological occlusion and dentoalveolar anomalies in order to analyze their periodontium hemodynamics. Patients with hypoplasia of the jaws and teeth overcrowding reveal change in the vascular reactivity of periodontium along with an advanced activity of the mechanisms responsible for the vascular tone rise and decreased elasticity of the vascular wall. These are indicative of the pre-clinical signs of periodontal disease leading to persistent vasoconstriction and microcirculatory disorders.

Key words: hemodynamics, regional blood flow, periodontium, rheoperiodontography, dentoalveolar anomalies.

Статистически достоверное снижение интегрального показателя уровня стоматологического здоровья у детей и подростков, проживающих в различных регионах Российской Федерации, высокая частота зубочелюстных аномалий (ЗЧА), сочетание с кариозными поражениями зубов при значительной распространённости заболеваний пародонта диктуют необходимость совершенствования инновационных методов диагностики, профилактики и лечения стоматологической сочетанной патологии [8, 9, 11, 12, 20]. Опубликованные сведения зарубежных и отечественных исследователей представляют убедительные доказательства того, что распространённость заболеваний пародонта у пациентов с ЗЧА составляет 95–96% при средней интенсивности по индексу CPI равной $2,38 \pm 0,17$ сектантов, в том числе с кровоточивостью десен – $1,80 \pm 0,17$ сектантов, с зубным камнем – $0,52 \pm 0,07$ [4, 14, 15, 23, 25].

Гемодинамические нарушения играют важную роль в возникновении и развитии патологических процессов в организме человека. Среди факто-

ров, определяющих возникновение и течение патологических процессов, большую роль играют те, которые обеспечивают постоянство гемодинамики. Постоянство крови, жидкой основы организма («fluid matrix» по Y. Kenyon, цит. В. И. Козлов с соавт.) имеет особое значение для обеспечения его жизнедеятельности. Систематизация полученных данных в области аппаратного тестирования гемодинамики свидетельствует о том, что ключевым звеном в патогенезе воспалительной патологии пародонта является нарушение микроциркуляции, устанавливающее течение капиллярно-трофических реакций [2, 6, 7]. В развитии патогенетических механизмов заболеваний пародонта у детского населения ведущую роль играют нарушения со стороны микроциркуляторного русла при наличии ЗЧА, что, по мнению многих исследователей, является пусковым механизмом развития патологии пародонта. Кроме того, морфологические и функциональные изменения, вызванные ЗЧА, самостоятельно являются действенным патогенетическим фактором, определя-

ющим инициацию и развитие заболеваний тканей пародонтального комплекса [1, 5, 16].

Достоверно установлено, что тортоаномалийное положение зубов оказывает механическое сдавление на сосуды, уменьшает их просвет, увеличивает сопротивление току крови в артериях. Существенное увеличение сопротивления в приводящих артериях вызывает снижение давления в микрососудах, а ослабление микроциркуляции при ишемическом состоянии способствует нарушению питания тканей, уменьшению доставки кислорода, энергетических материалов при накоплении продуктов обмена веществ. При усилении патологических изменений в тканях пародонта отмечаются рост посткапиллярного сопротивления, уменьшение числа функционирующих капилляров, нарушение трофики пародонта при аккумуляции вазоактивных, биологически активных веществ, усугубляющих гемодинамические и реологические сдвиги [3, 10]. Нерешённые вопросы возникновения, развития патогенетических механизмов заболеваний пародонта у пациентов с аномалиями и деформациями зубочелюстной системы устанавливают необходимость расширенной диагностики, включая определение состояния микроциркуляторного русла тканей пародонтального комплекса. На основании комплексного анализа корреляционных связей между параметрами ЭКГ, электромиографии и ЭДГ доказано наличие межсистемной интеграции функционального состояния зубочелюстной и вегетативной нервной системы а также сердечнососудистой и дыхательной систем [17, 24].

Теоретически аргументировано и клинически подтверждено, что деятельность сердечно-сосудистой системы имеет своей конечной целью обеспечение обменных процессов на уровне микрососудов. Система микроциркуляции является базовым звеном, обеспечивающим метаболический гомеостаз в органах и тканях организма [13]. Сложность патогенеза микроциркуляторных нарушений требует применения достаточно чувствительных методов диагностики степени расстройства капиллярного кровотока и сопряженных изменений в микрососудах артериолярного и веноулярного звеньев микроциркуляторного русла. Одним из основных условий, характеризующих процессы обмена веществ, является давление крови в этих структурных образованиях, а важным звеном в развитии микроциркуляторных нарушений – расстройство капиллярного кровотока (от снижения интенсивности до капиллярного стаза микроциркуляторного русла). Вместе с тем артериальное давление в сосудах, в том числе в капиллярах, является одним из основных информаторов состояния зубочелюстной системы [18, 21].

Оценка формирования и развития патогенетических механизмов микроциркуляторных рас-

стройств при аномалиях зубочелюстной системы требует применения высокоинформативных и чувствительных методов диагностики гемодинамических нарушений, а также сопряженных изменений в микрососудах артериолярного и веноулярного звеньев микроциркуляторного русла. Внедрение современных функциональных методов исследования, позволяющих производить объективную регистрацию состояния капиллярного кровотока, является значимым не только для оценки системных и локальных расстройств микроциркуляции, но и для диагностики состояний, непосредственно предшествующих возникновению клинической картины, – донозологических (на грани нормы и патологии), при которых ещё допустимы обратимые изменения. Одним из неинвазивных способов оценки гемодинамики в тканях слизистой оболочки полости рта является метод реопародонтографии (РПГ). Основное преимущество РПГ заключается в диагностике степени функциональной недостаточности сосудов в результате недогрузки или перегрузки тканей пародонтального комплекса [19, 22]. В связи с тем что регионарный кровоток является механизмом обеспечения тканей продуктами обмена веществ при выполнении ими специфической, свойственной только этим тканям функции (опорной, удерживающей, трофической), неравномерное распределение жевательной нагрузки приводит к возникновению функциональной травмы – так называемого травматического узла.

Цель исследования – провести оценку гемодинамики тканей пародонта методом реопародонтографии у пациентов 12–15 лет с физиологическим прикусом, а также краудингом постоянных резцов верхней, нижней челюстей.

Материалы и методы исследования

Исследования у детей, подростков выполнены с информированного согласия родителей в соответствии с этическими принципами, предъявляемыми 24-й статьей Конституции Российской Федерации, Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World medical association declaration of Helsinki, 1964, 200 ред.), «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от № 266 19.06.2003, и этическим стандартом Комитета по экспериментам, стандартам проведения клинических исследований (ГОСТ Р 52379-2005).

Оценку состояния гемодинамики тканей пародонта проводили у 78 практически здоровых пациентов (I, II группы здоровья) в возрасте от 12 до 15 лет с интактными зубами, а также имеющих компенсированную форму кариеса (единичные кариозные поражения – I степень кариеса), обротившихся на кафедру стоматологии общей

практики и детской стоматологии ГБОУ ВПО СтГМУ, из которых были сформированы контрольная группа и группа наблюдений. В детской стоматологии возрастные группы детей 12 и 15 лет относятся к так называемым ключевым группам ВОЗ. Выбор установленной возрастной категории обусловлен тем, что указанные годы жизни детей в педиатрии рассматриваются как критические периоды онтогенеза. К двенадцатилетнему возрасту прорезывается большее число постоянных зубов и происходит их активная минерализация, а в возрасте 12–14 лет наступает период полового созревания, сопровождающийся явлениями «физиологического дисгормоноза». При морфофункциональной оценке состояния зубочелюстной системы и заболеваний пародонта эта возрастная категория объективно отражает заключительный период формирования анатомо-топографического пародонтального комплекса и зубочелюстной системы в целом. Систематизация данных позволяет рассматривать указанный возрастной период в качестве группы риска, требующей особого внимания при планировании, проведении диагностических и лечебно-профилактических стоматологических мероприятий.

Контрольную группу составили 37 пациентов с оптимальной функциональной окклюзией, не нуждающихся в ортодонтическом лечении. В группу наблюдений включён 41 пациент с краудингом постоянных резцов верхней, нижней челюстей (аномалия окклюзии I класса по Энгля). Ортодонтический диагноз ставили в соответствии с классификациями Энгля, Л. С. Персина

Оценку состояния гемодинамики тканей пародонта проводили по данным РПГ с постановкой нагрузочной функциональной пробы – общего введения вазоактивного вещества (нитроглицерин, глицеринтринитрат). При оценке гемодинамики тканей пародонта была выбрана тетраполярная методика записи реограмм. Полученная информация передавалась на четырехканальный реограф Р4-02 (номер ID 8748-82; ТУ на выпуск – ТЕ2.893.125 ТУ; класс 39; производитель – НПО «РЭМА», Львов, (Украина), соединенный с персональным компьютером. Реограф Р4-02 применяется для проведения импульсных преобразований модуля межэлектродного импеданса области органов и сосудов одномоментно по четырем каналам измерений с графическим отображением информации на мониторе. Реографическое исследование проводилось с предварительным измерением кровяного давления по традиционной методике (А. А. Прохончуков, 1980). Калибровку приборов производили до и после регистрации реографии. Ритмическую деятельность сердца контролировали во втором стандартном отведении с помощью элек-

трокардиограммы. Величина калибровочного сопротивления составляла 0,1 Ом.

Реограмма представляет собой кривую, синхронную с пульсом, и состоит из восходящей части (анакроты) «AB», вершины «B», нисходящей части (катакроты) «BC» и дикротической волны «E». Качественную и количественную характеристики РПГ проводили путем оценки визуальных параметров реографических кривых. Критерии оценки РПГ включают описание её базовых элементов:

- анакроты (крутая, пологая, горбовидная);
- конфигурации вершины (острая, заостренная, плоская, аркообразная, двугорбая, куполообразная, в виде петушиного гребня);
- катакроты (плоская, крутая);
- присутствия и степени выраженности дикротической волны (отсутствует, сглажена, четко выражена, расположена посредине нисходящей части, верхней трети, близка к основанию);
- присутствия и расположения дополнительных волн в нисходящей части.

При количественной оценке РПГ применены следующие индексы: реографический (РИ), индекс периферического тонуса сосудов (ПТС), индекс эластичности сосудистой стенки (ИЭ) и индекс периферического сопротивления (ИПС).

РИ – отношение амплитуды РПГ (b) к высоте калибровочного сигнала h (0,1 Ом):

$$РИ = \frac{b}{h \times 0,10 \text{ м}} \quad (\text{формула 1}).$$

ПТС – отношение периода времени восходящей части РПГ (α) к длительности одной кривой (T):

$$ПТС = \frac{\alpha}{T \times 100\%} \quad (\text{формула 2}).$$

ИПС – соотношение амплитуд низшей точки инцизуры (d) и быстрого кровенаполнения (a):

$$ИПС = \frac{d}{a \times 100\%} \quad (\text{формула 3}).$$

ИЭ – отношение амплитуд быстрого (a) и медленного (c) кровенаполнения:

$$ИЭ = \frac{a}{c \times 100\%} \quad (\text{формула 4}).$$

Результаты исследования показателей регионарной гемодинамики методом реопародонтографии у детей 12 лет представлены в таблице 1.

Результаты исследования показателей регионарной гемодинамики методом реопародонтографии у подростков 15 лет представлены в таблице 2.

Результаты обследования 15-летних подростков в группе контроля свидетельствуют о наличии изменений в регионарной гемодинамической системе. Индекс периферического сопротивления

Результаты исследования гемодинамики у детей 12 лет по данным реопародонтографии, Ме (P25 – P75)

Исследуемые группы	Индексы количественной оценки реопародонтограмм					
	Индекс периферического сопротивления, ИПС		Индекс эластичности сосудистой стенки, ИЭ		Индекс периферического тонуса сосудов, ПТС	
	Диапазон колебаний	Средний показатель	Диапазон колебаний	Средний показатель	Диапазон колебаний	Средний показатель
Контрольная группа	83,58–89,57	86,58	72,93–78,66	75,79	13,81–15,07	14,44
Группа наблюдений	117,74–135,03	126,39*	41,82–52,07	46,95*	19,39–27,14	23,26*

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически достоверно по сравнению с показателями пациентов контрольной группы у детей 12 лет (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

Таблица 2

Результаты исследования гемодинамики у подростков 15 лет по данным реопародонтографии, Ме (P25 – P75)

Исследуемые группы	Индексы количественной оценки реопародонтограмм					
	Индекс периферического сопротивления, ИПС		Индекс эластичности сосудистой стенки, ИЭ		Индекс периферического тонуса сосудов, ПТС	
	Диапазон колебаний	Средний показатель	Диапазон колебаний	Средний показатель	Диапазон колебаний	Средний показатель
Контрольная группа	86,37–92,04	89,21	54,21–79,85	67,03	14,04–17,92	15,98
Группа наблюдений	115,66–144,89	130,27**	41,09–47,37	44,23**	19,54–25,96	22,75**

Примечание: ** – $p < 0,05$ статистически достоверно по сравнению с показателями пациентов контрольной группы у подростков 15 лет (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

представлен медианой 15,98, а интерквартильный интервал 75-го перцентиля равен 17,92, что указывает на повышение периферического тонуса сосудов тканей пародонта. При оценке индекса эластичности сосудов (ИЭС) медиана в данной группе составляет 67,03, но при этом интерквартильный размах 25-го перцентиля равен 54,21, что доказывает присутствие в вариационном ряду пациентов со значительно пониженным тонусом эластичности сосудов. Достигнутые показатели в данной возрастной категории свидетельствуют об изменении реактивности сосудов тканей пародонта, которые выражаются в существенном снижении индексов эластичности и повышении показателей индексов периферического сопротивления и тонуса сосудов.

Анализ результатов исследования показателей регионарного кровотока в группе детей 12 лет со скученностью зубов во фронтальном отделе верхней и нижней челюстей установил повышение показателей ПТС – М 23,26 (19,39–27,14)

и ИПС – М 126,39 (117,74–135,03) при снижении индекса эластичности сосудов (ИЭС) – М 46,95 (41,82–52,07), указывая на развитие механизмов вазоконстрикции. Систематизация результатов исследования регионарной гемодинамики методом РПГ у подростков 15 лет со скученным расположением зубов на фронтальном участке верхней, нижней челюстей подтвердила аналогичную динамику уменьшения просвета кровеносных сосудов, обусловленного преходящим повышением тонуса сосудистой стенки: увеличение показателей ПТС – М 22,75 (19,54–25,96) и ИПС – М 130,27 (115,66–144,89) при уменьшении индекса эластичности сосудов (ИЭС) – М 44,23 (41,09–47,37). Данные РПГ, полученные в группах детей, подростков с ЗЧА, выявили повышение тонуса регионарных сосудов при снижении индекса эластичности сосудов, что в отдалённом прогнозе способствует формированию явлений стойкой вазоконстрикции и нарушению микроциркуляции, причём достоверной разницы между

показателями в возрастных группах при сравнении независимых выборок не установлено.

В результате визуальной оценки РПГ у детей, подростков контрольных групп установлены следующие параметры: нормальный тонус регионарных сосудов, ярко выраженная крутая анакрота, острая вершина, дикротическая волна располагается в средней трети катакроты (рис. 1А).

В результате визуальной оценки РПГ у детей, подростков с ЗЧА (скученное расположение зубов во фронтальном участке верхней, нижней челюстей) выявлены следующие показатели: пологая анакрота, уплощённая вершина, сглаженная дикротическая волна размещена у вершины вследствие затрудненного прохождения объема крови при повышении тонуса сосудов. По нашему мнению, на фоне уменьшения эластичности сосудистых стенок при повышении тонуса сосудов и периферического сопротивления время, необходимое для расширения просвета сосудов при прохождении пульсового объема крови во время систолы увеличивается. Вследствие того, что процесс уменьшения просвета кровеносных сосудов (вазодилатации) заторможен, вершина РПГ становится более плоской и дикротическая волна становится ближе к вершине (рис. 1Б).

Оценка реактивности сосудистой системы тканей пародонта, выражающаяся в установлении микроструктурных изменений сосудов, была исследована по данным РПГ с постановкой нагрузочной функциональной пробы – общего введения вазоактивного вещества (нитроглицерин, глицеринтринитрат). При проведении нагрузочной пробы с вазоактивными веществами запись РПГ производили в интервале 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20 минут.

Динамика изменения показателя РИ у детей, подростков контрольной группы: повышение на 10,8% ($P<0,05$) по сравнению с исходными данными к 1-й минуте; увеличение на 22,3% ($P<0,05$) с 1-й по 3-ю минуту; с 3-й по 5-ю минуту отмечается снижение показателя на 12,7% ($P<0,05$) по отношению к первоначальному уровню; с 10-й по 20-ю минуту

постепенное понижение до исходного уровня. Динамика изменения показателя РИ у детей, подростков с ЗЧА: резкое повышение на 21,8% ($P<0,05$) по сравнению с исходными данными к 1-й минуте; с 1-й по 3-ю минуту увеличение на 11,3% ($P<0,05$); с 3-й по 5-ю минуту рост на 13,4% ($P<0,05$); с 5-й по 7-ю минуту повышение на 17,6% ($P<0,05$); с 7-й по 10-ю минуту рост на 14,1% ($P<0,05$) – до 78,2% ($P<0,05$) по сравнению с первоначальными данными; с 10-й по 20-ю минуту плавное снижение значений, но до исходного значения к 20-й минуте РИ не приблизился на 4,4%.

Динамика изменения индекса ПТС у детей, подростков контрольной группы: рост на 12,6% ($P<0,05$) по сравнению с исходными данными к 1-ой минуте по достижении 27,8% ($P<0,05$); постепенное снижение с 1-й по 7-ю минуту на 0,6% ($P<0,05$); с 10-й по 20-ю минуту плавное понижение практически до исходного уровня (15,4%). Динамика изменения индекса ПТС у детей, подростков с ЗЧА: повышение на 6,4% ($P<0,05$) по сравнению с исходными данными к 1-ой минуте по достижении 25,9% ($P<0,05$); с 1-й по 5-ю минуту увеличение на 1,6% ($P<0,05$); с 5-й по 20-ю минуту диагностировано снижение показателей до 14,3% – на 5,2% ниже исходного уровня (рис. 2А).

Динамика изменения значений ИПС у детей, подростков контрольной группы: рост на 6,7% по сравнению с исходными данными к 1-й минуте по достижении 91,8% ($P<0,05$); постепенная нормализация амплитудных колебаний показателей к 10-й минуте на уровне 83,5% ($P<0,05$); с 10-й по 20-ю минуту последовательное восстановление до исходного уровня (85,0%). Динамика изменения значений ИПС у детей, подростков с ЗЧА: постепенное снижение показателей на 24,4% ($P<0,05$) к 5-й минуте по сравнению с исходными данными; последовательное увеличение с 5-й по 20-ю минуту значений до 117,2% – на 5,9% ниже первоначального уровня и на 32,2% выше по отношению к аналогичным данным пациентов контрольной группы (рис. 2Б).

Динамика изменения параметров ИЭ у детей, подростков контрольной группы: снижение

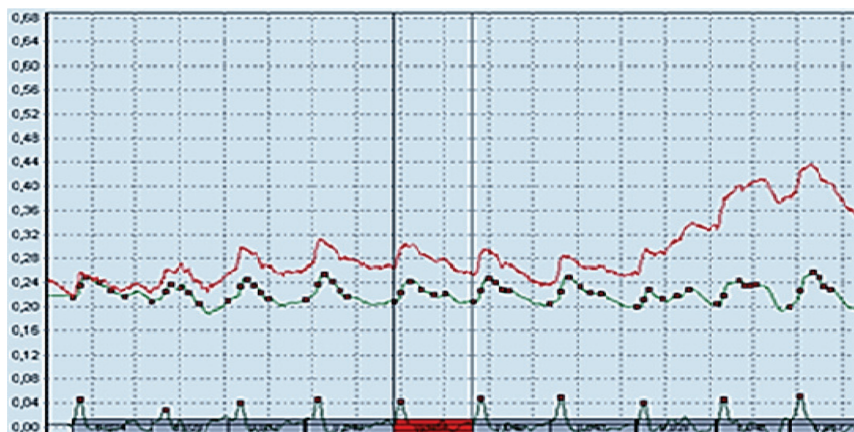


Рис. 1А. Реопародонтограмма детей, подростков контрольных групп

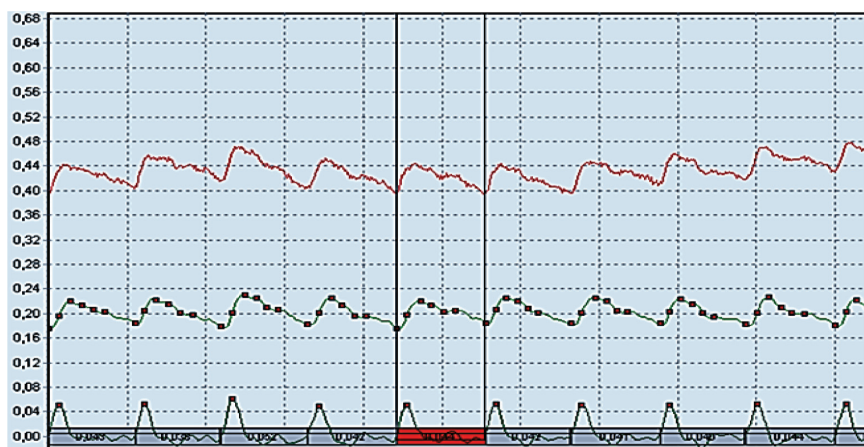


Рис. 1Б. Реопародонтограмма детей, подростков с ЗЧА

на 7,1% по сравнению с исходными данными к 1-й минуте по достижении 69,4% ($P < 0,05$); постепенное увеличение показателей к 7-й минуте до уровня 75,1% ($P < 0,05$); с 7-й по 10-ю минуту повышение значений на 2,8% – до 77,9% ($P < 0,05$) при последовательном снижении до первоначального уровня (76,4%) к 20-й минуте. Динамика изменения показателей ИЭ у детей, подростков с ЗЧА: через 1 минуту в сравнении с исходными данными ИЭ снижен на 9,5%, а с параметрами группы контроля – на 8,3%; на 3-й минуте отмечается подъём ИЭ на 7,5%, на 5-й минуте – на 6,1%, на 7-й минуте – на 1,6% ($P < 0,05$) в сопоставлении с показателями контрольной группы. К 10-й минуте значение ИЭ на 6,3% снизилось ниже уровня контроля, а к 20-й минуте ИЭ вернулся к исходному значению, оставаясь ниже контрольного уровня на 5,7% ($P < 0,05$) (рис. 2В).

Таким образом, применение метода реопародонтографии, обладающего высокой информативностью, чувствительностью, достоверностью, воспроизводимостью полученных результатов с помощью амплитудно-визуальных показателей, позволяет провести объективную оценку функционального состояния гемодинамики тканей пародонтального комплекса у пациентов не только с физиологическим прикусом, но и с зубочелюст-

ными аномалиями с целью оценки и повышения эффективности ортодонтического лечения.

У 15-летних подростков с физиологическим прикусом диагностировано наличие донозологических признаков патологии пародонта: индекс периферического сопротивления представлен медианой 15,98, а интерквартильный интервал 75-го процентиля равен 17,92, что указывает на повышение периферического тонуса сосудов тканей пародонта; медиана индекса эластичности сосудов составляет 67,03, но при этом интерквартильный размах 25-го процентиля равен 54,21, что доказывает присутствие в вариационном ряду пациентов со значительно пониженным тонусом эластичности сосудов.

У пациентов 12–15 лет со скученным положением зубов имеет место изменение функциональной реактивности сосудов тканей пародонта при отсутствии органических изменений. Это проявляется в существенном отличии значений индекса периферического сопротивления и индекса эластичности от аналогичных показателей пациентов с физиологическим прикусом. Кроме того, у детей, подростков с зубочелюстными аномалиями статистически достоверно возрастает активность механизмов, отвечающих за повышение сосудистого тонуса и снижение эластичности сосудистой стенки.

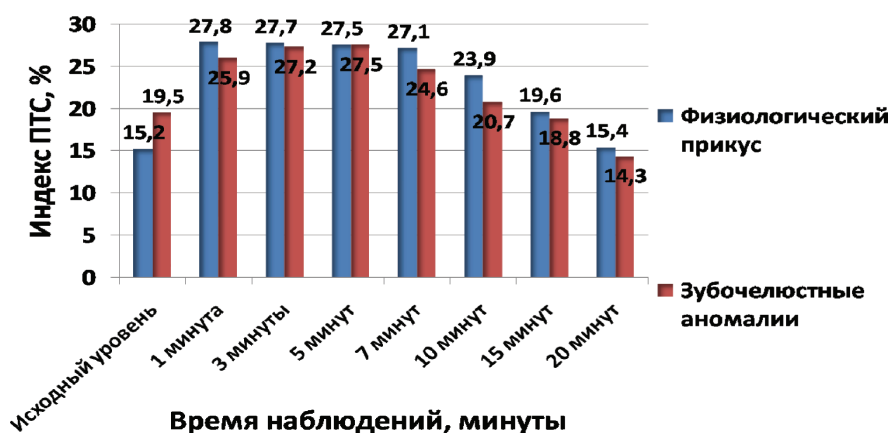


Рис. 2А. Динамика изменения индекса периферического тонуса сосудов

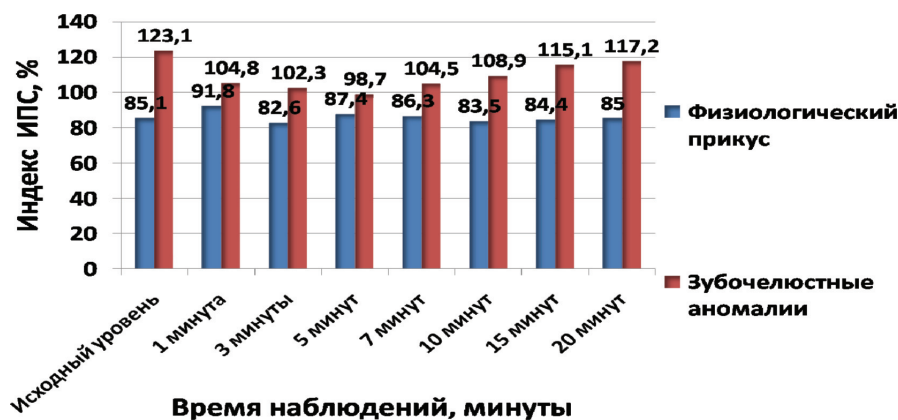


Рис. 2Б. Динамика изменения индекса периферического сопротивления

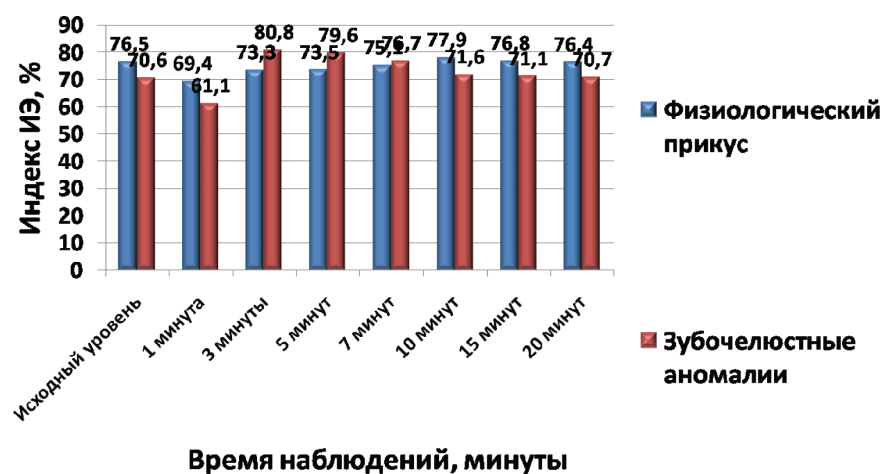


Рис. 2В. Динамика изменения индекса периферического сопротивления

Оценка качественных показателей реопародонтограмм у детей, подростков с физиологическим прикусом указывает на наличие нормотонуса регионарных сосудов: выражены крутая анакрота, острая вершина, дикротическая волна располагается в средней трети катакроты. У пациентов 12–15 лет со скученным положением фронтальных зубов диагностировано повышение тонуса регионарных сосудов: пологая анакрота, уплотненная вершина, сглаженная дикротическая волна, расположенная близко к вершине. По нашему мнению, замедление процессов вазодилатации связано со снижением эластичности сосудистых стенок и увеличением временных затрат для расширения просвета сосудов при прохождении пульсового объема крови во время систолы.

У детей, подростков с аномалиями зубочелюстной системы устойчивое повышение тонуса регионарных микрососудов прогнозирует возникновение микроциркуляторных нарушений при реакциях стойкой вазоконстрикции, причём статистически достоверной разницы между показателями в указанных возрастных категориях при проведении независимых выборок не обнаружено.

Ведущая роль в развитии заболеваний пародонта у детей, подростков с зубочелюстными аномалиями принадлежит нарушениям

гемодинамики и микроциркуляции тканей пародонта. При скученном положении резцов нижней, верхней челюстей происходят количественные и качественные изменения основных показателей, характеризующих гемодинамику и микроциркуляцию в тканях пародонтального комплекса.

Корреляция локальных нарушений в зубочелюстной системе у детей и подростков с общесоматической заболеваемостью позволяет рассматривать зубочелюстные аномалии в качестве полиорганной, социально значимой патологии. Поэтому диагностику, тактику лечения и профилактику зубочелюстных аномалий целесообразно проводить в контексте единства формирующегося организма, взаимозависимости функции его органов и систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аболмасов Н. Г. Ортодонтия / Н. Г. Аболмасов, Н. Н. Аболмасов. – М.: «МЕДпресс-информ», 2008. – 433 с.
2. Белоусов Н. Н. Реактивность сосудов пародонта в диагностике воспалительных заболеваний пародонта // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2009. – № 1. – С. 22–34.
3. Гистофизиология капилляров / В. И. Козлов [и др.]. – М.: Наука, 1994. – 232 с.

4. Дистель В. А. Зубочелюстные аномалии и деформации / В. А. Дистель, В. Г. Сунцов, В. Д. Вагнер. – Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2001. – 100 с.
5. Долгих В. Т. Клиническая патофизиология для стоматолога. – М.: Медицина, 2000. – 195 с.
6. Доменюк Д. А. Динамика изменения капиллярного кровотока у детей со скученным положением зубов на этапах аппаратного лечения / Д. А. Доменюк, Э. Г. Ведешина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 3–4. – С. 589–594.
7. Доменюк Д. А. Использование метода высокочастотной ультразвуковой доплерографии в оценке состояния гемодинамики тканей пародонта у пациентов с аномалиями положения зубов / Д. А. Доменюк, Э. Г. Ведешина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 3–4. – С. 608–613.
8. Доменюк Д. А. Оптимизация диагностики кариеса зубов у пациентов с зубочелюстными аномалиями на основе выявления прогностических факторов (Часть I) / Д. А. Доменюк, Б. Н. Давыдов, А. Г. Карслиева // Институт стоматологии. – 2014. – № 3 (64). – С. 37–39.
9. Доменюк Д. А. Оптимизация диагностики кариеса зубов у пациентов с зубочелюстными аномалиями на основе выявления прогностических факторов (Часть II) / Д. А. Доменюк, Б. Н. Давыдов, А. Г. Карслиева // Институт стоматологии. – 2014. – № 4 (65) – С. 60–63.
10. Доменюк Д. А. Оценка адаптационных механизмов при использовании съёмной ортодонтической аппаратуры у детей (иммунологические аспекты) / Д. А. Доменюк, А. Г. Карслиева // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2014. – Том XIII. № 1 (48). – С. 35–42.
11. Доменюк Д. А. Оценка корреляционных связей между электролитным составом и показателями местного иммунитета смешанной слюны у пациентов с аномалиями зубочелюстной системы (Часть I) / Д. А. Доменюк, А. Г. Карслиева // Институт стоматологии. – 2014. – № 2 (63). – С. 66–67.
12. Доменюк Д. А. Оценка корреляционных связей между электролитным составом и показателями местного иммунитета смешанной слюны у пациентов с аномалиями зубочелюстной системы (Часть II) / Д. А. Доменюк, А. Г. Карслиева // Институт стоматологии. – 2014. – № 3 (64). – С. 63–65.
13. Доменюк Д. А. Применение компьютерной капилляроскопии в изучении морфометрических параметров микрососудов и визуальной оценки микроциркуляции у пациентов с зубочелюстными аномалиями / Д. А. Доменюк, Э. Г. Ведешина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 3–4. – С. 601–607.
14. Доменюк Д. А. Применение молекулярно-генетического метода для определения интенсивности морфофункциональных изменений у пациентов с зубочелюстной патологией (Часть I) / Д. А. Доменюк, Б. Н. Давыдов, А. Г. Карслиева // Институт стоматологии. – 2014. – № 3 (64). – С. 78–79.
15. Доменюк Д. А. Применение молекулярно-генетического метода для определения интенсивности морфофункциональных изменений у пациентов с зубочелюстной патологией (Часть II) / Д. А. Доменюк, Б. Н. Давыдов, А. Г. Карслиева // Институт стоматологии. – 2014. – № 4 (65). – С. 77–79.
16. Калирона А. Справочник по детской стоматологии: пер. с англ. / А. Калирона; под ред. А. Калирона. – М.: Медпресс-Инфо, 2003. – 288 с.
17. Козлов В. И. Система микроциркуляции крови: клинико-морфологические аспекты изучения // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – № 5. – С. 84–101.
18. Кречина Е. К. Микроциркуляция в тканях десны пародонта / Е. К. Кречина, В. И. Козлов, В. В. Маслова // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2007. – 75 с.
19. Логинова Н. К. Функциональная диагностика в стоматологии: теория и практика. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 120 с.
20. Персин Л. С. Стоматология детского возраста / Л. С. Персин., В. М. Елизарова, С. В. Дьякова // Учебная литература для медицинских вузов. – М.: Медицина, 2006. – Изд. 5-е, перераб. и доп. – 640 с.
21. Петрищев Н. Н. Клиническая патофизиология для стоматологов: учеб. пособие / Н. Н. Петрищев, Л. Ю. Орехова. – СПб.: МАПО, 2002. – 109 с.
22. Ронкин, М. А. Реография в клинической практике / М. А. Ронкин, Л. Б. Иванов. – М., 1997. – 250 с.
23. Dynamic function tests for detection of physiologic and pathophysiologic reactions in coetaneous microcirculation / H. P. Albrecht (et al.) // Hautarzt. – 1995. – Vol. 46. № 7. – P. 455–461.
24. Gingivitis and periodontitis as antagonistic modulators of gingival perfusion / M. Rodriguez-Martinez, N. Parino-Marin, J. P. Loyola-Rodriguez, M. D. Brito-Orta // J. periodontol. – 2006. – Vol. 77. – № 10. – P. 1643–50.
25. Matheny J. L. Aging and microcirculatory dynamics in human gingival / J. L. Matheny, D. T. Johnson, G. I. Roth // J. clin. periodontol. – 1998. – Vol. 20. № 5. – P. 471–475.

Поступила 20.03.2015

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КАРДИИ У БОЛЬНЫХ С ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫМ РУБЦОВО-ЯЗВЕННЫМ СТЕНОЗОМ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

¹Кафедра хирургии № 1 ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета,
Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6/2;

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2»;
Адрес ????

²кафедра госпитальной хирургии Кубанского государственного медицинского университета,
Россия, 350000, г. Краснодар, ул. 40 лет Победы, 14;

Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения
«Краснодарская городская клиническая больница скорой медицинской помощи».

Адрес ??? тел. 8918-440-85-90. E-mail murat-didigov@yandex.ru

Изучены функциональные показатели нижнего пищеводного сфинктера у 32 больных с декомпенсированным рубцово-язвенным стенозом двенадцатиперстной кишки. Показано значение стенозирования двенадцатиперстной кишки в формировании грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и рефлюкс-эзофагита, а также степень недостаточности пищеводно-желудочного перехода в зависимости от степени стенозирования двенадцатиперстной кишки.

Ключевые слова: язвенная болезнь ДПК, декомпенсированный рубцово-язвенный стеноз ДПК, нижний пищеводный сфинктер, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

V. M. DURLSHTER¹, M.T. DIDIGOV², E.S. BABENKO², S.V. SOKOLENKO²

THE FUNCTIONAL STATUS OF CARDIA IN PATIENTS WITH DECOMPENSATED SCAR-ULCER DUODENAL STENOSIS

¹Department of surgery № 1 FPC and faculty of the Kuban state medical university,
State-financed health care institution «Regional clinical hospital № 2»

Russia, 350012, Krasnodar, Krasnykh partizan, 6/2;

²department of hospital surgery of the Kuban state medical university-theta,
municipal budget, institutions tion of health «Krasnodar city clinical hospital of emergency medical aid»

Russia, 350000, Krasnodar, 40 years of Victory, 14;

tel. 8918-440-85-90. e-mail murat-didigov@yandex.ru

Studied functional performance of the lower esophageal sphincter in 32 patients with decompensated scar-ulcer duodenal stenosis. Shows the value of stenosis of the duodenum in the formation of a hernia hiatal and reflux esophagitis, and the degree of failure of the esophageal-gastric junction, depending on the degree of stenosis of the duodenum.

Key words: duodenal ulcer, non-ulcer scar-stenosis of the duodenum, lower esophageal sphincter, esophageal hernia-holes of the diaphragm.

Введение

В общей структуре осложненных форм язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ДПК) частота стеноза варьирует от 10% до 63,5%, составляя в среднем 15–30%, частота декомпенсированного рубцово-язвенного стеноза ДПК (ДРЯС) составляет от 5% до 15% [1, 2, 7]. Среди других осложнений язвенной болезни ДПК стеноз является показанием к хирургическому лечению у 45–84% больных [3, 4, 5, 6].

Сужение ДПК ведет к нарушению двигательных функций органов выше препятствия. Вторич-

ным проявлением нарушений сократительного аппарата желудка, нижнего пищеводного сфинктера становится и развитие недостаточности желудочно-пищеводного перехода. У больных с декомпенсированным дуоденостенозом регистрируются различной степени гастроэзофагеальный рефлюкс, выявляется эзофагит [8, 11].

Таким образом, оптимизация хирургического лечения декомпенсированного рубцово-язвенного стеноза ДПК, поиск новых методов выполнения органосохраняющих пособий при данной патологии, необходимость хирургической кор-

рекции зоны кардиоэзофагеального перехода и антирефлюксной операции являются актуальной проблемой современной хирургической гастроэнтерологии.

Целью настоящего исследования явилось изучение моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта, кардиоэзофагеального перехода при декомпенсированном рубцово-язвенном стенозе двенадцатиперстной кишки.

Материалы и методы исследования

Функциональные показатели нижнего пищеводного сфинктера (НПС) анализировали у 32 пациентов с декомпенсированным дуоденостенозом. Эзофагокардиоманометрию проводили методом открытых катетеров с помощью специального зонда (sleeve catheter, medtronic 9012P2521) по общепринятой методике.

Манометрический зонд вводили через нижний носовой ход в желудок. Базальное желудочное давление регистрировали после 10-минутной адаптации к катетеру. Затем путем тракции зонда манжетный датчик (sleeve sensor – канал № 4) располагали на уровне кардии. При этом в пищеводе открывалось два отверстия (каналы № 1–2); одно отверстие размещалось в желудке (канал № 6). После точного размещения зонда проводили запись в течение часа, манжетный сенсор служил для мониторинга давления в кардии. Глотательную релаксацию кардии оценивали в ответ на 10–15 глотков. Глотки регистрировались специальным датчиком. Далее зонд продвигали на 15 см в желудок. Затем с помощью пулера зонд протягивали в пищевод с постоянной скоростью 1 мм/с для оценки положения, протяженности и тонуса кардии. При этом пациента просили воздержаться от глотания.

Эзофагоманометрию также проводили в комбинации с провокационным тестом – стимуляцией нижней трети пищевода баллоном в нашей модификации. Для этого использовали специальный зонд (Medtronic 9012P2551), который на конце снабжен эластичным баллоном. Моторный ответ на раздувание баллона оценивали по площади над кривой в точках на 5 и 10 см выше места раздражения в течение 30 секунд после введения воздуха в баллон.

Дополнительно реакцию на раздувание баллона оценивали по аналоговой шкале в баллах в соответствии с принятыми требованиями. За 1 – принято отсутствие чувствительности, за 2 – первое появление чувства наполнения или инородного тела за грудиной, за 3 – транзиторные ощущения, за 4 – стойкие и определенные ощущения, за 5 – дискомфортные и болевые ощущения.

Результаты и обсуждение

Базальный тонус кардиального сфинктера был достоверно снижен до $6,6 \pm 0,7$ мм рт. ст. в

сравнении с группой больных, у которых отмечены признаки формирующегося дуоденостеноза, – $16,7 \pm 1,5$ мм рт. ст. Эти данные показывают, что сужение ДПК играет определенную роль в развитии недостаточности кардиального сфинктера.

Таким образом, в случаях декомпенсированного рубцово-язвенного стеноза ДПК функция кардиального сфинктера страдает. Выраженность недостаточности мускулатуры НПС зависит от степени дуоденостеноза. При значительном сужении ДПК развивается атоническое состояние кардиального сфинктера (рис. 1).

Большей выраженности дуоденостенозу характерно достоверно меньшая протяженность брюшной части сфинктера ($p < 0,05$). Этот факт демонстрирует влияние сужения просвета ДПК на развитие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. К гастроэзофагеальному рефлюксу ведут транзиторные релаксации кардии, снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера и нарушение сфинктерной функции ножек диафрагмы [12, 13]. При дуоденостенозе основным механизмом рефлюкса называют недостаточность клапанной и сфинктерной функций кардии [8, 9, 10]. В дополнение к этому нами показано, что сужение области желудочно-дуоденального перехода может способствовать учащению транзиторных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера, что и приводит к гастроэзофагеальному рефлюксу (рис. 2).

Гиперактивность мускулатуры пищевода возникает вторично, вследствие гастроэзофагеального рефлюкса. В литературе избыточные сокращения продольной мускулатуры пищевода рассматриваются как механизм транслокации кардиального сфинктера в грудную полость [8, 9]. В соответствии с этим наблюдаемое усиление моторики пищевода при компенсированном стенозе следует расценивать как фактор развития грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Это согласуется с данными о связи динамического укорочения пищевода с амплитудой и продолжительностью волн давления [13]. На вклинение кардиального сфинктера в пищеводное отверстие диафрагмы, иными словами, на начальный этап формирования грыжи пищеводного отверстия диафрагмы также указывает высокая амплитуда инспираторных волн в области кардиального сфинктера, что отражает сократительную гиперактивность ножек диафрагмы, направленную на сдерживание от перемещения в грудную полость нижнего пищеводного сфинктера.

В итоге выраженного рефлюкс-эзофагита при грыже пищеводного отверстия диафрагмы возникают повреждение нервно-мышечного аппарата и гипомоторное состояние пищевода [8, 13]. Аналогичная картина наблюдалась нами в условиях больших грыж пищеводного отверстия диафрагмы при декомпенсированном дуоденостенозе, когда

Базальное давление кардиального сфинктера

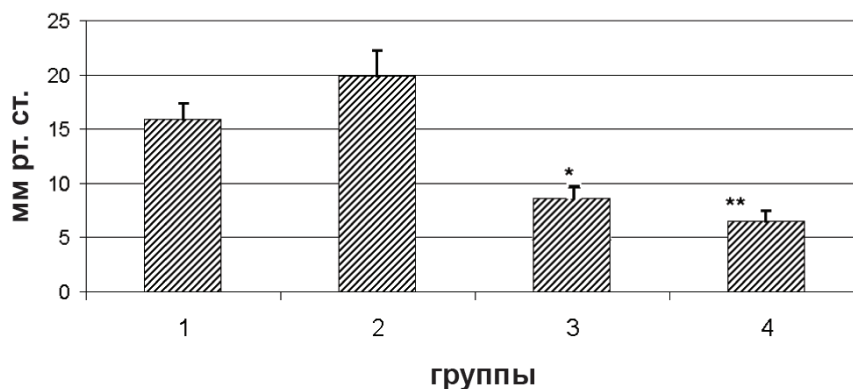


Рис. 1. Показатель тонуса НПС в группах с различными степенями дуоденостеноза

Примечание: * – различия между 3-й и 1-й группами, ** – различия между 4-й и 1, 2-й ($p < 0,05$).

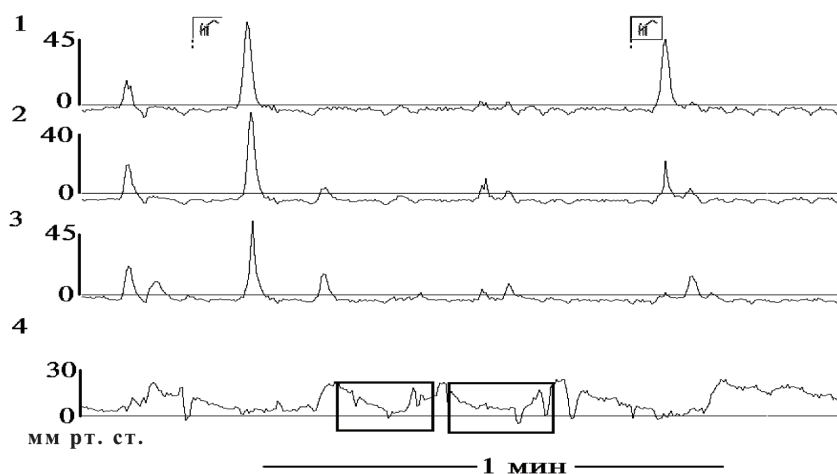


Рис. 2. Пример транзиторной релаксации НПС у больного с эзофагитом. Прямоугольниками выделены моменты расслабления НПС, не связанные с глотанием

гиперактивность мускулатуры пищевода исчезала. Тонус же кардиального сфинктера снижался в зависимости от размера кардиальной грыжи, что согласуется с данными других авторов [8].

Таким образом, декомпенсированный стеноз ДПК ведет к нарушению регуляции тонуса нижнего пищеводного отверстия. Вероятно, ключевым звеном в этом является перерастяжение стенок фундального отдела желудка вследствие замедления его опорожнения, что влияет на транзиторные релаксации нижнего пищеводного сфинктера. Впоследствии за счет гастроэзофагеального рефлюкса возникают гипермоторные нарушения моторики пищевода, что имеет определяющее значение для формирования грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, развития недостаточности пищеводно-желудочного перехода и патогенеза тяжелого рефлюкс-эзофагита, сопровождаемого атонией пищевода и кардиального сфинктера.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абакар М. С., Оноприев В. И. Хирургическая анатомия рубцово-язвенной деформации луковицы двенадцатиперс-

той кишки и селективная проксимальная ваготомия при осложненных дуоденальных язвах: Сб. науч. тр. – Краснодар, 1994. – С. 20 – 29.

2. Вагнер Е. А., Репин В. Н., Костылев Л. М. Хирургическая тактика при язвах двенадцатиперстной кишки // Тез. докл. 8 съезда хирургов России. – Краснодар, 1995. – С. 48.

3. Горбунов В. Н. Осложненные гигантские пилородуоденальные язвы: клиническая картина, диагностика, хирургическое лечение. В. Н. Горбунов, Э. Ш. Нагиев, Е. В. Столярчук // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2009. – № 3 – С. 63–69.

4. Кузин Н. М. Селективная проксимальная ваготомия с дуоденопластикой в лечении дуоденальных стенозов у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Н. М. Кузин, А. Н. Алимов // Хирургия. – 1997. – № 4. – С. 38–43.

5. Лобанков В. М. Хирургия язвенной болезни на рубеже XXI века. // Хирургия. – 2005. – № 1. – С. 58–64.

6. Окоемов М. Н., Кузин Н. М. Хирургическое лечение язвенных пилородуоденальных стенозов // Хирургия. – 1999. – № 11. – С. 61–65

7. Окоемов М. Н. Сравнительная характеристика эффективности операций при язвенном пилородуоденальном стенозе. М. Н. Окоемов, Н. М. Кузин, Н. Н. Крылов // Хирургия. – 2002. – № 5. – С. 26–29.

8. Оноприев В. В., Гоголев Д. О., Эттингер А. П. Электромиографические критерии послеоперационного гастропараза // Материалы 18 Всероссийской научной конференции с международным участием «Физиология и патология пищеварения». – Геленджик, 2002. – С. 170 – 171.

9. Оноприев В. И. Этюды функциональной хирургии язвенной болезни. – Краснодар, 1995. – 186 с.

10. Schoenberg M. H. Surgical therapy for peptic ulcer and nonvariceal bleeding // Langenbeck's arch surg. – 2001. – № 386. – P. 98–103.

11. Kubicek W. Development and evaluation of an impedance cardiac output system / W. Kubicek, I. Karnegis, K. Patterson (et al.) // Aerospace. med. – 2006 – Vol. 37. – P. 1208–1212.

12. Millat B. Surgical treatment of complicated duodenal ulcers: controlled trials / S. Meisner, J. Hoffman // World. j. surg. – 2008, Mar. № 24 (3). – P. 299–306.

13. Yeom J. S. Reflux esophagitis and its relationship to hiatal hernia / J. S. Yeom, H. J. Park, J. S. Cho (et al.) // J. Korean. me. sci. – 2009. – Vol. 14. – № 3. – P. 253–256.

Поступила 01.04.2015

Р. В. ЕСЕЛЕВИЧ, А. Н. ЛИПИН, Н. В. РУХЛЯДА, И. А. СОЛОВЬЕВ

ИММУНОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

*Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,
Россия, Санкт-Петербург; тел. 8-911-128-21-05. E-mail: r_eselevich@mail.ru*

Представлены результаты коррекции нарушений иммунного статуса у больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы. Установлено, что клинические признаки вторичной иммунной недостаточности у больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы сопровождаются изменениями лабораторных иммунологических показателей: наличием относительной и абсолютной лимфопении; снижением относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов, субпопуляции CD4⁺ лимфоцитов, а также показателей фагоцитоза. Полученные данные свидетельствуют о том, что включение в программу лечения больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы иммуномодуляторов привело к сокращению сроков лечения, снижению уровня осложнений и позитивным сдвигам в показателях, характеризующих состояние иммунной системы.

Ключевые слова: сахарный диабет, синдром диабетической стопы, диабетическая гангрена, иммунитет, вторичная иммунная недостаточность, иммунокоррекция, синдром системной воспалительной реакции, лечение.

R. V. ESELEVICH, A. N. LIPIN, N. V. RUHLYADA, I. A. SOLOVYEV

**IMMUNOTROPIC THERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT
OF PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME**

АДРЕС????

The results of correction of immune status in patients with pyo-necrotic forms of diabetic foot are presented. It is established that the clinical signs of secondary immune deficiency in patients with pyo-necrotic forms of diabetic foot are accompanied by changes in laboratory immunological parameters: the presence of relative and absolute lymphopenia; reduction in the relative and absolute T-lymphocyte numbers, and of subpopulations of CD4 lymphocytes, as well as levels of phagocytosis. The data presented indicates that inclusion of immunomodulators into the treatment program in patients with pyo-necrotic forms of diabetic foot led to a reduction in treatment time, complications, and to positive changes in the parameters characterizing the state of the immune system.

Key words: diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, diabetic gangrene, immunity, secondary immunodeficiency, immunocorrection, systemic inflammatory response syndrome, treatment.

Введение

Сахарный диабет является самым распространенным эндокринным заболеванием в мире, от которого страдает 4–5% населения планеты

[7]. По прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения, число больных сахарным диабетом на нашей планете к 2025 г. увеличится до 250 миллионов человек [8]. В перечне ослож-

нений сахарного диабета синдром диабетической стопы занимает лидирующие позиции [6].

Опубликовано значительное количество работ [1–5, 9], свидетельствующих о важной роли иммунологических сдвигов в патогенезе гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы. В то же время развитие методов иммунодиагностики и появление новых иммуностропных препаратов позволяют не только обеспечить раннее выявление соответствующих нарушений, уровень дефекта в иммунной системе, но и проводить своевременную, направленную терапию этих расстройств.

Неспособность организма к локализации инфекции и адекватному выведению токсинов вследствие патогенетических особенностей сахарного диабета увеличивает в несколько раз вероятность летального исхода у этих больных. Это послужило основанием для изучения иммунореактивности в раннем послеоперационном периоде у больных сахарным диабетом (СД) в фазе декомпенсации с синдромом диабетической стопы.

Цель исследования – улучшить результаты хирургического лечения больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы.

Материалы и методы

Обследовано 186 больных (128 (69%) женщин и 58 (31%) мужчин) с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы (ГНФ СДС), находившихся на лечении в городской больнице № 14 Санкт-Петербурга с 2007-го по 2011 год. Средний возраст больных составил $62,0 \pm 4,0$ года, длительность заболевания сахарным диабетом – от 5 до 29 лет.

С целью определения показаний для назначения иммуностропной терапии и определения клинической эффективности ее проведения выполнено рандомизированное контролируемое открытое параллельное ретроспективное одноцентровое исследование с использованием иммунокорректоров различных групп (глутоксим, полиоксидоний, ронколейкин).

Объем обследования больных представлен в таблице 1.

Иммуностропная терапия (сверх базового лечения) проводилась 116 пациентам с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы. Методом случайной выборки больные были разделены на три группы, получали в комплексе терапевтических мероприятий глутоксим, который назначался по 60 мг внутривенно через день в течение 15 дней, сополимер N-окси 1,4 этиленпиперазина (N-карбоксиэтил)-1,4-этиленпиперазиний бромида (полиоксидоний), назначавшийся внутримышечно по 6 мг в сутки в течение 10 дней и рекомбинантный IL-2 (ронколейкин),

который назначался внутривенно капельно в дозе 1 000 000 ед. двукратно, с интервалом в 5 дней соответственно.

Консервативная терапия проводилась всем наблюдаемым пациентам и осуществлялась в следующем объеме:

- коррекция углеводного обмена, которая первоначально осуществлялась за счет проведения интенсивной инсулинотерапии, в до- и раннем послеоперационном периоде. В последующем назначались сахароснижающие препараты согласно типу сахарного диабета;
- системная антибиотикотерапия (с учетом чувствительности аэробной и анаэробной микрофлоры, проводилась до полного заживления раны);
- патогенетическое лечение нейропатии (препараты альфа-липоевой кислоты);
- сосудистая терапия (сулодексид, фрагмин, клексан, фраксипарин, алпростадил, реополиглюкин);
- дезинтоксикационная терапия;
- обработка раны осуществлялась с применением препаратов, обеспечивающих антимикробный эффект непосредственно в ране (йодопирон, йодовидон, повидон-йод, лавасепт). Во второй фазе раневого процесса применялись раневые покрытия на основе коллагена, а также гидрогелевые повязки;
- разгрузка конечности;
- симптоматическое лечение и лечение сопутствующей патологии.

Оставшиеся 70 пациентов составили контрольную группу и получали базовое лечение, включавшее оперативное и консервативное лечение без использования иммунокорригирующих лекарственных средств (табл. 2).

Все группы были сопоставимы по возрасту, длительности течения сахарного диабета, диагностированным вариантам диабетической стопы, структуре гнойно-некротических осложнений, а также по наличию сопутствующей патологии.

Обследование больных проводилось по программе, которая предусматривала общепринятые клинические и лабораторные методы исследования. Проводились осмотр с оценкой состояния периферической иннервации и кровоснабжения, бактериологическое исследование отделяемого.

Результаты и их обсуждение

В состоянии иммунного статуса выявлено снижение числа лимфоцитов всех популяций. В 85% случаев в клеточном звене отмечается сдвиг вправо иммунорегуляторного индекса (ИРИ) за счет дефицита числа Т-цитотоксических (CD8+) лимфоцитов. В 15% наблюдается сдвиг ИРИ влево за счет избытка Т-цитотоксических лимфоцитов на фоне дефицита В-лимфоцитов. В еди-

Объем обследования больных с синдромом диабетической стопы

Виды обследования	Обязательные обследования	Дополнительные обследования
Общеклиническое	Клинический анализ крови, мочи Биохимический анализ крови ЭКГ Коагулограмма Рентгенограмма стопы в 2 проекциях	Иммунологические исследования
Оценка гнойно-некротического очага	Бактериологическое исследование с определением чувствительности к антибиотикам	Медицинская термография
Исследование степени ишемии стопы	Дуплексное сканирование артерий нижних конечностей	Транскутанная оксиметрия Лазерная доплеровская флоуметрия
Методы оценки нейропатии	Скрининговое исследование артерий нижних конечностей с определением ЛПИ (Vasera-1000) Исследование болевой, тактильной чувствительности: тупая игла, монофиломенты (Semmes Weinstein) Исследование вибрационной чувствительности	Определение сухожильных рефлексов (коленного и ахиллова)

Примечание: ЭКГ – электрокардиография; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс.

нических случаях выявляется усиление активности звена естественных киллеров на фоне снижения резервов лимфокиновой функции и недостаточной эффективности нейтрофильного фагоцитоза. Снижена защита эффекторных цитотоксических клеток. В фагоцитозе ослаблена кислород-зависимая функция процессов фагоцитарного переваривания; фагоцитарное переваривание замедлено. Выявлена повышенная активность выработки кислородных радикалов. Гуморальный ответ напряжен: повышено количество антител иммуноглобулинов (Ig) G и A. Распад и элиминация иммунных комплексов в большинстве случаев оказались неэффективны.

У больных отмечалась относительная и абсолютная лимфопения: $18,78 \pm 1,62\%$ и $1430,3 \pm 112,0$ в мкл соответственно. Снижение количества лимфоцитов, очевидно, было связано с преимущественным уменьшением количества клеток, имеющих фенотип CD3+, относительное количество которых составило $67,38 \pm 3,2\%$, а абсолютные значения соответствовали $785,0 \pm 76,0$ в мкл. Кроме того, зафиксировано также и снижение относительного (до $25,86 \pm 0,5\%$) и абсолютного (до $461,0 \pm 45,3$) в мкл количества Т-хелперов.

При оценке показателей системы фагоцитоза обращает внимание снижение поглотительной активности фагоцитов: фагоцитарный индекс (ФИ) на фоне выраженных гнойно-некротических

изменений не превышал $51,37 \pm 2,01\%$, а фагоцитарное число (ФЧ) – $3,14 \pm 0,5$. Результаты теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-теста) также подтверждали отсутствие адекватной реакции фагоцитов на инфекционный процесс: НСТ спонтанный составил $8,87 \pm 0,94\%$, а спонтанная реакция торможения миграции лейкоцитов – $2,09 \pm 0,02$ (табл. 3).

Применение глутоксида в комплексной терапии пациентов с гнойно-некротическими поражениями стопы при сахарном диабете позволило получить следующие результаты. Количество пациентов с проявлениями синдрома системного воспалительного ответа снизилось до 15% (исходно составляло 40%). Компенсации сахарного диабета удалось достичь у 75% больных (исходно 23%).

У пациентов этой группы очищение раны наступило в среднем на $13,0 \pm 2,4$ дня, гранулирование раны удалось добиться у 70% пациентов, которое наступило в среднем на $24,0 \pm 3,1$ дня; полная эпителизация раны достигнута у 72% пациентов в среднем за 33 ± 8 дней. Осложнения течения раневого процесса выявлены у 20% больных. Рецидивы гнойно-некротического процесса произошли у 28%.

После завершения курса отмечалось достоверное увеличение относительного количества лимфоцитов – с $18,3 \pm 3,1\%$ до $25,51 \pm 4,93\%$, а абсолютных показателей до 2000 ± 373 в мкл

Распределение больных по группам

Используемый препарат	Число больных
Глутоксим	38
Ронколейкин	33
Полиоксидоний	45
Всего	116
Контроль	70
Итого	186

(исходно $1300,0 \pm 321,0$), преимущественно за счет клеток, имеющих фенотип CD3+, значения которых возросли с $703,0 \pm 65,2$ до $1503,93 \pm 96,8$ в мкл. Кроме того, отмечался рост абсолютного числа CD4+ лимфоцитов – с $379,0 \pm 98,1$ до $803,5 \pm 54,2$ в мкл, а также значений CD8± клеток, количество которых увеличилось с 349 ± 56 до $742,9 \pm 45,2$ в мкл. Не выявлено достоверной разницы и в оценке количества натуральных киллеров, однако выявлены снижение уровня клеток, экспрессирующих рецептор к IL-2 (CD25+), а также снижение CD95 – маркера готовности лимфоцитов к запуску активационного апоптоза.

Исследование уровня иммуноглобулинов сыворотки крови пациентов данной группы показало, что по окончании курса терапии отмечались достоверное снижение значения Ig G с $21,31 \pm 2,1$ до $13,92 \pm 3,4$ мг/мл и увеличение Ig A с $0,4 \pm 0,3$ до

$3,04 \pm 0,67$ мг/мл, IgM – с $0,9 \pm 0,02$ до $1,8 \pm 0,2$ мг/мл.

Включение рекомбинантного IL2 (ронколейкин) в комплексную терапию пациентов с гнойно-некротическими поражениями стопы при СД привело к снижению количества пациентов с проявлениями синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) до 25% (исходно составляло 40%). Компенсации СД удалось достичь у 55% больных (исходно 23%).

Кроме того, после завершения курса лечения ронколейкином отмечалось достоверное увеличение относительного количества лимфоцитов – с $18,3 \pm 3,1$ до $28,89 \pm 2,5\%$ ($p < 0,01$), а абсолютных показателей – до $2071,35 \pm 125$ в мкл (исходно $1300,0 \pm 321,0$; $p < 0,03$) (табл. 3). Увеличение произошло преимущественно за счет клеток, имеющих фенотип CD3+,

Таблица 3

Характеристика показателей иммунного статуса у больных сахарным диабетом с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы, $M \pm m$

Показатель	Норма	Пациенты до лечения (n=186)
Лейкоциты, мкл	4000–9000	$8941,22 \pm 467$
Лимфоциты, %	19–37	$18,78 \pm 1,62$
Лимфоциты абс., мкл	1500–2000	$1430,3 \pm 112$
CD3+, %	52–76	$67,38 \pm 3,2$
CD3+ абс., мкл	950–1800	$785 \pm 76,3$
CD4+, %	31–46	$25,86 \pm 0,5$
CD4+ абс., мкл	570–1100	$461,0 \pm 413$
CD8+, %	23–40	$17,45 \pm 0,7$
CD8+ абс., мкл	450–850	$365,27 \pm 31,2$
ИРИ, у. е.	1,0–1,7	$1,26 \pm 0,05$
CD19+, %	6–18	$14,71 \pm 0,13$
CD19+ абс., мкл	150–400	$272,57 \pm 15,8$
Фагоцитарный индекс, %	65–95	$51,37 \pm 2,01$
Фагоцитарное число, у. е.	4–10	$3,14 \pm 0,5$
НСТ-тест базальный, %	6–10	$8,87 \pm 0,94$
НСТ-тест индуцированный, %	40–80	$63,53 \pm 3,03$
Ig G, мг/мл	6–18	$10,3 \pm 2,1$
Ig A, мг/мл	0,8–5,2	$0,25 \pm 0,5$
Ig M, мг/мл	0,6–3,8	$1,18 \pm 0,4$

значения которых возросли с $703,0 \pm 65,2$ до $1260,0 \pm 96,8$ в мкл ($p > 0,008$). Также отмечался рост абсолютного числа CD4+лимфоцитов – с $379,0 \pm 98,1$ до $673,85 \pm 54,2$ в мкл; $p < 0,008$, CD8+ клеток, количество которых увеличилось с 349 ± 56 до $495,42 \pm 45,2$ в мкл ($p < 0,05$). Выявлен рост и относительного числа В-лимфоцитов: с $14,71 \pm 0,13$ до $16,75 \pm 1,17\%$ ($p < 0,05$).

При анализе показателей фагоцитоза отмечено достоверное повышение ФИ с $51,2 \pm 6,2$ до $69,57 \pm 1,3\%$ ($p < 0,05$) и ФЧ с $3,01 \pm 0,6$ до $5,32 \pm 0,35$ ($p < 0,03$). Кроме того, при НСТ-тесте выявлено повышение уровня НСТ-индуцированного.

При анализе клинической картины у пациентов, получавших полиоксидоний, также отмечено снижение количества больных с проявлениями ССВО до 18%. Декомпенсация сахарного диабета выявлена у 57% пациентов.

У пациентов данной группы очищение раны наступило в среднем на $14,0 \pm 1,5$ дня, гранулирования раны удалось добиться у 74% пациентов, которое наступило в среднем, на $29,0 \pm 4,3$ дня; полная эпителизация раны достигнута у 72% пациентов в среднем за $38,0 \pm 6,0$ дня. Осложнения течения раневого процесса выявлены у 23% больных. Рецидивы гнойно-некротического процесса произошли у 25%. Средние сроки госпитализации пациентов этой группы составили $42,2 \pm 4,0$ дня. Значения ФИ – $89,57 \pm 1,3\%$, ФЧ – $8,6 \pm 0,35$.

Полученные данные свидетельствуют о том, что включение в программу лечения больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы иммуномодуляторов привело к сокращению сроков лечения, снижению уровня осложнений и позитивным сдвигам в показателях, характеризующих состояние иммунной системы.

Таблица 4

Динамика показателей течения раневого процесса у пациентов с сахарным диабетом с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы на фоне лечения, $M \pm m$

Показатель	Глутоксим	Ронколейкин	Полиоксидоний	Контрольная группа
Исчезновение паравульнарного отека, сутки	$8,4 \pm 0,2$	$10,4 \pm 0,2$	$8,2 \pm 0,2$	$12,8 \pm 0,3$
Регрессия гиперемии, сутки	$11,7 \pm 0,4$	$12,7 \pm 0,4$	$10,8 \pm 0,3$	$16,7 \pm 0,8$
Очищение раны, сутки	$13,0 \pm 2,4$	$16,0 \pm 2,1$	$14,0 \pm 1,5$	$21,0 \pm 3,1$
Гранулирование раны, сутки	$24,0 \pm 3,1$	$33,0 \pm 3,1$	$29,0 \pm 4,3$	$41,0 \pm 4,2$
Эпителизация раны, сутки	$33 \pm 8,0$	$43 \pm 8,0$	$38,0 \pm 6,0$	$59 \pm 8,0$
Срок госпитализации, сутки	$36 \pm 4,0$	$44 \pm 4,0$	$42,2 \pm 4,0$	$61 \pm 4,0$

Таблица 5

Динамика показателей иммунного статуса у пациентов на фоне лечения

Показатель	Глутоксим	Ронколейкин	Полиоксидоний
Лейкоциты, мкл	8210 ± 194	$7644,64 \pm 501$	$8534,64 \pm 211$
Лимфоциты, %	$25,51 \pm 4,93$	$28,89 \pm 2,5$	$27,11 \pm 2,5$
Лимфоциты абс., мкл	2000 ± 373	$2071,35 \pm 125$	$1833,35 \pm 125$
CD3+, %	$74,93 \pm 6,34$	$65,64 \pm 4,3$	$72,75 \pm 4,3$
CD3+ абс., мкл	$1503,93 \pm 96,8$	$1260,0 \pm 96,8$	$1373,0 \pm 96,8$
CD4+, %	$39,0 \pm 4,2$	$29,0 \pm 1,3$	$45,0 \pm 1,3$
CD4+ абс., мкл	$803,5 \pm 54,2$	$673,85 \pm 54,2$	$873,85 \pm 54,2$
CD8+, %	$36,93 \pm 7,5$	$18,57 \pm 3,2$	$24,57 \pm 3,2$
CD8+ абс., мкл	$742,9 \pm 45,2$	$495,42 \pm 45,2$	$514,42 \pm 45,2$
ИРИ, у. е.	$1,21 \pm 0,3$	$1,36 \pm 0,3$	$2,04 \pm 0,3$
CD19+, %	$8,8 \pm 1,17$	$16,75 \pm 1,17$	$9,75 \pm 1,17$
CD19+ абс., мкл	$171,46 \pm 48,31$	$362,46 \pm 48,31$	$177,46 \pm 48,31$
Фагоцитарный индекс, у. е.	$3,97 \pm 0,7$	$5,32 \pm 0,35$	$8,6 \pm 0,35$
Фагоцитарное число, у. е.	$78,07 \pm 1,3$	$69,57 \pm 1,3$	$89,57 \pm 1,3$
НСТ-тест спонт., %	$11,66 \pm 3,99$	$6,66 \pm 0,99$	$15,66 \pm 0,99$
НСТ-тест инд., %	$63,14 \pm 20,18$	$70,34 \pm 4,2$	$48,34 \pm 4,2$
Ig G, мг/мл	$13,92 \pm 3,4$	$15,65 \pm 3,4$	$14,86 \pm 3,4$
Ig A, мг/мл	$3,04 \pm 0,67$	$3,48 \pm 0,67$	$1,99 \pm 0,17$
Ig M, мг/мл	$1,8 \pm 0,2$	$1,75 \pm 0,2$	$1,58 \pm 0,2$

Сравнение динамики проявлений синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) на 1, 7 и 21-е сутки от начала лечения в трех группах свидетельствует о том, что больные, получавшие глутоксим, продемонстрировали хорошую динамику восстановления косвенных клинических показателей иммунитета. Признаки ССВР появились у 47% пациентов уже на 7-е сутки со стойким снижением до 15% на 21-е сутки. В группе пациентов, получавших IL-2, отмечено увеличение количества больных с проявлением ССВР до 35% на 7-е сутки с последующим снижением до 25% на 21-е сутки лечения. У 40% пациентов, получавших полиоксидоний, отмечен рост ССВО на 7-е сутки с их снижением до 23% на 21-е сутки от начала лечения. Отмечено относительное уменьшение сроков появления зрелых грануляций, сроков эпителизации, снизилось количество осложнений и рецидивов гнойно-некротических процессов в очаге воспаления. При этом статистической разницы в частоте выполняемых оперативных вмешательств и сроках госпитализации, а также в течении раневого процесса не выявлено (табл. 4).

Выявлено, что глутоксим наиболее адекватно и эффективно воздействует практически на все звенья как клеточного, так и гуморального иммунитета. Исключение составляют случаи выраженного дефицита фагоцитоза.

Однако в подобных ситуациях выбор следует остановить на ронколейкине или полиоксидонии. Показано, что после применения полиоксидония в фагоцитозе усиливается кислородзависимая функция процессов фагоцитарного переваривания; фагоцитарное переваривание в большинстве случаев является завершенным (табл. 5).

Установлено, что полиоксидоний действует на все звенья фагоцитарного процесса: активизирует миграцию фагоцитов, усиливает клиренс чужеродных частиц из кровотока, повышает поглотительную и бактерицидную активность фагоцитов. Как известно, бактерицидность фагоцитов обусловлена кислородзависимыми и кислороднезависимыми механизмами. В первом случае гибель микроба зависит от образования в клетке кислородного «взрыва» активных форм кислорода и азота.

Заключение

У пациентов с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы имеются клинические признаки вторичной иммунной недостаточности, которые характеризуются вялым течением воспалительного процесса, длительно

сохраняющимися проявлениями полиорганной недостаточности; слабо выраженными проявлениями ССВО. Клинические признаки вторичной иммунной недостаточности у больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы сопровождаются изменениями лабораторных иммунологических показателей: наличием относительной и абсолютной лимфопении; снижением относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов, субпопуляции CD4+ лимфоцитов, а также показателей фагоцитоза.

Включение в программу комплексного лечения больных СД с ГНФ СДС иммунокорректирующих препаратов способствует более благоприятному течению воспалительного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егоренков М. В. Иммунокоррекция при хирургическом лечении осложненных форм синдрома диабетической стопы: Дис. канд. мед. наук. – СПб, 2002. – 134 с.
2. Коган А. Х. Фагоцитоззависимые кислородно-свободно-радикальные механизмы аутоагрессии в патогенезе внутренних болезней // Вестник РАМН. – 1999. – № 2. – С. 2–10.
3. Липин А. Н. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы // Морская медицина. – СПб: Авис. – 2007. – С. 45–46.
4. Липин А. Н., Белевитин А. Б., Срабионов В. О. Способы коррекции нарушений иммунитета у больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы // Вестн. Рос. Воен. – мед. акад. – 2008. – № 4. – С. 19–23.
5. Рисман Б. В. Морфологические особенности хирургического лечения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы / Б. В. Рисман, П. Н. Зубарев // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2010. – № 4 (32). – С. 41–45.
6. Светухин А. М. Вопросы патогенеза и тактики комплексного хирургического лечения гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы / А. М. Светухин (и др.) // Хирургия. – 2003. – № 3. – С. 85–88.
7. Boulton A. J. M. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American diabetes association // Diab. care. – 2005. – № 28. – P. 956–962.
8. De Zeeuw J. Diabetes mellitus and diabetic foot syndrome // Med. klin (Munich). – 2004. – Bd. 99. № 12. – P. 747–748.
9. Jirkovská A. Analysis of the inflammation reaction and selected indicators of immunity in patients with an infected diabetic ulcer / A. Jirkovská (et al.) // Cas. lek. cesk. – 2002. – № 141. Vol. 15. – P. 483–486.
10. Top C. Phagocytic activity of neutrophils improves over the course of therapy of diabetic foot infections / C. top (et al.) // J. Infect. – 2007. – № 55. Vol. 4. – P. 369–373.

Поступила 27.04.2015

КОРРЕКЦИЯ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ СТОМАЛГИЕЙ

*Кафедра терапевтической и ортопедической стоматологии
ГБОУ ВПО «НиЖГМА Минздрава России»,
Россия, 603005, г. Нижний Новгород, ул. Минина, 20а. E-mail: natali5_@list.ru*

В результате изучения психоэмоционального состояния больных стомалгией выявлены чувство беспокойства, страха, растерянности, напряженности, эмоциональная лабильность, канцерофобия различной степени выраженности. Авторами доказана эффективность коррекции психоэмоционального состояния больных стомалгией с использованием анксиолитика тенотена.

Ключевые слова: стомалгия, коррекция психоэмоционального состояния, тенотен.

E. N. ZHULEV, N. V. TIUNOVA, L. M. LUKINYN

CORRECTION OF PSYCHOEMOTIONAL STATUS OF THE PATIENTS WITH BURNING MOUTH SYNDROME

*Department of therapeutic and orthopedic dentistry, Nizhny Novgorod state medical academy?
Russia, 603005, Nizhny Novgorod, Minina street, 20a. E-mail: natali5_@list.ru*

A study of the psychoemotional status of patients with burning mouth syndrome identified anxiety, fear, confusion, tension, emotional lability, cancerophobia varying degrees of severity. The authors have proved the efficiency of correction of psychoemotional status of the patients with burning mouth syndrome with the use of tenoten.

Key words: burning mouth syndrome, correction psychoemotional status, tenoten.

Введение

Стомалгия – длительно текущее заболевание, основным клиническим проявлением которого является острая, приступообразная, мучительная боль жгучего характера в области языка и других участков слизистой без структурных изменений слизистой оболочки полости рта [3].

Боль при стомалгии бывает поверхностной и глубокой, может распространяться на ротовую полость, глотку, губы и сочетаться с сухостью рта, нарушением вкуса [2]. Помимо боли наблюдаются парестетические ощущения различных оттенков (жжение, зуд, ползание мурашек, покалывание, пощипывание, ощущение тяжести и увеличение языка), которые могут локализоваться по всему языку или лишь в передних его отделах, на губах, небе, щеках, в носу, гортани, пищеводе и желудочно-кишечном тракте [6].

Важную роль в возникновении и прогрессировании стомалгии играют психологические факторы [1, 4]. Исследование нейропсихического статуса при стомалгии выявило повышенные уровни тревоги, депрессии и ипохондрии, которые в сочетании обуславливают развитие сенесто-ипохондрического и депрессивного синдромов [5]. В связи с этим необходимы изучение психоэмоциональной сферы больных стомалгией и коррек-

ция ее нарушений в комплексной терапии данной патологии.

Цель исследования – повышение эффективности лечения больных стомалгией путем коррекции психоэмоционального состояния с применением анксиолитика тенотена.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 40 больных стомалгией (38 женщин и 2 мужчин) в возрасте $57,4 \pm 2,12$ года (от 37 до 78 лет).

Все пациенты получали комплексное этиопатогенетическое лечение, включавшее профессиональную гигиену полости рта, обучение рациональной гигиене полости рта и языка, санацию полости рта, избирательное пришлифовывание зубов, рациональное ортопедическое лечение по показаниям. Общее лечение включало психотерапию, мильгамму внутримышечно, актовегин внутривенно, массаж шейно-воротниковой зоны, самомассаж головы, шейного отдела позвоночника и спины. Пациенты были разделены на две группы по 20 человек. В первой группе в схему лечения был включен анксиолитик тенотен (Материал «Медика Холдинг» НПФ ООО, Россия) по схеме: по 1 таблетке 3 раза в день, 2 недели; далее по 1 таблетке 2 раза в день, 2 недели; затем по

1 таблетке 1 раз в день, 2 недели. Во второй группе в схему лечения включали настойку валерианы внутрь по 20–30 капель на прием 3–4 раза в день. Местное лечение включало назначение ротовых ванночек с белком куриного яйца и 2%-ном раствора лидокаина. Наблюдение проводилось в начале исследования и через 1,5 месяца терапии.

Для оценки психоэмоционального состояния больных КПЛ СОПР применяли личностную шкалу тревоги J. Teylor (1955) в модификации Т. А. Немчина (1966), а для оценки уровня боли – вербальную описательную шкалу оценки боли – Verbal Descriptor Scale (F. Gaston-Johansson, M. Albert, E. Fagan et al., 1990).

Тест-опросник личностной шкалы тревоги J. Teylor (1955) в модификации Т. А. Немчина (1966) состоит из 50 утверждений. Оценка ре-

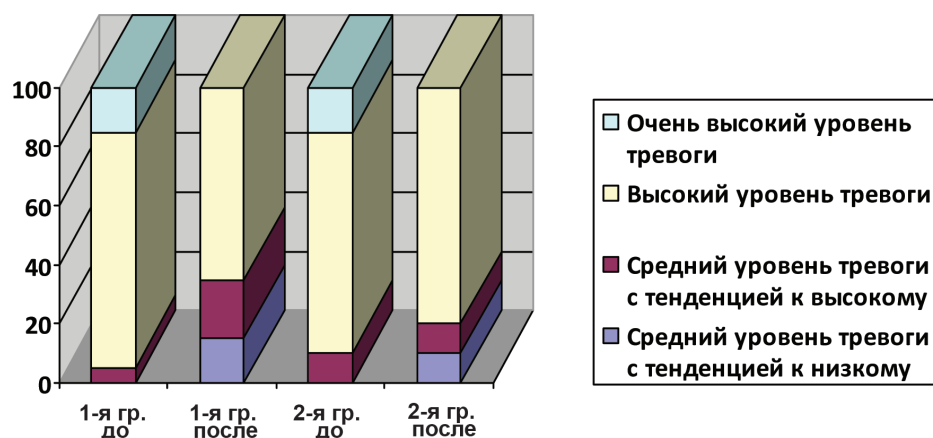
зультатов исследования проводилась путем подсчета количества ответов обследуемого, которые свидетельствовали об уровне тревоги. Суммарная оценка 40–50 баллов рассматривалась как показатель очень высокого уровня тревоги; 20–40 баллов свидетельствовали о высоком уровне тревоги; 15–25 баллов – о среднем (с тенденцией к высокому) уровне; 5–15 баллов – о среднем (с тенденцией к низкому) уровне и 0–5 баллов – о низком уровне тревоги.

По вербальной описательной шкале оценки боли (F. Gaston-Johansson, M. Albert, E. Fagan et al., 1990) возможны шесть вариантов оценки боли: 0 баллов – нет боли; 2 – слабая боль; 4 – умеренная боль; 6 – сильная боль; 8 – очень сильная боль; 10 – нестерпимая боль. Если пациент испытывает боль, которую нельзя охарактеризовать предложенными характеристиками, ее

Таблица 1

Уровень тревоги у больных стомалгией

Группы	Уровень тревоги до лечения, баллы	Уровень тревоги после лечения, баллы	P	Процент снижения уровня тревоги
1-я группа (тенотен)	38,4±1,60	22,8±1,45	P<0,001	40,7%
2-я группа (настойка валерианы)	39,1±1,42	29,85±1,62	P<0,05	23,6%
P	(P>0,05)	P<0,05		



Структура психоэмоциональной сферы больных стомалгией в динамике

Таблица 2

Уровень боли у больных стомалгией

Группы	Уровень боли до лечения, баллы	Уровень боли после лечения, баллы	P
1 группа (тенотен)	7,8±1,2	2,1±1,3	P<0,001
2 группа (настойка валерианы)	7,6±1,3	4,1±1,2	P<0,001
P	P>0,05	P<0,001	

уровень оценивается нечетным числом, которое находится между этими значениями.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе опроса больных стомалгией выявлены чувство беспокойства, страха, растерянности, напряженности, эмоциональная лабильность, канцерофобия различной степени.

Исходный уровень тревоги у больных в первой группе составил $38,4 \pm 1,6$ балла, во второй группе – $39,1 \pm 1,42$ балла. Через 1,5 месяца после комплексного этиопатогенетического лечения уровень тревоги в первой группе снизился на 40,7% и составил $22,8 \pm 1,45$ балла, во второй группе снизился на 23,6% и составил $29,85 \pm 1,62$ балла (табл. 1).

В первой группе количество больных с очень высоким уровнем тревоги составило 15%, с высоким уровнем тревоги – 80% и со средним уровнем тревоги с тенденцией к высокому – 5%, во второй группе – 15%, 75% и 10% соответственно. После комплексного этиопатогенетического лечения с включением в схему тенотена и настойки валерианы очень высокий уровень тревоги не отмечался. Количество больных с высоким уровнем тревоги в первой группе составило 65%, со средним уровнем тревоги с тенденцией к высокому – 20%, со средним уровнем тревоги с тенденцией к низкому – 15%, во второй группе – 80%, 10% и 10% соответственно (рисунок).

После проведенного курса комплексного этиопатогенетического лечения с включением в схему тенотена или настойки валерианы отмечен выраженный лечебный эффект у всех больных, что выражалось в уменьшении чувства беспокойства, страха, растерянности, напряженности, канцерофобии.

К концу наблюдения уровень тревоги в первой группе снизился на 40,7 %, а во второй группе лишь на 23,6%. У пациентов первой группы, принимавших тенотен, снижение уровня тревоги достигло достоверности в сравнении с группой больных, в схему лечения которых включали настойку валерианы. При приеме тенотена не отмечено сонливости, разбитости, замедления скорости психомоторных реакций.

Исходный уровень боли по вербальной описательной шкале оценки боли составил $7,8 \pm 1,2$ балла в первой группе и $7,6 \pm 1,3$ балла во второй группе. После комплексного этиопатогенетического лечения мы наблюдали достоверное снижения уровня боли до $2,1 \pm 1,3$ балла в первой группе и до $4,1 \pm 1,2$ балла во второй группе.

Всем пациентам в дальнейшем рекомендовали регулярное назначение анксиолитика тенотена в комплексе с лечебной гимнастикой и сосудистыми препаратами.

Таким образом, различия в динамике показателей уровня тревоги и уровня боли в наблюдаемых группах подтвердили возможность коррекции расстройств психоэмоционального состояния у больных стомалгией препаратом тенотеном. Использование тенотена в комплексной терапии стомалгии является высокоэффективным, поскольку способствует оптимизации лечения и улучшению качества жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулазимов М. С. Методы психотерапии в лечении больных с синдромом жжения полости рта // Вестник Медицинского стоматологического института. – 2013. – № 4 (27). – С. 28 – 30.
2. Гречко В. Е. Болевые синдромы и парестезии полости рта // Неврологический вестник. – 1994. – № 1–2. – С. 71–74.
3. Скуридин П. И. Психоэмоциональные нарушения и личностные характеристики больных с синдромом жжения полости рта / П. И. Скуридин, М. Н. Пузин, М. В. Голубев // Клиническая неврология. – 2010. – № 2. – С. 26–28.
4. Скуридин П. И. Психофармакотерапия и психотерапия при синдроме жжения полости рта / П. И. Скуридин, М. Н. Пузин, М. В. Голубев // Практическая неврология и нейрореабилитация. – 2010. – № 2. – С. 10–12.
5. Kenchadze R. L. Role of various etiologic factors in the development of burning mouth syndrome / R. L. Kenchadze, M. V. Ivereli, N. M. Geladze // Georgian. med. news. – 2006. – № 135. – Р. 48–42.
6. Anxiety, depression, and pain in burning mouth syndrome: first chicken or egg? / V. Schiavone (et al.) // Headache. – 2012. – Vol. 52. № 6. – Р. 1019–1025.

Поступила 24.02.2015

ИСТОКИ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ СТИГМАТИЗАЦИИ И ЕЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

*Кафедра психиатрии ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: ami_kras@mail.ru*

В данной статье излагается о том, как ложные представления, мифы и стереотипы, сложившиеся в обществе в отношении психических больных, приводят к их дискриминации, затрудняют их социальную адаптацию и снижают качество жизни. Нередко подобная стигматизация превращается во вторую болезнь, которая может быть для больных тяжелее, чем само психическое расстройство. Описывается, как стигматизации подвергаются кроме больных их родственники, врачи-психиатры и психиатрическая служба. Описываются истоки происхождения стигматизации и возможные пути ее смягчения.

Ключевые слова: психиатрическая стигма, стигматизация больных, самостигматизация больных, стигматизация психиатрии, архетип.

G. T. KRASILNIKOV, N. A. KOSENKO, V. G. KOSENKO, M. I. AGEEV

ORIGINS OF PSYCHIATRIC STIGMA AND ITS PROSPECTS

*Department of psychiatry, faculty of training and retraining of primary
state educational institution of higher education Kuban state medical university Russian ministry of health
Russia, 350063, Krasnodar, Sedina street, 4. E-mail: ami_kras@mail.ru*

This article describes how to misconceptions, myths and stereotypes in society for mental patients, lead to discrimination against them, impede their social adaptation and reduce the quality of life. Often such a stigma turns into the second disease that can be for patients heavier than itself a mental disorder. Describes how stigma exposed except for their sick relatives, doctors, psychiatrists and mental health services. Describes the origins of stigmatization and possible ways to mitigate.

Key words: mental health stigma, stigma patients Self-stigmatization patients stigmatization of psychiatry, the archetype.

Происхождение термина «стигматизация» связано со словом «стигма», которым в Древней Греции называли клеймо на теле преступника или раба. Со средневековья это слово стало использоваться в переносном смысле как «метка», «позорное клеймо», а в медицине – как признак болезни [7]. О психиатрической стигме говорят в тех случаях, когда хотят подчеркнуть последствия неадекватных представлений и предубеждений в общественном сознании. Эта стигма выражается в разнообразных формах дискриминирующего отношения общества к самим больным, к членам их семей, а также к психиатрической службе и к врачам-психиатрам. Большое количество больных, имеющих относительно легкий уровень психических расстройств, страдают от стигматизации в большей степени, чем от самих проявлений болезни [6]. К этому же ряду относится и самостигматизация, когда больные интернализируют стигматизирующие их стереотипы, начинают верить в них и пытаются вписаться в выделенную им роль по механизмам самовнушения и адаптации к ожиданиям окружающих («короля играет свита»). Нередко они становятся вследствие этого социально отгороженными, зависимыми от помощи

других, вживаются в роль инвалида, что ведёт к усугублению социальной дезадаптации [3, 5]. Пациенты с психическими расстройствами часто испытывают трудности в получении различных социальных возможностей и в трудоустройстве. Так социальная стигма для больных превращается во вторую болезнь [2].

Данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что большинство людей в целом принимают психически больных как членов общества, но склонны избегать более близких взаимоотношений, например, работать или жить вместе с ними [3]. Степень социальной дистанции меняется в зависимости от диагноза: она усиливается при развитии острой психопатологической симптоматики и наиболее выражена у лиц, лечившихся в психиатрических больницах. Родственники душевнобольных унижены стигмами, принятыми обществом, и нередко оценивают бремя стигмы и дистанцию общества тяжелее, чем сами пациенты. Может представить интерес, что и сами врачи, как показывают специальные исследования, стигматизируют психически больных в большей мере, чем это делает все общество. Это обусловлено тем, что у многих психиатров через

несколько лет практики в порядке психологической защиты развивается «синдром эмоционального выгорания» [1].

Стигматизации подвергаются не только пациенты и члены их семей, но и психиатрическая служба. Западная психиатрия прошла через дестигматизирующее «антипсихиатрическое» движение 60-х – 70-х годов прошлого века (об этом можно судить по дистанции от фильма «Пролетая над гнездом кукушки» до фильма «Человек дождя»). В нашем же обществе еще продолжается, судя по публикациям в СМИ, «вялотекущая антипсихиатрия». Одним из проявлений социальной стигматизации можно считать недостаточное бюджетное финансирование психиатрической помощи по остаточному принципу (что осталось после финансирования других областей). Психиатрические ярлыки, или стигмы, распространились широко в общественную жизнь, средства массовой информации применяют психиатрические оценки к лицам, вызывающим у них неприязнь, или на явления общественной жизни. Так, термин «шизофрения» вышел за пределы клиники, стал широко применяться в метафорическом значении в различных областях речевой практики. Слова «шизофреник», «шизофренический» стали применять политики, журналисты, в кино и в быту по отношению к людям, организациям, программам, высказываниям или поступкам в качестве оценки их как непоследовательных, нелогичных и непонятных. Похоже, что слово «шизофренический» стало в общественном и бытовом сознании синонимом всего, что абсурдно, хаотично, непонятно, несет в себе какую-то угрозу, в связи с чем вызывает неосознаваемый страх и неприятие. Позитивный и вызывающий уважение образ психиатра предстает, пожалуй, только в романе и кино «Мастер и Маргарита», а в большинстве других психиатрию принято изображать гротескно и негативно. Неудивительно, что при такой стигматизации люди, действительно страдающие психическими расстройствами, боятся огласки как огня. Пациенты часто неохотно обращаются за психиатрической помощью, что, очевидно, ухудшает их прогноз из-за отсрочки начала лечения и невыполнения врачебных рекомендаций. В представлении многих людей врач-психиатр стал пугалом, навешивающим психиатрические ярлыки, а обращение за помощью означает постановку на психиатрический учет. Его боятся, с ним не открываются, от него скрывают тайны своей души и требуют лишь лекарств. От психиатров ушла большая часть лиц с невротическими и личностными расстройствами, бесчисленное количество людей с отдаленными последствиями психических травм вследствие войн, стихийных бедствий, вынужденной миграции. Психиатров они заменили на целителей, шарлатанов, колдунов, руково-

дителей сект, которые предлагают избавление от проблем через утрату индивидуальности, мистические и психотехнические ритуалы, нередко приводящие к утяжелению и декомпенсации психического состояния. Все больше людей находит разрешение своих психологических проблем в алкоголе, злоупотреблении наркотиками и транквилизаторами или в других формах аддиктивного поведения.

Вероятные причины стигматизации

Пациенты, имеющие психические (и некоторые другие) расстройства, подвергаются стигматизации в течение тысячелетий, и каждая эпоха стигматизировала их по-своему. Стигматизация, – это нечто гораздо большее, чем просто «наклеивание ярлыков». Отношение общества к тем или иным явлениям редко оказывается совершенно необоснованным и не существует само по себе. Дискриминация по отношению к лицам, страдающим инфекционными заболеваниями, в прошлом, возможно, была оправданной для выживания общества, и то же самое может быть верно и для психических расстройств в долечебную эпоху. Стереотипы восприятия «безумия», вероятно, вырабатываются в детстве и постепенно закрепляются, зачастую неумышленно, в процессе обычных социальных взаимодействий наряду с другими социальными нормами. В общественном сознании стигма обычно ассоциируется с теми болезнями, которые опасны для окружающих или в которых считаются повинными сами люди. Часто психическое заболевание воспринимается как что-то пугающее, постыдное и неизлечимое («Не дай мне Бог сойти с ума, уж лучше посох и сума!»). По-видимому, страх является глубоко укоренившейся реакцией, но он еще и регулярно подкрепляется избирательными и мелодраматическими сообщениями в средствах массовой информации практически обо всех случаях насилия, в которых участвуют психически больные. Средства массовой информации играют ведущую роль в создании негативных психиатрических стереотипов. Общественность плохо представляет себе характер и частоту случаев насилия в психиатрии, поскольку люди неверно информируются вот уже на протяжении десятилетий. Таким образом, одним из главных факторов формирования стигматизирующих стереотипов считается усвоение неадекватных представлений, бытующих в каждом конкретном обществе. Подтверждением этого может служить тот факт, что поведение, которое в одном обществе рассматривается как психическое заболевание, в другом может считаться уголовным преступлением, в третьем же к нему могут относиться совершенно терпимо.

В качестве другого источника стигматизации можно предложить гипотезу о сохранении в

психике современного человека архетипических комплексов древнего человека, исследованных Б. Ф. Поршневым [4]. Автор пишет, что на первых этапах становления родовой общности у неолитов (кроманьонцев) самым главным было выделение признаков отличия от собственного рода – формирование комплекса «не – Мы». Этот комплекс дискриминирующих признаков был чрезвычайно важен для выживания в условиях жесткой внутривидовой конкуренции и требовал активного защитного или агрессивного поведения. Из-за его витальной значимости и длительной (десяtkи тысяч лет) действительности он должен был сохраниться в качестве архетипического комплекса «как система готовности к действию» и «кристаллизация опыта с течением времени». В последующие исторические эпохи этот комплекс выделения «иных» проявлялся по отношению к иной расе, иному этносу, языку, религии и другим дискриминирующим человеческие группы критериям. Его стойкая сохранность, вероятно, обусловлена эволюционно значимым качеством – сохранением этнической, расовой, религиозной, языковой и культуральной идентичности. Гипотеза об ассоциированности психиатрической стигмы с архетипическим комплексом «иные» помогает объяснить стойкость ее существования. Архетипический комплекс, согласно аналитической психологии (Э. Самуэлс, 1997), не передается через научение и подражание, но оказывает огромное неосознаваемое влияние на человека, зачастую с мало осознаваемым переживанием тайны и ужаса. Поэтому он не может быть полностью устранимым, а лишь в той или иной степени компенсирован. Простое психиатрическое просвещение населения увеличивает знания о психических расстройствах, но не изменяет существенно социальных установок и не влияет на выбор социальной дистанции по отношению к психически больным. Следовательно, только изменение общей культуры в сторону гуманизации общественных ценностей, реальное изменение общественного положения лиц с психическими нарушениями («иных») окажут действительное влияние на выраженность стигмы. А для этого нужна систематическая целенаправленная работа по изменению общественных установок, по превращению психиатрии из специальности по психическим заболеваниям в специальность по психическому здоровью. Этой цели служат ежегодное проведение по инициативе ВОЗ с 1992 г. Всемирных дней психического здоровья, антистигмационные «месячники сумасшествия» в Чехии, «круглые столы» по психиатрическим проблемам и многое другое. Так, Всемирный день психического здоровья – это глобальная образовательная программа. Проводится под патронажем ВОЗ и Всемирной федерации психического здоровья. С 10 октября 1992 г. – ежегодное событие, с тех

пор проводится примерно в 100 странах. Цель – повышение знания и понимания обществом проблем, связанных с тяжелыми психическими заболеваниями; помощь людям с психическими заболеваниями жить более полной жизнью; формирование в общественном сознании адекватного представления о психически больных, преодоление стигмы; предоставление больным оптимального лечения и ухода; увеличение финансирования психиатрической службы; использование новых эффективных и более безопасных препаратов. N. Sartorius, возглавляющий программу Всемирной психиатрической ассоциации, направленную против стигматизации больных шизофренией, говорит о том, что психиатры должны изучить свои собственные установки, стать активными защитниками людей с психическими расстройствами [8]. Психиатрической дестигматизации способствуют изменения в Международной классификации болезней 10-го пересмотра: термин «расстройство» вместо «болезнь», исчезли термины «психоз», «психопатия», «истерия». В современных международных дискуссиях предлагается заменить термин «шизофрения» как ставший предметом наибольшей стигматизации, да и потерявший прежнее клиническое значение, на альтернативные названия: синдром Крепелина-Блейлера, синдром гиполатерализации и др. [9].

Психиатрам необходимо, как считает N. Sartorius, брать на себя ответственность за стигматизацию психических расстройств вместе с общественными организациями [8]. Об этом было заявлено в преамбуле к Гавайской декларации, этого международного этического кодекса психиатрии, принятого на 12-м Международном психиатрическом конгрессе, проходившем в Гонолулу еще в 1978 году. Основные положения этого кодекса нашли отражение в принятых позднее во многих странах современных законах об оказании психиатрической помощи. Подобный закон был принят в России в 1992 году. В законе впервые в отечественной психиатрии было заявлено о приоритетности соблюдения прав больного при оказании психиатрической помощи и оговорены условия, направленные на защиту этих прав. Но это только частично уменьшает социальную дискриминацию психически больных. Для большего эффекта гуманистически ориентированные исследователи возлагает основную надежду на то, что человечество «повзрослеет» и общество станет более «заботливым и дружественным, избавившись от своей биологически обусловленной конкурирующей природы», начнет развиваться в соответствии с гуманными идеологиями. Этому может способствовать просветительское, эмоциональное, законодательное, лингвистическое и политическое воздействие [6]. Такой подход перекликается с актуальными современными идеями психологии толерантности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ениколопов С. Н. Психология враждебности в медицине и психиатрии // Терапия психических расстройств. – 2007. – № 1. – С. 18–22.
2. Кабанов М., Ломаченков А., Коцюбинский А. и др. Уменьшение стигматизации и дискриминации в отношении психически больных / Социальная и клиническая психиатрия. – 2001. – № 1. – С. 22 – 27.
3. Михайлова И. И. Самостигматизация психически больных: описание и типология // Психиатрия. – 2004. – № 2 (08). – С. 23–30.
4. Поршнев Б. Ф. О начале человеческой истории (Проблемы палеопсихологии). – М.: Мысль, 1974. – 487 с.
5. Финзен Асмус. Психоз и стигма: Пер. с нем. – М., 2001.
6. Corrigan P. W. How stigma interferes with mental health care // American psychologist. – 2009. – № 59 (7). – P. 614–625.
7. Haghghat R. A. unitary theory of stigmatization // British journal of psychiatry. – 2001. – V. – 178. – P. 207–215.
8. Sartorius N. Stigma: what can psychiatrists do about it? // Lancet. – 1998. – № 352. – P. 1058–1059.
9. World Psychiatric Association. Schizophrenia – open the doors, the WPA global programme against stigma and discrimination because of schizophrenia. – New York: World psychiatric association, 2002.

Поступила 09.04.2015

Н. А. КОСЕНКО, Г. Т. КРАСИЛЬНИКОВ, В. Г. КОСЕНКО, М. И. АГЕЕВ

МНОГОЗНАЧНОСТЬ СИМПТОМА В ПСИХОТЕРАПИИ

Кафедра психиатрии ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: ami_kras@mail.ru

В статье дается описание бурного развития современной психотерапии, приведшего к большому разнообразию направлений, течений и школ, затрудняющего даже ее единое определение. В отечественной психотерапии выделяются два различных направления, различающихся по объекту (пациенты и клиенты) и по средствам, обуславливающих их различия по отношению к диагнозу: клиническая и психологическая психотерапия. В психологической психотерапии обслуживаются преимущественно психически здоровые лица (клиенты), имеющие личностные и ситуационные проблемы, которые в символической форме отражаются в симптомах, и поэтому психиатрическая диагностика имеет второстепенное значение. Тогда как клиническая психотерапия занята лечением лиц с психическими расстройствами, для которых идентификация симптомов и психиатрический диагноз имеют существенное значение. В данной статье обосновываются целесообразность психопатологической диагностики перед проведением психологической психотерапии, адекватного сочетанного применения психофармакологических и психологических средств в клинической психотерапии, значение симптоматической психотерапии; проводится анализ различия понятий феномена и психопатологического симптома; описывается представление о системном характере психопатологического симптома.

Ключевые слова: симптом, феномен, диагноз, клиническая психотерапия, психологическая психотерапия.

N. A. KOSENKO, G. T. KRASIL'NIKOV, V. G. KOSENKO, M. I. AGEEV

MULTIVALUED SYMPTOMS PSYCHOTHERAPY

Department of psychiatry, faculty of training and retraining of primary
state educational Institution of higher education Kuban state medical university Russian ministry of health
Russia, 350063, Krasnodar, Sedina street, 4. E-mail: ami_kras@mail.ru

This article describes how the rapid development of modern psychotherapy led to a wide variety of areas, and schools, making it difficult to even its single definition. In domestic psychotherapy are two different areas: clinical and psychological therapy, which differ on the project (patients and clients) and their means, which makes their differences with respect to the diagnosis. In psychological therapy services primarily mentally healthy individuals (clients) with personal and situational problems, which are reflected in the symbolic form of symptoms, psychiatric diagnosis and, therefore, is of secondary importance. While clinical psychotherapy busy treating people with mental disorders, for which the identification of symptoms and psychiatric diagnosis is essential. The expediency of psychiatric diagnosis prior to psychological therapy. The expediency of adequate combined use of psychopharmacological and psychological tools in clinical psychotherapy. The analysis of the differences between the concepts of the phenomenon and psychopathological symptoms. Describes the idea of the systemic nature of psychopathological symptoms and justifying the importance of symptomatic therapy.

Key words: symptom phenomenon diagnosis, clinical therapy, psychological therapy.

Современная психотерапия определяется как самостоятельная научная дисциплина и ассоциированная с ней практика. Бурное ее развитие, характеризующееся разнообразием направлений, течений и школ, конкретных методов, основанных на различных терапевтических подходах, приводит к тому, что в настоящее время не существует даже ее единого определения, а число методов превышает 500 [6]. При медицинском подходе к пониманию психотерапии, при котором акцент делается на объект терапии, она определяется как система психического (психологического) воздействия на психику, а через нее и на весь организм человека с целью лечения или профилактики заболеваний, состояний дезадаптации, развития здоровья или достижения других сформулированных целей. Если акцентируется психологический аспект, то преимущественное внимание обращается на лечение психологическими средствами воздействия [6]. Этим двум подходам соответствуют два ведущих направления в отечественной психотерапии: клиническая и психологически ориентированная психотерапии, которые принципиально различаются по отношению к диагностике. При неразличении этих направлений появляется чрезмерная экспансия неклинической психотерапии в отрицание значимости диагноза для процесса терапии. Высказываются мнения, что диагноз бесполезен, снижает эффективность лечения, не учитывает сложность человека, увеличивает дистанцию между терапевтом и пациентом [10], что надо «смотреть за симптомом» и уметь видеть в нем символ психологических проблем [12]. Это положение можно расценивать как проявление нормоцентризма, когда мышление терапевта ориентировано только на поиски саногенных факторов. При таком подходе даже самые отклоняющиеся формы поведения и симптомы психических расстройств подвергаются психологическому объяснению как следствие особенностей ситуации, сложившихся отношений, воспитания и т. п. Для сохранения профессионального подхода психотерапевту важно осознавать границы «понимания» переживаний пациента, за которыми возможно лишь каузальное психопатологическое объяснение наблюдаемых феноменов и их взаимосвязей. А без этого возникает, по описанию В. Ю. Завьялова, парадокс психотерапии, когда происходит «лечение без лечения больного без болезни» [5]. Но к психотерапевтам, как известно, обращаются как больные люди с психическими расстройствами, так и психически здоровые люди с различными психологическими проблемами: трудностями общения, неустойчивой самооценкой, внутренним конфликтом автономии и зависимости, трудностями выбора в определенной ситуации и др. И в соответствии с уровнем психического здоро-

вья пациентов (клиентов) психотерапию принято подразделять на клиническую (терапию психически больных людей) и психологическую (психотерапию здоровых лиц, по М. Е. Бурно [2]). Поэтому в неклинической (психологической) психотерапии симптом не имеет сам по себе существенного значения, т. к. главное в том, что скрывается за ним. Но кто проводит эту дифференцировку для пациентов, чтобы определить, к какому психотерапевту обращаться? Есть предположение, что в свое время З. Фрейд предлагал в целях отбора пациентов для психоанализа применять тест Роршаха, чтобы исключить случаи латентной шизофрении, при которых психоанализ был неэффективен и мог вызывать обострение психоза [1]. Если подобная предварительная диагностика не проводится, то в психотерапевтической практике случается, что больной шизофренией с заявленной алкогольной проблемой проходит у игнорирующего диагностику психотерапевта «противоалкогольное кодирование» или «6-шаговый рефрейминг». А вот для клинического психотерапевта симптом заслуживает сам по себе всестороннего рассмотрения, ибо он и является обычно поводом для обращения пациента. Симптомы могут быть самого широкого диапазона и проявляться в физической, эмоциональной, когнитивной, поведенческой и перцептивной сферах жизнедеятельности человека.

Если обратиться к анализу симптома как понятия, то следует отметить, что не всякий феномен (жалоба) пациента определяется как симптом. В клинической психиатрии (из которой и выросла психотерапия) в течение нескольких веков поколениями врачей происходило накопление информации о клинической значимости определенных жалоб больных, которые повторялись и были типичными у определенных больных, свидетельствовали о наличии конкретного психического заболевания (расстройства). А десятки (возможно, и сотни) сопряженных с этой «стержневой» жалобой индивидуальных оттенков феноменов переживаний больными своего неблагополучия широко варьировали от случая к случаю и поэтому не выделялись врачами в качестве диагностически значимых признаков психического расстройства. За этими признаками-феноменами в историческом процессе клинических наблюдений закреплялись определенные характеристики, позволяющие одинаково идентифицировать их как симптомы различными врачами [4]. Поэтому далеко не всякое понижение настроения определяется как симптом депрессии, как не всякий страх – фобия. Так, депрессия – это когда пониженное настроение длится не менее 2 недель, проявляется большую часть дня, приносит субъективный дискомфорт и отражается на повседневной жизни. А, например, сенестопатия как

симптом в отличие от других нарушений телесной перцепции характеризуется качественной неопределенностью ощущения, абсолютной сенсорной новизной (отсутствие в прежнем жизненном опыте пациента подобного чувственного аналога), выраженной насыщенностью аффектом витальной тревоги переживания этого ощущения. Т. е. симптом психического расстройства не предстает в непосредственном восприятии, как сыпь или кашель, а является результатом логических индуктивных умозаключений врача-специалиста. И в этом основное отличие симптома, идентифицируемого врачом, от феномена – переживания пациента.

В его возникновении и поддержании просматривается многофакторность. Не зря же современная медицинская парадигма постулирует биопсихосоциальное единство человека в норме и патологии. С этих позиций, не бывает психических расстройств без нарушений физиологических функций мозга. Симптом в медицинском смысле обязательно содержит эту физиологическую («патофизиологическую») составляющую. При этом следует отдавать отчет в том, что симптомы психического расстройства принципиально отличаются от симптомов соматического заболевания по причине того, что в современных нейронауках, несмотря на их значительные достижения последнего времени, исследованы только отдельные патогенетические звенья и выдвинуты обобщающие гипотезы, объясняющие происхождение симптомов психической патологии. Так, к основным объяснительным принципам в теории неврозов относятся энергетический (энергетика бессознательного конфликта), принцип научения (подражание и обучение) и стрессовое напряжение (социально-психологическое воздействие). Таким образом, в основе симптома могут лежать расстройства в разных плоскостях внутри и вне индивида: нарушения в организме и нервной системе, нарушения в психике программ, которые перерабатывают информацию и регулируют поведение, а также лежащие в их основе процессы биохимической передачи информации или нарушения в окружающей социальной среде. Во многих случаях нарушения различного типа сочетаются за счет наличия внутренних и внешних связей [15].

Даже при чисто психогенном возникновении симптома между ситуацией и симптомом возникает масса дополнительных условий, усложняющих клиническую симптоматику и затрудняющих ее психологическое понимание. Поэтому в практике клинического психотерапевта нередки пациенты с двойным или даже тройным психиатрическим диагнозом: соматоформное расстройство + депрессивный эпизод или гэмблинг + лич-

ное расстройство + наркотизация и др. Кроме того, соотношения самого симптома, личностного реагирования на него пациента и социальной ситуации со временем изменяется, проделывая известную динамику: невротическая реакция – невротическое состояние – невротическое развитие. На этапе невротического развития (что часто наступает через 5 лет после возникновения симптома) происходит адаптация личности к симптому, формируется вторичная и третичная личностная защита, симптом становится привычной формой реагирования, и это требует иного терапевтического подхода, чем на этапе невротической реакции.

Если психопатологический симптом аффективно насыщен, причиняет выраженное страдание и сосредотачивает на себе все внимание пациента, то это может существенно затруднить психотерапевтический контакт. Так, алгический компонент депрессии, который немецкий поэт Г. Гейне называл «зубная боль на сердце» (по самонаблюдению), или тревога с двигательной и когнитивной суетливостью, делает пациента малодоступным для психологической коррекции. В таких случаях применение психофармакологических средств смягчает дезорганизующее влияние аффекта и создает условия для установления психотерапевтического контакта. Здесь уместно в порядке аналогии привести следующее сравнение: анестезия при хирургическом вмешательстве сама по себе не оказывает лечебного воздействия, но создает условия для хирургической коррекции, хотя в некоторых клинических ситуациях может даже являться и существенным терапевтическим средством.

Поиски и находки психологического содержания симптома, осознание психотравмы и «высвобождение энергии» при инсайте далеко не всегда обуславливают в клинической психотерапии путь к эффективному лечению. Часто определяющим становится квалифицированная идентификация именно самого симптома. В общей медицине существует положение: кто хорошо диагностирует, тот хорошо и лечит. В практике встречаются случаи, когда хирург безуспешно лечит пациента с аэрофагией, терапевт – с гипервентиляционным расстройством, а психотерапевт – с нераспознанным неврологическим заболеванием. У каждого клинического психотерапевта найдутся, наверное, примеры, когда при правильной квалификации симптома менялась терапевтическая программа, что способствовало быстрому наступлению улучшения в состоянии пациента. Например, у 43-летнего родственника VIP-чиновника при консультации был установлен диагноз «синдром Жилия де ля Туретта», развившийся три года назад. Пациенту было предложено лечение: малые дозы галоперидола, занятия саморегуляцией и

рациональная психотерапия. Это вызвало недоумение в окружении пациента, т. к. он в течение ряда лет лечился у психотерапевтов с истерическими (конверсионными) расстройствами дыхания. Тики и вокализации, свойственные синдрому Туретта [13], сопровождались эмоциональным реагированием пациента, что давало основание лечившим его психотерапевтам квалифицировать их истерическими, обусловленными сложной семейной ситуацией. Значительное улучшение состояния пациента через три недели после изменения лечения, пожалуй, подтверждало иную трактовку природы расстройства. Хотя начало в 40-летнем возрасте пациента (типично в детстве и у подростков) и не характерно для этого заболевания, но в литературе удалось найти случай с подобным поздним дебютом.

Мак-Вильямс Нэнси в базовом руководстве по психоаналитической терапии высказывается в пользу диагностики: «Любой человек, знакомый с компьютером, знает: если ерунда на входе, ерунда и на выходе». Она выделяет «пять взаимосвязанных достоинств диагностики»: «(1) использование диагноза для планирования лечения, (2) заключенная в нем информация о прогнозе, (3) защита интересов пациентов, (4) то, что диагноз может помочь терапевту в эмпатии своему пациенту, и, наконец, (5) диагноз может уменьшить вероятность того, что некоторые боязливые пациенты уклонятся от лечения» [11]. Диагноз тогда становится необходимым элементом, когда диагностический и терапевтический процессы во все время работы с пациентом идут параллельно и непрерывно, меняются только их акценты на разных этапах терапии. Симптом, как основа клинической диагностики, с одной стороны – абстракт, «ярлык», но с другой, он имеет индивидуальные, неповторимые черты, феноменологически характерные только для данного пациента [4]. А совместные с пациентом поиски этих клинических характеристик в атмосфере коммуникативного равноправия можно проводить без врачебного патернализма и отстраненности. Согласно мнению А. А. Потебни наши душевные состояния открываются лишь по мере того, как мы обнаруживаем их в других или выражаем в слове. Темными остаются для нас те особенности душевной жизни, которые мы не можем выразить словами и не видим ни в ком, кроме себя [17]. Поэтому симптом, как он предстает в рассказе пациента, есть результат взаимодействия его субъективного переживания и клинического опыта врача.

Для более глубокого понимания больного врачу следует искать в себе некоторый резонанс переживаниям пациента, для чего опираться на «зачатки» невроза или даже психоза в своем внутреннем мире. Но очевидность психологического понимания основывается на

вчувствовании только в такое количество проявлений душевной жизни, какое мы способны актуализировать у себя в виде возможного. В то же время для сохранения профессиональной позиции необходимо проводить феноменологическую рефлексия, сохранять положение незаинтересованной установки наблюдателя [7]. При этом терапевт обязан сохранять некоторую отстраненность в отношении как реакций пациента, так и собственных эмоциональных реакций, иначе врач входит в эмоционально ограничивающие переживания пациента, из-за чего утрачивается профессиональное отношение и сужаются терапевтические возможности. В психоанализе это определяется как эмоционально нейтральная позиция аналитика [9], а в нейролингвистическом программировании – третья позиция восприятия [3]. Даже с большими шизофренией, при условии доверия к врачу, на определенном этапе терапии можно обсуждать их диагноз, их симптомы и необходимость такого лечения, которое «большую шизофрению» превращает в «маленькую», а «маленькую» легче контролировать и она меньше мешает в жизни.

В различных видах психотерапии происходит отчуждение пациента от симптома, что Л. Р. Перес называет «разоблачением симптома» [16]. Это происходит, когда пациенту объясняют, что его симптом – это совсем не то, что ему кажется, а на самом деле это проявление... В зависимости от теоретических установок психотерапевта находится широкий диапазон смыслов симптома: от Эдипова комплекса до мышечных зажимов. Пациенту предлагаются разные варианты расшифровки симптомов в зависимости от исходных теорий и установок психотерапевта. Тем самым создаются условия для превращения симптома и всего с ним ассоциированного в предмет анализа, проработки, переобучения, перепрограммирования и т. п. А эффективность терапии зависит от степени принятия клиентом психологической модели психотерапевта. Симптом превращается в стимул для проекционной работы психотерапевта, который через симптом проецирует на пациента свою теоретическую концепцию, которую можно определить, по мнению М. М. Огинской, как «психотерапевтический миф» [14]. В таком аспекте симптом можно сравнить со своеобразным пятном Роршаха, лишенным собственного содержания, но в котором каждый психотерапевт может найти отражение концепции своей школы как некую свою «психическую реальность» [8]. Однако пациенты часто обращаются к психотерапевтам с конкретным заказом на устранение симптомов, вызывающих ограничения в их жизни. Но они не знают, что в психотерапии принято считать сим-

птоматическую психотерапию поверхностной, второсортной и что поэтому психотерапевт, в соответствии со своим «психотерапевтическим мифом», предлагает длинную программу коррекции личностных проблем. Хотя общеизвестно, что М. Эриксон очень бережно относился к симптому, считал его проявлением сильных сторон личности и полагал, что во многих случаях его устранение является достаточной целью терапии [18].

Как следует из предложенного выше текста, симптом, как и любое психическое явление, обладает сложными системными качествами, оказывается связанным с различными сторонами психики и телесности пациента. Поэтому симптоматическая психотерапия не является узколокальным «психохирургическим вмешательством», оставляющим некий «психический рубец» как потенциальный источник рецидива. Эта совместная с врачом творческая работа, концентрированная на устранение симптома и ассоциированных с ним проблем, обогащает пациента новым опытом и способствует развитию его личности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлачук Л. Ф. Исследование личности в клинической психологии (на основе метода Роршаха): Монография-Киев: Вища школа. Головное изд-во, 1979. – 176 с.
2. Бурно М. Е. Клиническая психотерапия. – М.: Академический проект, 2000. – 719 с.
3. Дилтс Р., Делозье Дж. НЛП-2: поколение Нех: Пер. с англ. . – СПб.: Питер, 2012. – 320 с.
4. Жмуров В. А. Большая энциклопедия по психиатрии, 2-е изд., 2012 г.
5. Завьялов В. Ю. Парадокс психотерапии: лечение без лечения больного без болезни. – 2013. – Электронный ресурс: viewtopic.php?f=680&t=447.
6. Карвасарский Б. Д., Незнанов Н. Г. Психотерапия // Психиатрия: национальное руководство / Под ред. Т. Б. Дмитриевой, В. Н. Краснова, Н. Г. Незнанова, В. Я. Семке, А. С. Тиганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1000 с.
7. Кемппински А. Психопатология неврозов: Пер. с польского. – Варшава: Польское медицинское издание, 1975. – 359 с.
8. Красильников Г. Т. «Психическая реальность» в психотерапии // Психотерапия. – 2009. – № 2. – С. 21–26.
9. Лейбин В. Словарь-справочник по психоанализу. – М.: АСТ: АСТ МОСКВА, 2010. – 956 с.
10. Макаров В. В. Психотерапия нового века. – М.: Академический Проект, 2001. – 496 с.
11. Мак-Вильямс Н. Психоаналитическая диагностика: Понимание структуры личности в клиническом процессе. – М.: Независимая фирма «Класс», 1998. – 480 с.
12. Малейчук Г. И. Смотреть за симптом. – 2013. – Электронный ресурс viewtopic.php?f=680&t=447.
13. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств /Всемирная организация здравоохранения. – СПб, 1994. – 304 с.
14. Огинская М. М., Розин М. В. Мифы психотерапии и их функции // Вопросы психологии. – М., 1991. – № 4. – С. 10–19.
15. Пере М. // Клиническая психология / Под ред. М. Пере, У. Бауманна. – СПб: Питер, 2002. – 1312 с.
16. Перес Л. Р. Психотерапевтическое лечение фобических состояний и посттравматического стресса. – М.: Маренго-Принт, 2001.
17. Потебня А. А. Мысль и язык. – М.: Лабиринт, 1999. – 269 с.
18. Эриксон М., Хейли Д. Необыкновенная терапия Милтона Эриксона. – М.: Институт общегуманитарных исследований, 2012. – 367 с.

Поступила 11.03.2015

И. С. ЛУЦКИЙ

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА НА ФОРМИРОВАНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ, ПРОЦЕССЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОСУДОВ И СНИЖЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,
Украина, 83003, г. Донецк, пр. Ильича, 16. E-mail: contact@dnmu.ru

Изучено влияние хронического психоэмоционального стресса (ХПЭС) на формирование эндотелиальной дисфункции (ЭД), процессы ремоделирования сосудов и показатели мозговой гемодинамики. В качестве модели влияния ХПЭС обследовали 160 машинистов магистральных локомотивов. В качестве контроля обследовали 100 практически здоровых добровольцев. Показано, что действие ХПЭС сопровождается повышенной продукцией центральных (адренокортикотропный) и периферических (кортизол, кортикотропин) стрессорных гормонов, а реакция стрессорной системы носит этапный характер: активация, резистентность и аллостазия. В ранние сроки действия стрессоров происходит формирование ЭД, характеризующейся снижением секреции вазодилататора

NO и ростом продукции вазоконстриктора эндотелина-1. ЭД стимулирует процессы ремоделирования сосудов. В крупных сосудах эластического типа ремоделирование приводит к утолщению комплекса интима-медиа. В сосудах мышечного типа происходят увеличение сосудистого тонуса, повышение периферического сопротивления, что сопровождается снижением линейной скорости кровотока.

Ключевые слова: психоэмоциональный стресс, эндотелиальная дисфункция, ремоделирование сосудов, мозговой кровоток.

I. S. LUTSKYY

THE CHRONIC PSYCHO-EMOTIONAL STRESS IS ACCOMPANIED BY ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, PROMOTES VASCULAR REMODELING AND REDUCTION OF CEREBRAL PERFUSION

*Donetsk national medical university of Maxim Gorky,
Ukraine, 83003, Donetsk, Illich Av. 16. E-mail: contact@dnmu.ru*

The influence of the chronic psycho-emotional stress (CPES) on the formation of the endothelial dysfunction (ED), the processes of vascular remodeling and the indicators of cerebral hemodynamics was explored. As a model of the effect of CPES 160 railroad engineers were examined. As a control, 100 healthy volunteers were examined. It is shown that the effect of CPES accompanies increasing production of the central (adrenocorticotrophic) and the peripheral (cortisol, corticotropin) stress hormones. The effect of stress system has the serial reaction: periods of activation, resistance and allostasis. In the early stages of the stress impact the formation of ED take place. It is characterized by decreased secretion of the vasodilator NO and increasing production of the vasoconstrictor endothelin-1. ED stimulates vascular remodeling. In the large vessels of elastic type remodeling leads to thickening of the intima-media complex. In the vessels of muscular type is an increase in vascular tone, increased peripheral resistance, which is accompanied by a decrease in blood flow velocity.

Key words: psycho-emotional stress, endothelial dysfunction, vascular remodeling, cerebral perfusion.

В настоящее время считается неоспоримым факт, что стресс является универсальным механизмом, позволяющим адаптироваться к изменяющимся факторам среды. Отличительной чертой реакции на стресс является активация вегетативной нервной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГНС) системы, что сопровождается ростом продукции стрессорных гормонов центрального (аргинин-вазопрессин, кортикотропин релизинг-фактор, адренкортикотропный гормон – (АКТГ) и периферического (кортизол – Кр, кортикостерон Кс, норадреналин (НА) звеньев стрессорной системы (СС) [14]. Однако длительная активность ГГНС с повышенной продукцией гормонов стресса может явиться причиной возникновения и прогрессирования различных патологических состояний [7]. В большей степени это касается патологии сердечно-сосудистой системы [5, 8].

Риски развития цереброкardiaльных событий во многом определяются процессами, протекающими в сосудистой системе, и в первую очередь в эндотелии сосудов. Продукция вазоактивных веществ эндотелием, важнейшим из которых является вазодилатор оксид азота (ON), обеспечивает регуляцию мозгового кровотока (МК) [17]. Как известно, NO образуется из L-аргинина ферментами из семейства NO-синтетаз. Существует, по крайней мере, три вида NO-синтетаз:

эндотелиальная, участвует в производстве NO эндотелием сосудов, нейрональная – активирует синтез NO в нейронах и астроцитах головного мозга, и индуцибельная NO-синтетаза, которая экспрессируется в клетках сосудистой стенки и макрофагах при патологических процессах [9]. В головном мозге NO задействован в двух уровнях регуляции МК: ауторегуляции, в котором активно используется эндотелиальный NO, и в механизме нервно-сосудистой регуляции, реализующейся сложным взаимодействием между нейронами, астроцитами и микрососудами. В этом взаимодействии NO выступает в качестве модулятора, который за счет активации глутаматэргических и серотонинэргических интернейронов участвует в обеспечении адекватного МК [10].

Важным моментом регуляции сосудистого тонуса является баланс в продукции вазорегулирующих факторов эндотелием сосудов. При его нарушении формируется эндотелиальная дисфункция (ЭД), связанная прежде всего со снижением биодоступности NO. В качестве причины может выступать инактивация NO за счет увеличения продукции активных форм кислорода, высокого содержания окисленных липопротеидов низкой плотности, развития воспалительных изменений сосудистой стенки, высоких уровней ангиотензина II [3, 12]. Течение ЭД сопровожда-

ется увеличением синтеза вазоконстрикторных веществ, самым мощным из которых является эндотелин-1 (ЭТ-1). Он образуется вследствие протеолиза из эндотелина под влиянием эндотелинпревращающего фермента [16].

Характер мозговой гемодинамики в условиях высокой аллостатической нагрузки имеет свои особенности и продолжает изучаться. Установлено, что при ишемии мозга дополнительное воздействие стрессоров сопровождается снижением кровотока по основной артерии, развитием отека мозга в зоне смежного кровоснабжения, МК становится зависимым от системного артериального давления [4]. Механизмы этого воздействия носят, вероятно, достаточно сложный характер. Одним из них является ухудшение сосудисто-нервных связей, что приводит к нарушению адекватной регуляции микроциркуляции мозга в условиях нейрональной активности [11]. Кроме того, ХС способен приводить к нарушению эндотелий-зависимой вазорелаксации сосудов мозга вследствие снижения биодоступности NO, повышенной продукции супероксида [6].

Целью исследования явилась оценка роли ХС в формировании ЭД, процессах ремоделирования сосудов и влиянии указанных факторов на показатели мозговой гемодинамики.

Материалы и методы исследования

В качестве объекта, подверженного воздействию хронического стресса (ХС), обследовано 160 машинистов магистральных локомотивов (ММЛ), которые составили основной объект исследования (ОО). Подверженность воздействию факторов стресса оценивали с использованием шкалы психологического стресса PSM-25 (Lemure et al., 1990). В исследование включали ММЛ с показателями психологической напряженности выше среднего (больше 100 баллов). Сформировано 5 групп ММЛ в зависимости от возраста и стажа работы (СР), который выступал в качестве меры длительности действия ХС. Группа (гр.) 1–30 ММЛ после окончания техникума, возраст $19,32 \pm 0,91$ (СР до 1 года); группа 2–39 ММЛ, возраст $27,28 \pm 1,28$ (СР 5–7 лет); группа 3–31 человек, возраст $37,32 \pm 1,08$ (СР 14–17 лет); группа 4–30 ММЛ, возраст $46,97 \pm 1,07$ (СР 21–24 года) и группа 5–30 человек, возраст $56,5 \pm 1,05$ (СР 30–34 года). В качестве контроля обследовали 100 практически здоровых мужчин-добровольцев, составивших контрольный контингент (КК). Они имели низкие показатели психологической напряженности (менее 100 баллов). КК был распределен на группы, идентичные по возрастным параметрам ОО: группа 1 – 20 человек, возраст $19,62 \pm 0,87$; группа 2 – 20 добровольцев, возраст $26,42 \pm 0,78$; группа 3 – 20 мужчин, возраст $34,52 \pm 1,19$; группа 4 – 20 человек, возраст

$45,09 \pm 1,05$, и группа 5 – 20 добровольцев, возраст $55,34 \pm 1,10$.

МК изучали на ультразвуковом доплеровском аппарате VIVID-3 компании GE (США) в режиме триплексного сканирования, датчиком 7 МГц. Измеряли максимальную (V_{max}) и минимальную (V_{min}) скорость кровотока по интракраниальным сосудам, рассчитывали пульсационный индекс Gosling (IP) и индекс периферического сопротивления Pourselot (IR). Также на аппарате измеряли толщину комплекса интима-медиа общей сонной артерии (КИМ ОСА). Измерение проводили в области задней стенки ОСА на расстоянии 1 см от ее бифуркации.

Для определения активности центральных стрессорных систем (СС) исследовали уровень в крови АКТГ; функциональное состояние периферического отдела СС изучали по содержанию Кр, Кс и НА. Применяли метод иммуноферментного анализа (ИФА), использовали наборы фирм DSL (США) и ELISA (ФРГ). Содержание ЭТ-1 в сыворотке крови также изучали методом ИФА с использованием наборов фирмы DSL (США).

Концентрацию в крови оксида азота (NO) определяли по уровню его стабильного метаболита нитрит-аниона NO-2 по методу Грисса [2]. Показатели биохимической реакции регистрировали на спектрофотометре «Specord 200» при длине волны 546 нм.

Статистическую обработку полученной информации проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica-7.0» компании «StatSoft». Для оценки межгрупповой разницы применяли непараметрические методы статистики: для двух независимых групп использовали критерий Манна-Уитни, для нескольких независимых групп критерий Фридмана ANOVA и Кендал. Корреляцию между изучаемыми параметрами оценивали по методу Спирмена. Разница считалась значимой, если уровень погрешности не превышал 5% ($p < 0,05$). Результаты представлены в виде M (95% ДИ).

Результаты исследования и обсуждение

Полученные в результате проведенного исследования данные свидетельствуют о том, что хроническое действие стрессоров сопровождается активностью ГГНС. При этом реакция СС носит этапный характер, в которой прослеживается определенная закономерность. Так, первые годы влияния факторов хронического психоэмоционального напряжения (ХПЭН) вызывают активный ответ со стороны СС, о чем можно судить по высокому содержанию в крови гормонов стресса в группе 1 ОО в сравнении с группой 1с КК (табл. 1). Эти изменения аналогичны процессам, которые протекают в СС при «остром» действии стресса, что вполне закономерно [13]. Через 5–7 лет на-

блюдается снижение уровней гормонов стресса, значения которых в группе 2 у ММЛ и в группе 2 с КК близки между собой. С нашей точки зрения, это явление следует расценивать как адаптацию к действию стрессоров (или период резистентности). Через 12–15 лет действия стрессоров вновь происходит активация ГГНС со статистически значимым ростом показателей центральных и периферических гормонов стресса, уровень которых в группах 3, 4 и 5 ОО статистически значимо выше значений в аналогичных группах КК. Этот период, характеризующийся длительно сохраняющейся активностью ГГНС, знаменует новый уровень адаптации организма к действию стрессоров (аллостазия). Полученные результаты функционирования ГГНС в период хронического действия стрессоров коррелировали с данными шкалы стрессоустойчивости PSM-25 у ММЛ.

Основные показатели кровотока по ОСА и СМА в группах ММЛ и КК представлены в таблице 2. Согласно полученным данным, в группах ОО и КК с возрастом исследуемых наблюдается снижение как $V_{\max}$, так и $V_{\min}$ составляющих линейной скорости (ЛСК). Однако темпы снижения значительно разнятся. За период наблюдения $V_{\max}$ и $V_{\min}$ по ОСА в группах ОО снизилась на 67,2% и 64,6% соответственно ($p < 0,001$), в то время как снижение ЛСК в группах КК составило 6,6% и 10,2% ($p=0,030$ и $p=0,081$). Статистическую значимость указанное снижение между группами ММЛ и КК достигло по $V_{\max}$, начиная с группы 3, по $V_{\min}$ со второй группы, что следует расценивать как результат влияния ХПЭН. Динамика изменений ЛСК по СМА носила аналогичный характер. Падение значений $V_{\max}$ и $V_{\min}$ в группах ОО за период наблюдения составило 62,5% и 44,3% соот-

ветственно ($p < 0,001$), в группах КК уменьшение ЛСК было менее значительным: 22,6% и 16,4% ($p < 0,001$ и $p=0,002$). Статистическую значимость снижение ЛСК по СМА между группами ММЛ и КК приобрело, начиная с группы 4 по $V_{\max}$ и с группы 3 по $V_{\min}$.

При оценке индексов IP и IR ОСА наблюдается их статистически значимое увеличение в группах ОО. В группе 1 ММЛ значения IR выше показателей соответствующей группы КК на 5,7%, показатель IP также превышает значения в группе 1 на 7,4%. В дальнейшем наблюдали уменьшение разницы между индексами, и в группе 5 ММЛ они были близки к значениям в группе КК.

С учетом того, что ОСА относятся к сосудам эластического типа, изначальный рост указанных индексов связан с влиянием факторов стресса, в том числе высоких уровней стрессорных гормонов [15]. С возрастом в результате снижения эластичности происходит постепенное снижение индексов периферического сопротивления и тонуса магистральных артерий головы.

Интерес представляет динамика изменений IP и IR при оценке ЛСК по СМА. В группах КК на фоне снижения кровотока в целом происходит постепенное снижение указанных индексов, что характерно для возрастных изменений в сосудах. Анализируя состояние сосудистого сопротивления и тонуса сосудистой стенки мозговых сосудов у ММЛ, обнаружили, что за период наблюдения IR вырос на 38,6% (в группах КК он не превысил 6%), а IP увеличился на 75% (в группах КК снизился на 6,8%). Статистическая значимость указанных изменений получена уже в начале исследования, подтверждая влияние факторов стресса на состояние тонуса и периферического

Таблица 1

Содержание АКТГ, Кр и Кс у ММЛ и в группах КК

Показатель		Группы				
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
АКТГ, пмоль/л	ОО	41,2* (27,2–55,3)	25,3 (17,4–33,1)	53,5* (34,9–74,9)	47,9* (29,6–68,9)	59,7* (25,9–93,9)
	КК	26,6 (22,5–30,6)	26,4 (22,2–30,7)	26,4 (22,0–30,7)	29,3 (24,9–33,7)	27,4 (23,6–31,1)
Кр, нмоль/л	ОО	433,3* (350,6–516)	355,4 (315,5–395,3)	431,7* (400,4–470,2)	474,6* (395,2–557,3)	434,9* (367,0–502,8)
	КК	343,0 (313,2–372,8)	362,3 (328,9–395,7)	363,1 (327,4–398,8)	334,7 (304,0–365,3)	357,5 (336,9–378,1)
Кс, нмоль/л	ОО	17,0* (14,5–19,6)	14,8 (12,9–16,8)	18,4* (15,8–21,1)	20,4* (17,0–24,5)	21,3* (17,1–25,5)
	КК	13,4 (11,7–15,0)	15,5 (12,7–18,3)	14,1 (12,6–15,6)	14,6 (13,4–15,8)	14,6 (12,5–16,4)

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с соответствующей группой контрольного контингента.

сопротивления мозговых сосудов. Тенденция к росту IP и IR, связанная с длительностью действия ХПЭН, сопровождающаяся снижением ЛСК, позволяет предположить, что выявленные изменения являются следствием процессов, протекающих непосредственно в стенке сосудов, связанных с их ремоделированием.

Запуск механизмов ремоделирования сосудов тесно связан с нарушением секреторной активности эндотелия сосудов, следствием которой является развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД). Прежде всего это касается продукции основных вазорегуляторов: NO и ЭТ-1 [18]. Полученные данные свидетельствуют о том, что изменения в синтезе NO носят стадийный характер (табл. 3). В группах 1 и 2 ММЛ отмечено увеличе-

ние продукции NO на 39%, что, возможно, является следствием увеличения нагрузки на сосудистую систему стрессорных факторов. С этим, вероятно, связаны лучшие скоростные характеристики в группе 1 ОО в сравнении с соответствующей группой КК. В группе 3 ММЛ содержание NO снизилось в сравнении с группой 2, но превышало значения в группе 3 КК на 22,6%. Тенденция к угнетению функциональной системы NO сохранилась и в дальнейшем: так, в группе 5 его концентрация была ниже значений в аналогичной группе КК на 75,5%, и в 2,3 раза меньше показателей в группе 1 ОО. На фоне снижения эндотелиоцитами секреции NO наблюдалось увеличение синтеза вазоконстриктора ЭТ-1: уже в группе 3 ММЛ его содержание было в 2 раза выше, чем в аналогичной группе КК, в груп-

Таблица 2.

Показатели кровотока по ОСА и СМА в группах ОО и КК

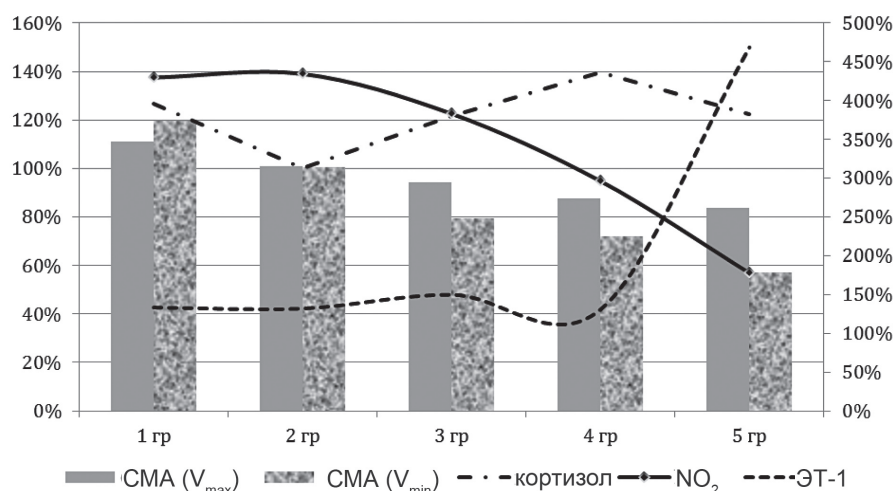
Показатель		группы				
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
ОСА, $V_{\max}$, см/сек. (95% ДИ)	ОО	121,00 (114,03–127,97)	109,62 (102,73–116,50)	90,90** (82,36–99,44)	77,17*** (69,65–84,68)	72,37*** (64,62–80,11)
	КК	118,15 (112,59–123,70)	112,95 (105,56–120,34)	110,50 (106,88–114,12)	109,05 (105,61–112,49)	110,80 (106,45–115,15)
ОСА, $V_{\min}$, см/сек. (95% ДИ)	ОО	31,43 (29,86–33,01)	27,36*** (26,21–28,51)	23,07*** (21,93–24,20)	19,90*** (18,57–21,23)	19,10*** (18,39–19,81)
	КК	35,25 (31,89–38,61)	33,80 (31,33–36,27)	31,95 (29,96–33,94)	32,10 (30,48–33,72)	32,00 (29,77–34,23)
ОСА, IR (95% ДИ)	ОО	0,74*** (0,73–0,74)	0,75*** (0,74–0,76)	0,74** (0,72–0,75)	0,73** (0,71–0,75)	0,72 (0,70–0,74)
	КК	0,70 (0,68–0,72)	0,70 (0,69–0,71)	0,71 (0,70–0,73)	0,71 (0,69–0,72)	0,71 (0,70–0,73)
ОСА, IP (95% ДИ)	ОО	1,45** (1,43–1,48)	1,51*** (1,48–1,53)	1,44* (1,37–1,51)	1,43* (1,38–1,49)	1,39 (1,32–1,47)
	КК	1,35 (1,27–1,43)	1,35 (1,28–1,41)	1,35 (1,30–1,40)	1,34 (1,29–1,40)	1,36 (1,30–1,42)
СМА, $V_{\max}$, см/сек. (95% ДИ)	ОО	139,33* (129,71–148,96)	121,21 (116,38–126,03)	107,48 (100,60–114,36)	95,07** (88,19–101,94)	85,73*** (80,88–90,59)
	КК	125,30 (120,78–129,82)	119,5 (112,46–126,54)	113,85 (109,13–118,57)	108,60 (102,80–114,40)	102,20 (96,46–107,94)
СМА, $V_{\min}$, см/сек. (95% ДИ)	ОО	79,67*** (74,92–84,42)	61,72 (59,06–64,37)	49,48*** (46,12–52,85)	40,77*** (37,61–43,92)	32,60*** (30,72–34,48)
	КК	66,55 (62,18–70,92)	61,40 (56,79–66,01)	62,25 (59,56–64,94)	56,55 (52,06–61,04)	57,20 (53,31–61,09)
СМА, IR (95% ДИ)	ОО	0,43** (0,41–0,44)	0,49 (0,48–0,50)	0,54*** (0,53–0,54)	0,57*** (0,55–0,59)	0,61*** (0,59–0,64)
	КК	0,47 (0,45–0,49)	0,48 (0,46–0,51)	0,45 (0,42–0,48)	0,48 (0,44–0,52)	0,44 (0,40–0,47)
СМА, IP (95% ДИ)	ОО	0,66* (0,64–0,68)	0,73 (0,71–0,75)	0,85*** (0,83–0,86)	0,93*** (0,88–0,97)	1,05*** (0,98–1,12)
	КК	0,69 (0,65–0,73)	0,73 (0,67–0,78)	0,65 (0,59–0,69)	0,72 (0,64–0,79)	0,60 (0,52–0,68)

Примечание: *– $p < 0,05$; **– $p < 0,01$; ***– $p < 0,001$ в сравнении с соответствующей группой контрольного контингента.

Уровни эндотелиальных вазорегуляторов и значения КИМ ОСА в группах ММЛ и КК

Показатель		Группы				
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
NO ²⁻ , мкмоль/л	ОО	7,73** (6,81–8,64)	8,22*** (7,74–8,70)	7,61 (6,47–8,76)	5,54 (4,98–6,10)	3,31*** (2,78–3,84)
	КК	5,60 (5,59–5,62)	5,90 (5,83–5,97)	6,24 (6,17–6,31)	5,78 (5,64–5,92)	5,81 (5,44–6,18)
ЭТ-1, пг/мл	ОО	7,76 (6,63–8,9)	8,46 (6,85–10,1)	12,89** (7,19–18,61)	21,24** (17,31–25,17)	33,73** (18,89–48,57)
	КК	6,29 (5,87–6,73)	6,74 (6,24–7,25)	6,81 (6,01–7,61)	6,61 (6,12–7,09)	6,66 (5,98–7,35)
НА, пг/мл	ОО	99,4* (79,2–119,7)	79,2*** (68,2–90,3)	99,9 (80,6–119,3)	103,2 (65,7–140,7)	114,2 (87,4–140,9)
	КК	121,9 (109,8–133,9)	112,9 (100,4–125,5)	107,6 (95,6–119,6)	112,4 (96,9–127,8)	110,6 (98,7–122,5)
КИМ ОСА, мм	ОО	0,52 (0,49–0,55)	0,57 (0,54–0,6)	0,62 (0,57–0,66)	0,78* (0,72–0,84)	0,84* (0,79–0,89)
	КК	0,59 (0,57–0,61)	0,61 (0,56–0,66)	0,64 (0,58–0,69)	0,70 (0,66–0,74)	0,76 (0,73–0,79)

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ в сравнении с соответствующей группой сравнения.



Динамика показателей линейной скорости кровотока по СМА, уровней Кр, NO (ось Y слева) и ЭТ-1 (ось Y справа) в группах ММЛ (по отношению к данным КК)

пе 5 эта разница была уже пятикратной. Наиболее критичным этапом для метаболизма эндотелиальных факторов явился период аллостазии, в котором на фоне повторного роста содержания гормонов стресса наметилась тенденция к снижению секреции NO и активно увеличивалась продукция ЭТ-1 (рисунок).

Важная роль в запуске механизмов ЭД принадлежит симпатoadреналовой системе (САС). Низкие уровни НА в группе 1 и в гр.2 ММЛ свидетельствуют об избыточной активации САС в

первые годы действия стрессоров, что приводит к истощению их продукции. Переход на новый уровень регуляции гомеостаза сопровождался оптимизацией производства катехоламинов в группах 3–5 ОО (табл. 3).

Указанный дисбаланс в секреции вазорегуляторных веществ эндотелием способствовал развитию и течению процессов ремоделирования сосудов, стимулируя пролиферацию гладкомышечных клеток среднего слоя сосудистой стенки. В сосудах мышечного типа процессы ремоделирования

сопровождались повышением тонуса сосудистой стенки, увеличением периферического сопротивления и, как следствие, снижением ЛСК [18]. В сосудах эластического типа одним из следствий ремоделирования является утолщение КИМ ОСА [1]. Согласно полученным данным, в условиях действия факторов ХПЭН изменения указанного параметра более значимы в сравнении с КК. Прирост толщины КИМ ОСА в группах ММЛ за период наблюдения составил 61,5% в сравнении с 28,8% в группах КК. При этом наиболее высокие темпы изменения КИМ ОСА приходятся, как и в случае с секрецией вазорегуляторов эндотелием, на период аллостазии: так, если разница в значениях КИМ ОСА между группами 1 и 3 ММЛ составила 19,2%, то между группами 3 и 5 она была 35,5%. Соответственно изменения в структуре интима-медиа ОСА в условиях хронического действия стресс-факторов приводят к более раннему и выраженному в большей степени (в сравнении с КК) снижению эластичности сосудистой стенки и снижению ЛСК (рисунок).

Заключение

Реакция стрессорной системы находится в зависимости от длительности воздействия психоэмоционального напряжения: период активации сменяется резистентностью к влиянию стрессоров, вслед за которой наступает стадия аллостазии с высокой активностью центральных и периферических звеньев СС.

Уже на начальном этапе влияния ХПЭН выявляется дисбаланс основных вазорегулирующих факторов, секретируемых эндотелием сосудов, который перерастает в ЭД. Последняя оказывает стимулирующее действие на процессы ремоделирования сосудов мозга. В крупных сосудах эластического типа ремоделирование затрагивает интимо-медийные структуры и приводит к их утолщению. В средних сосудах мышечного типа наблюдаются повышение сосудистого тонуса, увеличение периферического сопротивления и, как следствие, снижение ЛСК.

Полученные в исследовании результаты расширяют представления о механизмах влияния ХПЭН на мозговую гемодинамику. Представленные данные целесообразно учитывать при планировании и проведении профилактических и лечебных мероприятий в профессиях и ситуациях, связанных с пребыванием в условиях действия факторов ХПЭН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Возженников А. Ю., Мидленко Т. А. Ультразвуковые аспекты гипертонического ремоделирования общих сонных артерий у больных артериальной гипертензией 1-й стадии, 1–2-й степени, без субклинического поражения органов-мишеней // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. – С. 56–60.

2. Голиков П. П., Николаев Н. Ю., Гавриленко И. А., Матвеев С. Б., Голиков А. П., Давыдов Б. В., Лебедев В. В., Смирнов С. В., Гавриленко И. А. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2000. – № 2. – С. 6–9.

3. Дзугоев С. Г., Можеева И. В., Такоева Е. А., Дзугоева Ф. С., Маргиева О. И. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4. – С. 198–204.

4. Конорова И. Л., Мацевский Д. Д., Тимкина М. И. Гемодинамические механизмы негативного влияния эмоционального стресса на развитие церебральной ишемии у чувствительных к стрессорной нагрузке крыс // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2009. – № 3. – С. 10–15.

5. Осипова И. В., Пырикова Н. В., Антропова О. Н., Комиссарова И. Н., Мирошниченко А. И. Влияние психосоциального стресса на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин // Кардиология. – 2014. – № 3. – С. 42–45.

6. Balkaya M., Prinz V., Custodis F., Gertz K., Kronenberg G., Kroeber J., Fink K., Plehm R., Gass P., Laufs U., Endres M. Stress worsens endothelial function and ischemic stroke via glucocorticoids // Stroke. – 2011. – Vol. 42. № 11. – P. 3258–64.

7. Cohen S., Janicki-Deverts D., Miller G. E. Psychological stress and disease // JAMA. – 2007. – Vol. 298. – P. 1685–1687.

8. Houppé J. P. Psychosocial stress and cardiology // Presse. med. – 2013. – Vol. 42. № 6. – P. 1. – P. 1042–1049.

9. Duchemin S., Boily M., Sadekova N., Girouard H. The complex contribution of NOS interneurons in the physiology of cerebrovascular regulation // Front. neural. circuits. – 2012. – Aug. 9. – Vol. 6. – P. 51. – doi: 10.3389/fncir.2012.00051.

10. Liu X., Li C., Gebremedhin D., Hwang S. H., Hammock B. D., Falck J. R., Roman R. J., Harder D. R., Koehler R. C. Epoxyeicosatrienoic acid-dependent cerebral vasodilation evoked by metabotropic glutamate receptor activation in vivo // Am. j. physiol. heart. circ. physiol. – 2011. – Vol. 301. № 2. – P. 373–381.

11. Longden T. A., Dabertrand F., Hill-Eubanks D. C., Hammack S. E., Nelson M. T. Stress-induced glucocorticoid signaling remodels neurovascular coupling through impairment of cerebrovascular inwardly rectifying K⁺ channel function // Proc. natl. acad. sci. USA. – 2014. – Vol. 111 (20). – P. 7462–7467.

12. Loot A. E., Schreiber J. G., Fisslthaler B., Fleming I. Angiotensin II impairs endothelial function via tyrosine phosphorylation of the endothelial nitric oxide synthase // J. exp. med. – 2009. – Vol. 206. № 13. – P. 2889–2896.

13. Marković V. M., Čupić Ž., Vukojević V., Kolar-Anić L. Predictive modeling of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis response to acute and chronic stress // Endocr. j. – 2011. – Vol. 58. № 10. – P. 890–904.

14. McEwen B. S. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain // Physiol. rev. – 2007. – Vol. 87. № 3. – P. 873–904.

15. Nichols W. W., Epstein B. J. Actions of selected cardiovascular hormones on arterial stiffness and wave reflections // Curr. pharm. des. – 2009. – Vol. 15. № 3. – P. 304–320.

16. Sandoval Y. H., Atef M. E., Levesque L. O., Li Y., Anand-Srivastava M. B. Endothelin-1 signaling in vascular physiology

and pathophysiology // Curr. vasc. pharmacol. – 2014. – Vol. 12. № 2. – P. 202–214.

17. Tabatabaei S. N., Girouard H. Nitric oxide and cerebrovascular regulation // Vitam. horm. – 2014. – Vol. 96. – P. 347–385.

18. Yu J., Zhang Y., Zhang X., Rudic R. D., Bauer P. M., Altieri D. C., Sessa W. C. Endothelium derived nitric oxide synthase negatively regulates the PDGF-survivin pathway during flow-dependent vascular remodeling // PLoS one. – 2012. – Vol. 7. № 2. – e31495. doi: 10. 1371/journal. pone. 0031495.

Поступила 16.02.2015

Л. В. МАЙСУРАДЗЕ, Ф. Ю. МАГАЕВА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭХОГРАФИИ И ДОППЛЕРОМЕТРИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ

Кафедра акушерства и гинекологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

(ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России),

Россия, 362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40;

тел. 8 (918) 821 36 18. E-mail: elinka_9305@mail.ru

В результате проведенных исследований было выявлено, что у беременных с бактериальным вагинозом происходит изменение показателей фетоплацентарного комплекса, приводящее к различным осложнениям беременности. Использование доплерометрии и эхографии позволяет уже на ранних стадиях диагностировать плацентарную недостаточность у беременных с нарушениями микроциркуляции плаценты.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, плацентарная недостаточность, внутриутробная гипоксия плода.

L. V. MAISURADZE, F. U. MAGAEVA

THE EFFECTIVENESS OF ECHOGRAPHY AND DOPPLER STUDY IN THE DIAGNOSING OF PLACENTAL INSUFFICIENCY OF PREGNANT WOMEN WITH BACTERIAL VAGINOSIS

*Department of obstetrics and gynecology state budgetary educational institution of higher professional education «North-Ossetian state medical Academy» of the Ministry of health of the Russian Federation (GBOU VPO SOGMA Ministry of health of Russia),
Russia, 362019, Vladikavkaz, building, 40; tel. 8 (918) 821 36 18. E-mail: elinka_9305@mail.ru*

As a result of the research it was revealed that pregnant women with bacterial vaginosis change indicators Feto-placental complex, leading to various complications of pregnancy. The use of abnormal Doppler waveforms and ultrasound allows early to diagnose placental insufficiency.

Key words: bacterial vaginosis, placental insufficiency, intrauterine fetal hypoxia.

Введение

Одной из ведущих причин, приводящей к формированию плацентарной недостаточности и определяющей состояние здоровья новорожденных, является инфекция. В значительной степени это обусловлено тропизмом возбудителей к эмбриональным тканям, а также тем, что клетки плода с их высоким уровнем метаболизма являются идеальной средой для размножения организмов [1].

В многочисленных исследованиях установлено, что у пациенток с обострением инфекцион-

ных заболеваний при беременности хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) составляет 55,2% [2, 4]. Имеются сведения, что фетоплацентарная недостаточность у пациенток с нарушениями микроциркуляции наблюдается в 2–4 раза чаще, чем у здоровых беременных [8, 9]. Основой для ее развития служат патологическая активность процессов перекисидации липидов и, как следствие, нарушение функциональных и морфологических свойств мембран, энергетического обмена, истощение резервов клеток. Создаются

предпосылки для развития хронической гипоксии и гипотрофии плода.

По некоторым данным, течение гестации на фоне микробной патологии, особенно в сочетании с хронической плацентарной недостаточностью, часто осложняется нарушением внутриутробного развития плода (задержка внутриутробного развития, нарушение реактивности сердечно-сосудистой системы плода, гипоксия плода). Новорожденные у матерей с нарушениями микроциркуляции родовых путей нередко страдают от различных проявлений внутриутробного инфицирования. В результате происходит ухудшение состояния здоровья новорожденных [5, 6].

Разнообразие вариантов проявления ХФПН, частоты, характера и тяжести осложнений для матери и плода, преобладающее расстройство той или иной функции плаценты зависят от гестационного срока, степени, длительности и характера повреждающих факторов, а также от стадии развития плода и плаценты. К повреждающим факторам относят и антигены возбудителей (антигемия наблюдается при всех инфекционных заболеваниях), которые в определенных условиях могут привести к развитию у плода иммунологической толерантности. В свою очередь, это определяет исходы беременности и родов [3, 7].

Материалы и методы исследования

Целью исследования явилось изучение значимости эхографии и доплерометрии в диагностике плацентарной недостаточности у беременных с бактериальным вагинозом во II и III триместрах.

Все обследуемые беременные были разделены на две группы: 1-ю группу (основную) составили 98 беременных с бактериальным вагинозом, 2-ю группу (контрольную) – 111 беременных с нормоценозом влагалища. Был проведен анализ исходной клинической характеристики, особенностей течения беременности и родов, состояния плода и новорожденных в исследуемых группах.

Нами использовались следующие методы исследования: бактериологические, бактериоскопические, полимеразная цепная реакция, реакция прямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами, исследования иммунного и интерферонового статуса, определение уровня специфических иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови, ультразвуковое исследование, доплерометрическое исследование маточно-плацентарно-плодового кровотока, кардиотокография плода.

Ультразвуковые исследования (УЗИ) проводились на аппарате «Aloka SD SDD 3500» (Япония). Допплерометрическая регистрация маточно-плацентарного кровотока осуществлялась на ультразвуковом диагностическом приборе «Aloka SD SDD 3500» путем активирования функции

цветного доплеровского картирования. Кардиотокографическое исследование плода (КТГ) проводили при помощи кардиомонитора «Partecust» фирмы «Siemens» (ФРГ). Прибор позволяет проводить фонокардиографию плода, наружную одноканальную гистерографию сократительной деятельности матки. При анализе кардиотокограмм определялись следующие показатели: средняя частота сердцебиения плода, колебания частоты сердцебиения плода за каждые 5 с. (осцилляции), количество шевелений плода за каждые 30 минут, максимальное изменение сердцебиения плода при его шевелении (миокардиальный рефлекс), количество сокращений матки за 10 минут, амплитуда сокращения матки. Оценку КТГ производили путем подсчетов баллов по Fisher.

Результаты исследований и обсуждение

Возраст беременных колебался от 20 до 38 лет и составил в среднем $27,3 \pm 1,4$ года. По данным анамнеза, беременные первой группы чаще болели герпесвирусной (37,4%), цитомегаловирусной (28%), хламидийной (18,4%) инфекциями. Проведенный анализ репродуктивной функции выявил большую частоту самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов и неразвивающейся беременности у женщин 1-й группы в сравнении с контрольной.

Критериями скрининг-диагностики бактериального вагиноза явились:

обильное или умеренное количество гомогенных выделений из влагалища молочного цвета с неприятным резким запахом;

pH вагинального отделяемого $\geq 4,5$;

положительный аминный тест;

«ключевые» клетки в мазках вагинального отделяемого, окрашенных по Граму.

У женщин с БВ pH вагинального отделяемого всегда находится в пределах от 4,5 до 7,1 (в среднем $5,6 \pm 0,09$). У пациенток с нормоценозом показатели pH-метрии вагинального отделяемого были в пределах 3,5–4,4 (в среднем $4,3 \pm 0,01$). В группе пациенток с БВ тест был положительным у всех женщин (100%). В группе беременных с нормоценозом аминный тест был отрицательным у всех 111 женщин.

В результате микробиологического исследования было выявлено массивное обсеменение вагинального биотопа у женщин 1-й группы. При этом лактобациллы отсутствовали у 88,7% (как известно, лактобациллы во влагалище являются индикаторами здоровья данной экологической ниши). Чаще других выделялись коагулазоотрицательные стафилококки (55,5% в количестве 10^3 – 10^8 КОЕ/мл), непатогенные коринебактерии (19% в количестве 10^3 – 10^4 КОЕ/мл), кишечная палочка (12,9% в количестве 10^3 – 10^4 КОЕ/мл). При сравнении микробного пейзажа женщин вто-

рой группы выявлены лактобациллы в достаточно высоком титре – 10^5 – 10^9 КОЕ/мл. Особое внимание заслуживает присутствие во влагалище женщин первой группы протей (7,4% – 10^3 – 10^4 КОЕ / мл), клебсиелл (3,7% – 10^3 КОЕ/ мл) и дрожжеподобных грибов рода кандиды (51,6% – 10^3 – 10^6 КОЕ/ мл). Спектр факультативно-анаэробных микроорганизмов был высоким.

В отличие от пациенток с нормальной флорой больные с бактериальным вагинозом имеют не факультативные, а анаэробные лактобациллы. Кроме того, здоровые женщины колонизированы H_2O_2 – продуцирующими лактобациллами, тогда как лактобациллы у больных с бактериальным вагинозом обладают недостаточной способностью продуцировать H_2O_2 , которая подавляет рост патогенных микроорганизмов ввиду прямой токсичности. Таким образом, проведенное исследование показало, что тесты скрининг-диагностики БВ чаще всего совпадали с результатами классической микробиологической диагностики.

Изучение Т- и В-клеточного звена иммунитета выявило у беременных 1-й группы достоверное снижение Т-лимфоцитов (СД 3+), нарушения соотношения (СД 4+ / СД 8+) иммунорегуляторного индекса за счет снижения уровня Т-хелперов и повышения его Т-супрессоров (СД 8+). Кроме того, у пациенток 1-й группы отмечалось снижение уровня α -ИФН и γ -ИФН, что характерно для длительно текущего хронического процесса. В то же время уровень сывороточного ИФН оставался в пределах нормы.

В процессе эхографического исследования у беременных на фоне бактериального вагиноза достоверно чаще встречались следующие эхографические признаки: многоводие – 9,17% (3,0% в контрольной группе), маловодие – 8,42% (2,21%), гиперэхогенная взвесь в околоплодных водах – 6,28% (0,54%), задержка внутриутробного развития плода – 34,2 % (10,2%).

При проведении ультразвуковой плацентографии у женщин с инфекционной патологией гени-

талий обнаруживались следующие изменения: утолщение плаценты – 38,75%, преждевременное старение плаценты – 54,28%, истончение плаценты – 28,51%, расширение межворсинчатых пространств – 38,51%, расширение субхориального пространства – 28,41%. (табл. 1).

Следует отметить, что при наличии более двух эхографических маркеров у новорожденных в 48,4% случаев диагностировалась внутриутробная инфекция. Снижение фето- и/или маточно-плацентарного кровотока выявлено у 25 (25,2%) беременных 1-й группы и у 6 (5,3%) пациенток 2-й группы. В обеих группах преобладали компенсированная – 64,31% (28,3%) и субкомпенсированная – 32,44% (12,81%) формы. Декомпенсированная плацентарная недостаточность отмечена была только у беременных 1-й группы в 1,2%.

У 31 (32%) беременной 1-й группы и 12 (10,8%) пациенток 2-й группы снижение фето- и/или маточно-плацентарного кровотока сочеталось с начальными признаками внутриутробного страдания плода по данным кардиотокографии и задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) по результатам УЗ-биометрии.

Нами было установлено, что у беременных на фоне дисбиотических сдвигов фетоплацентарная недостаточность наблюдается в 2–4 раза чаще, чем у беременных контрольной группы. Использование доплерометрии позволило проводить исследование кровотока в маточных и спиральных артериях, артерии пуповины, грудной части аорты и средней мозговой артерии плода.

При анализе кривых кровотока в сосудах матки оценивали следующие показатели: максимальную систолическую скорость кровотока, конечную диастолическую скорость кровотока, среднюю скорость кровотока. На основе соотношения скоростей кровотока вычислялись (автоматически), так называемые «угол-зависимые» индексы: индекс резистентности (ИР), пульсационный индекс (ПИ), систоло-диастолическое соотношение (С/Д). Данные результатов показателей маточно-плацентарного кровообращения у обследованных

Таблица 1

Данные ультразвукового исследования

Выявленные осложнения	1-я группа (n= 98)		2-я группа (n=111)	
	Абс.	%	Абс.	%
Утолщение плаценты	39	39,75	17	15,4
Истончение плаценты	28	28,51	13	12,1
Многоводие	10	9,17	4	3,0
Маловодие	8	8,42	2	2,21
Задержка внутриутробного развития плода	30	34,2	11	10,2
Снижение фето- и маточно-плацентарного кровотока	25	25,2	6	5,3

**Показатели маточно-плацентарного кровообращения
у обследуемых беременных**

Показатели кровотока	1-я группа (n=98)	2-я группа (n=111)
В маточных артериях на стороне плаценты С/Д	2,76±0,21** 2,55±0,97	2,00±0,19 1,81±0,19
ПИ	0,81±0,07* 0,74±0,08*	0,59±0,07 0,52±0,06
ИР	0,46±0,04** 0,42±0,05	0,33±0,03 0,30±0,06
В спиральных артериях С/Д	2,24±0,07*** 2,17±0,31	1,73±0,08 1,65±0,81
ПИ	0,71±0,04** 0,67±0,05	0,55±0,02 0,53±0,07
ИР	0,39±0,03* 0,36±0,04	0,30±0,02 0,28±0,03
В артерии пуповины С/Д	3,62±0,10*** 3,11±0,17	2,29±0,08 2,10±0,76
ПИ	1,31±0,06*** 1,13±0,07**	0,84±0,03 0,74±0,09
ИР	0,86±0,03*** 0,86±0,09	1,10±0,03 1,00±0,08
В аорте плода С/Д	6,54±0,21*** 5,75±0,85	4,85±0,16 4,25±0,67
ПИ	1,78±0,07*** 1,66±0,09***	1,32±0,02 1,23±0,04
ИР	0,93±0,02*** 0,84±0,9	0,77±0,01 0,72±0,02
В средней мозговой артерии плода С/Д	3,89±0,14*** 3,43±0,51*	4,91±0,18 4,70±0,11
ПИ	1,12±0,06** 0,99±0,03	1,41±0,07 1,21±0,13
ИР	0,63±0,03*** 0,55±0,02	0,79±0,02 0,70±0,083

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достоверность различий по сравнению с показателями контрольной группы.

беременных выявили достоверное увеличение индексов сосудистого сопротивления маточных артерий в основной группе на 38%, в спиральных артериях – на 30% соответственно (табл. 2).

Следует отметить, что определение индексов сосудистого сопротивления в маточных и спиральных артериях является прогностическим признаком фетоплацентарной недостаточности. Тяжесть внутриутробного страдания плода характеризуется рядом клинических синдромов: хронической внутриутробной гипоксией плода, синдромом задержки внутриутробного страдания плода, сочетанием ЗВУР и гипоксии, критическим состоянием плода.

Признаки внутриутробного страдания плода определялись в изменении показателей кровотока в аорте и средней мозговой артерии плода на 22–38% и более, показателей кровотока в артерии пуповины – на 35–40% и более у женщин 1-й группы. При обследовании плода у беременных с нарушениями биотопа влагалища выявлены достоверное увеличение индексов сосудистого сопротивления в артерии пуповины и аорте плода, а также отсутствие признаков нарушения кровотока в средней мозговой артерии в 68% случаев, что указывало на проявление хронической гипоксии плода. В то же время у 18 (30%) беременных 1-й группы выявлено достоверное снижение индексов сосудистого сопротивления в средней мозговой артерии плода, что свидетельствует о компенсированности внутриутробного состояния плода при сниженной плацентарной перфузии с преимущественным кровоснабжением жизненно важных органов для достижения оптимальной оксигенации мозга при прогрессирующей гипоксии плода.

Выявление нулевого или отрицательного компонента, регистрируемого в артерии пуповины и аорте плода у беременных 1-й группы, определялось как «критический плодово-плацентарный кровоток» (15% случаев). Это означало, что поступательное движение крови в фазу диастолы в артерии пуповины и аорте плода приостанавливается или приобретает обратное движение. По общепринятой классификации М. А. Стрижакова (1992), данная степень характеризовалась как критическая и требовала экстренного родоразрешения.

Начиная с 22 недель беременности повышение систоло-диастолического отношения (СДО) в маточных артериях чаще регистрировалось у беременных 1 группы. Патологические значения (СДО) в спиральных артериях на протяжении всей беременности также достоверно чаще регистрировали у пациенток 1-й групп. У беременных группы сравнения частота СДО в терминальных ветвях пуповины была в 2 раза меньше, чем в 1-й группе. Со срока 16–19 недель беременности у женщин с инфекцией родовых путей отмечались изменения СДО в

терминальных ветвях артерии пуповины. Таким образом, данные доплерометрии и эхографии в исследуемых группах свидетельствовали о раннем возникновении (18–21 неделя) патологического кровотока в маточных и плодово-плацентарных артериях у беременных с бактериальным вагинозом.

В патогенезе плацентарной недостаточности нарушение кровотока может быть как первичным, так и вторичным. Активный инфекционный процесс, имевший место у беременных 1-й группы, приводил к первичному нарушению плодово-плацентарного кровотока, так как в 75% случаев патологический спектр артерии пуповины регистрировался без нарушения кровотока в маточной артерии.

Длительное существование субкомпенсированной циркуляторной формы плацентарной недостаточности приводит к истощению приспособительных механизмов. В результате резистентность мозговых сосудов повышается, изменяется спектр кровотока: диастолический компонент снижается до нормативных значений. Спазм магистральных сосудов головного мозга в последующем привел к осложнениям в неонатальном периоде, что проявилось высокой частотой гипервозбудимости, синдрома дезадаптации, недостаточности мозгового кровообращения. При УЗИ головного мозга наиболее частым видом внутричерепной патологии у новорожденных являлись субэпендимальные кисты и кисты сосудистых сплетений боковых желудков. Данные изменения имели место у детей, рожденных от матерей с герпесвирусной инфекцией.

По данным кардиотокографического исследования частота хронической внутриутробной гипоксии плода у пациенток 1-й группы составила 42,08%, у женщин 2-й группы – 24,29%.

Таким образом, доплерометрия и эхография относятся к числу наиболее информативных неинвазивных методов оценки нарушений кровообращения в системе «мать – плацента – плод», позволяющих уже на ранних стадиях диагностировать плацентарную недостаточность, проводить ее своевременную коррекцию, что даст возможность снизить перинатальную заболеваемость и смертность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бубнова Н. И., Тютюнник В. Л. Репродуктивные потери при декомпенсированной плацентарной недостаточности, вызванной инфекцией // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 4. – С. 44–48.
2. Бутова Е. А., Кадцына Т. В. Особенности течения гестационного периода и родов у женщин с хронической плацентарной недостаточностью и инфекцией // Журнал акушерства и женских болезней. – 2002. – Т. 51. № 1. – С. 19–24.
3. Долгушина Н. В. Иммунологические аспекты развития плацентарной недостаточности и невынашивания беремен-

ности у пациенток с хроническими вирусными инфекциями // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 4. – С. 16–18.

4. Краснополский В. И., Логутова Л. С., Туманова В. А., Савельев В. С., Титченко Л. И., Барина И. В., Пырскова М. Ю. Клиническая, ультразвуковая и морфологическая характеристика хронической плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 1. – С. 13–16.

5. Назарова Е. К., Гиммельфарб Е. И., Созаева Л. Г. Микробиоценоз влагалища и его нарушения (этиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика (лекция) // Клиническая лаб. диагностика. – 2003. – № 2. – С. 25–32.

6. Орджоникидзе Н. В., Пасхина И. Н., Пономарева Л. П. Перинатальные инфекции и многоводие // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 3. – С. 5–8.

7. Останин А. А., Кусов С. М., Тихонова М. А. Показатели иммунитета беременных в раннем прогнозе развития фетоплацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 1. – С. 33–38.

8. Пустотина О. А., Бубнова Н. И., Ежова Л. С. Клинико – морфологическая характеристика фетоплацентарного комплекса при много – и маловодии инфекционного генеза // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 2. – С. 19–20.

9. Серов В. Н., Тихомиров А. Л., Олейник Ч. Г. Современные представления о бактериальном вагинозе // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т 4. № 1. – С. 66–71.

Поступила 04.02.2015

Н. В. МАКАРОВ

ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСЛОКАЦИОННОЙ ПРОКТОПЛАСТИКИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ПАРАПРОКТИТОВ

*Кафедра хирургических болезней ФПО Медицинской академии имени С. И. Георгиевского
ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского»,
Россия, Республика Крым, 295006, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7;
тел. +79787600986. E-mail: mak.nik.vik@mail.ru*

После хирургического лечения экстрасфинктерных свищей прямой кишки в 5–30% случаев развиваются рецидивы, в 15–80% – анальная инконтиненция. Для улучшения результатов разработан новый метод хирургического лечения – транслокационная проктопластика, заключающаяся в иссечении свищевого хода и ликвидации внутреннего отверстия путем перемещения слизистой анального канала. Все участники разделены на две группы: с применением нового метода (основная, n=36) и лигатурного (контрольная, n=45). Койко-день в основной группе – 13,9±1,5 суток, в контрольной – 18,6±1,7 суток (p<0,05). Результаты послеоперационной сфинктерометрии в основной группе – в пределах нормы, в контрольной – значительное снижение тонуса и максимального сокращения. Рецидивов заболевания в основной группе не было, в контрольной – 2(4,4%) (p<0,05). Предложенный метод более эффективен, чем лигатурный.

Ключевые слова: транслокационная проктопластика, хронический парапроктит, хирургическое лечение.

N. V. MAKAROV

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS TRANSLOCATIONAL PROCTOPLASTY IN CHRONIC PARAPROCTITIS

*Department of surgical diseases FPO Medical academy S. I. Georgievskiy
of FSBI HT «Crimea state university V. I. Vernadskiy»,
Russia, Crimea, 295006, Simferopol, Lenin str., 5/7;
tel. +79787600986. E-mail: mak.nik.vik@mail.ru*

After surgical treatment of chronic extrasphincteric fistulas 5–30% develop recurrence in 15–80% – anal incontinence. To improve the results of a new method of surgical treatment – translocational proctoplasty comprising excision of fistulous and eliminate the internal opening by moving the mucosa of the anal canal. All participants are divided into two groups using a new method (basic, n=36) and a ligation method (control, n = 45). Day bed in the main group 13,9±1,5 days in the control – 18,6±1,7 days (p <0,05). The results of postoperative sphincterometry in the main group – in the normal range, the control -Significant decreased tone and minimize. Recurrence of the disease in the study group was not in control – 2 (4,4%) (p <0,05). The proposed method is more effective than the a ligation method.

Key words: translocational proctoplasty, chronic paraproctitis, surgical treatment.

Хронический парапроктит — часто встречающееся колопроктологическое заболевание, составляет 11–15% от общего числа проктологических больных [1, 5].

Классификация, используемая для выбора метода оперативного лечения хронических парапроктитов, основана на соотношении свищевого хода к волокнам анального сфинктера. По этой классификации, ректальные свищи делятся на интрасфинктерные, трансфинктерные и экстрафинктерные [2].

При достаточном количестве результативных способов лечения интрасфинктерных и трансфинктерных свищей лечение экстрафинктерных свищей до настоящего времени остается спорной и трудной проблемой проктологии. Упорное течение, частые рецидивы заболевания, составляющие от 5% до 30%, а также анальная инконтиненция, выявляемая в 15–78% после предпринятых оперативных вмешательств [3, 4], заставляют искать новые методы лечения.

Целью исследования является улучшение результатов лечения пациентов с хроническими экстрафинктерными парапроктитами.

Материалы и методы

Мы разработали метод хирургического лечения хронических экстрафинктерных парапроктитов с иссечением свищевого хода и ликвидацией внутреннего свищевого отверстия путем пластического перемещения участка слизистой анального канала (патент Украины № 58849).

Техника операции

В положении больного для промежностной литотомии производится ревизия при помощи ректального зеркала. Далее производится зондирование свищевого хода через наружное отверстие для окончательного установления его отношения к волокнам сфинктера. Затем свищевой ход маркируется раствором бриллиантовой зелени. Под контролем зрения острым путем производится выделение свищевого хода от наружного свищевого отверстия до стенки прямой кишки, где он

пересекается и ушивается. Промежностная рана заживает вторичным натяжением.

Затем выполняется гидравлическая препаровка стенки анального канала по полуокружности (передней или задней, в зависимости от месторасположения внутреннего отверстия). Применяется 0,5%-ный раствор новокаина с цефтриаксомом. Раствор вводится в подслизистый слой до верхней границы анального канала.

Пораженная крипта с окружающими рубцово-измененными тканями (если таковые имеются) иссекается в виде ромба. При этом открываются внутреннее отверстие и интрамуральная часть свищевого хода, которые после обработки ложкой Фолькмана и санации 1%-ным раствором диоксида ушиваются непрерывным швом Альберта. После этого правая или левая нижняя грань полученного ромба в виде разреза продлевается краниально до уровня вершины и вниз, так, чтобы линии полученных разрезов образовали угол, равный верхнему углу ромба. Полученные два слизистомышечных лоскута острым путем отсепаровываются и перемещаются по горизонтали в противоположных направлениях, один на место другого. Лоскуты фиксируются между собой и к слизистомышечному слою анального канала узловыми швами, 2–3 шва на каждую грань с интервалом 0,3–0,4 см. Таким образом, внутреннее отверстие свищевого хода ограничивается от просвета прямой кишки неизменным полнослойным сегментом стенки анального канала.

Для оценки эффективности предложенного метода был проведен сравнительный анализ результатов лечения экстрафинктерных свищей прямой кишки предложенным нами методом с лигатурным методом. Для этого были сформированы две группы больных: основная (n=36 человек) с методом транслокационной проктопластики и контрольная (n=45 человек) с использованием лигатурного метода. По возрасту, полу, длительности анамнеза, количеству и характеру перенесенных ранее операций по поводу свищей прямой кишки основная и контрольная группы были сравнимы.

Оценивались следующие показатели: длительность нахождения в стационаре, состояние

Данные сфинктерометрии в послеоперационном периоде у пациентов основной и контрольной групп

Группы исследования	Напряжение по осям			
	3–9 часов		6–12 часов	
	Тонус, мм рт. ст.	Максимальное сокращение, мм рт. ст.	Тонус, мм рт. ст.	Максимальное сокращение, мм рт. ст.
Основная	451,0±11,3	571,0±14,7	390,0±13,6	539,0±15,3
Контрольная	320,4±12,9	470,2±14,3	270,0±15,1	415,0±11,7
P	P<0,05	P<0,05	P<0,05	P<0,05

сфинктерного аппарата анального канала, рецидивирование параректального свища в отдаленном периоде.

Сфинктерометрия выполнялась на сфинктерометре THDS4401 с графической регистрацией данных. Исследование проводилось утром натощак. Накануне вечером и утром за два часа до исследования больным ставили очистительную клизму до чистой воды. Перед исследованием проводили определение анального рефлекса. Оценка анального рефлекса производилась по общепринятой методике [3, 4]. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием статистических программ «Statistika-10.0», «SpSS». Вычисляли среднюю арифметическую (M), коэффициент вероятности (p). Определяли доверительный интервал при помощи t -теста Стьюдента. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сроки нахождения в стационаре в основной группе менялись от 11 до 19 дней и в среднем составили $13,9 \pm 1,5$ суток, в контрольной – от 13 до 32 дней (в среднем $18,6 \pm 1,7$ суток, $p < 0,05$).

Данные сфинктерометрии в послеоперационном периоде приведены в таблице.

Таблица наглядно показывает, что в основной группе показатели, характеризующие состояние запирающего аппарата прямой кишки, находятся практически в пределах нормы, тогда как у пациентов контрольной группы отмечается значительное снижение тонуса и максимального сокращения по всем осям.

Рецидивирования заболевания в основной группе в отдаленном послеоперационном пери-

оде не было. В контрольной группе 2 рецидива (4,4%) в отдаленные сроки. Причиной их явились дополнительные свищевые ходы в параректальной клетчатке, не рассеченные лигатурой.

Таким образом, разработанный метод транслокационной проктопластики, суть которого заключается в ликвидации внутреннего свищевого отверстия путем взаимного перемещения участков стенки анального канала, является более эффективным и менее травматичным по сравнению с лигатурным методом. Это подтверждается снижением послеоперационного койко-дня, достоверным снижением уровня воспалительной реакции и цитохимического дисбаланса, сохранением функции запирающего аппарата прямой кишки и отсутствием рецидивов. Метод транслокационной проктопластики может служить операцией выбора при лечении хронических экстрасфинктерных парапроктитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев Г. И. Основы колопроктологии. – М.: ООО МИА, 2006. – 431 с.
2. Дульцев Ю. В., Саламов К. Н. Парапроктит. – М.: Медицина, 1981. – 208 с.
3. Кондратенко П. Г. Клиническая колопроктология. – Донецк, 2006. – С. 263–267.
4. Лурия И. А. Сравнительная оценка отдаленных результатов лечения больных с экстрасфинктерными свищами прямой кишки с использованием современных хирургических методик // Украинский медицинский часопис. – 2006. – № 4 (54). – С. 31–37.
5. Ривкин В. Л., Капуллер Л. Л., Белоусова Е. А. Колопроктология – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 367 с.

Поступила 27.04.2015

Е. А. МИХАЛЬЧУК

ВЛИЯНИЕ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ НА РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ СО СТЕНОКАРДИЕЙ ТРЕТЬЕГО ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА

Кафедра нормальной физиологии ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; Тел. (861) 2685502. E-mail: PokrovskyVM@ksma.ru

У 89 больных со стенокардией 3-го функционального класса (ФК) был определен регуляторно-адаптивный статус по параметрам сердечно-дыхательного синхронизма. Больные по наличию сопутствующей патологии были разбиты на 4 группы. В первую группу были включены пациенты со стенокардией напряжения 3ФК без сопутствующей патологии (29 больных). Во вторую группу вошли пациенты, у которых стенокардия напряжения 3ФК сочеталась с гипертонической болезнью (20 больных), в третью – пациенты со стенокардией напряжения 3ФК и сахарным диабетом II типа (20 больных), в четвертую – пациенты, страдающие стенокардией напряжения 3ФК в сочетании с гипертонической болезнью и сахарным диабетом II типа (20 человек). У больных первой группы со стенокардией 3ФК без сопутствующих заболеваний регуляторно-адаптивный статус по сравнению с другими пациентами был наибольшим. При сопутс-

твующих заболеваниях (гипертонической болезни, сахарном диабете и их сочетании) он уменьшался. Таким образом, сопутствующая патология у больных со стенокардией 3ФК уменьшает их регуляторно-адаптивный статус.

Ключевые слова: регуляторно-адаптивный статус, стенокардия, гипертоническая болезнь, сахарный диабет.

E. A. MIHALCHUK

THE INFLUENCE OF A CERTAIN PATHOLOGY ON THE REGULATORY-ADOPTIVE STATUS BY PATIENTS WITH ANGINA PECTORIS OF THE THIRD FUNCTIONAL CLASS

*The department of normal physiology in the Kuban medical state university
of the Ministry of public health of Russian Federation,*

Russia, 350063, Krasnodar, Sedina street,4; tel. (861) 2685502. E-mail: PokrovskyVM@ksma.ru

By 89 patients with angina pectoris of the third functional class (FC), a regulatory-adoptive status by parameters of cardio-respiratory synchronism was determined. The sick were divided in four groups by the presence of a certain pathology. In the first group 29 patients were included with the tensional angina pectoris without a pathology. The second group (20 patients) consisted of patients, whose angina pectoris went together with hypertonic disease, in the third-the patient with the tensional angina pectoris and the second type diabetes (20 patients), in the fourth-the patients with the tensional angina pectoris combined with hypertonic disease and the second type diabetes (20 patients). By the patients in the first group the regulatory-adaptive status was the highest. With the following diseases (hypertonic diseases, diabetes and their combinations) the status was getting lower. So, the following pathology by the patient with the tensional angina pectoris lessens their regulatory-adaptive status.

Key words: regulatory-adaptive status, angina pectoris, hypertonic disease, diabetes.

В клинике в целях комплексной диагностики стенокардии используется оценка регуляторно-адаптивного состояния организма [3].

Однако в «чистом виде» стенокардия встречается редко. Часто у больных со стенокардией имеет место артериальная гипертония [5]. Артериальная гипертония часто сопутствует стенокардии, особенно у пожилых. Доказано, что артериальная гипертония является существенным и независимым фактором развития атеросклероза, а также сердечно-сосудистых осложнений: сердечной недостаточности, инфаркта миокарда.

Особенностями диагностики стенокардии. При высоком артериальном давлении нельзя назначать нагрузочные пробы. Некоторые антигипертензивные средства одновременно оказывают антиишемическое действие, и на фоне их приема результаты нагрузочных проб могут быть неинформативными. При интерпретации результатов нагрузочных проб необходимо учитывать наличие гипертрофии левого желудочка. Для снижения повышенного артериального давления заблаговременно до нагрузочного тестирования следует назначать ингибиторы АПФ, диуретики, препараты центрального действия [7, 8].

Другое частое сочетание стенокардии – с сахарным диабетом [1]. Сахарный диабет рассматривают как независимый фактор развития ишемической болезни сердца. Большинство больных сахарным диабетом погибают от сердечно-сосудистых осложнений, при этом осложнения ише-

мической болезни сердца занимают ведущее место среди причин смерти. Сочетание сахарного диабета и ишемической болезни сердца неблагоприятно с точки зрения прогноза, особенно при неконтролируемой гипергликемии. Диагностика стенокардии на фоне сахарного диабета нередко затруднена. Немедикаментозные профилактические мероприятия, подбор антиангинальной и антиишемической терапии при сочетании сахарного диабета с ишемической болезнью сердца имеют ряд особенностей.

Особенности развития и течения ишемической болезни сердца при сахарном диабете. Риск развития ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом повышен в 3–5 раз, течение ишемической болезни сердца на фоне сахарного диабета зависит в большей степени от длительности, чем от тяжести сахарного диабета; осложнения ишемической болезнью сердца развиваются на фоне сахарного диабета раньше, чем при его отсутствии, к 50-летнему возрасту у 40–50% больных сахарным диабетом возникает по меньшей мере, одно из сердечно-сосудистых осложнений; ИБС на фоне сахарного диабета во многих случаях протекает бессимптомно, вплоть до безболевых ИМ; ИБС на фоне сахарного диабета нередко осложняется нестабильной стенокардией, ИМ, угрожающими жизни нарушениями сердечного ритма; при ИБС на фоне сахарного диабета быстрее развивается застойная СН, в т. ч. после ИМ; при ИБС у больных с сахарным

диабетом часто диагностируется диффузное поражение коронарных артерий, включая дистальные участки коронарного русла, что затрудняет проведение КШ и ТКА; СД – независимый ФР смерти при ИБС. У лиц, страдающих СД, помимо гипергликемии присутствуют, как правило, дополнительные ФР развития и неблагоприятных исходов ИБС. К особенностям диагностики и оценки тяжести ИБС на фоне СД следует отнести следующие: ИБС при СД распространена в более молодом возрасте, чем при отсутствии СД у мужчин и женщин; при СД ИБС нередко носит безболевой характер, что затрудняет своевременное диагностирование и начало лечения. У больных

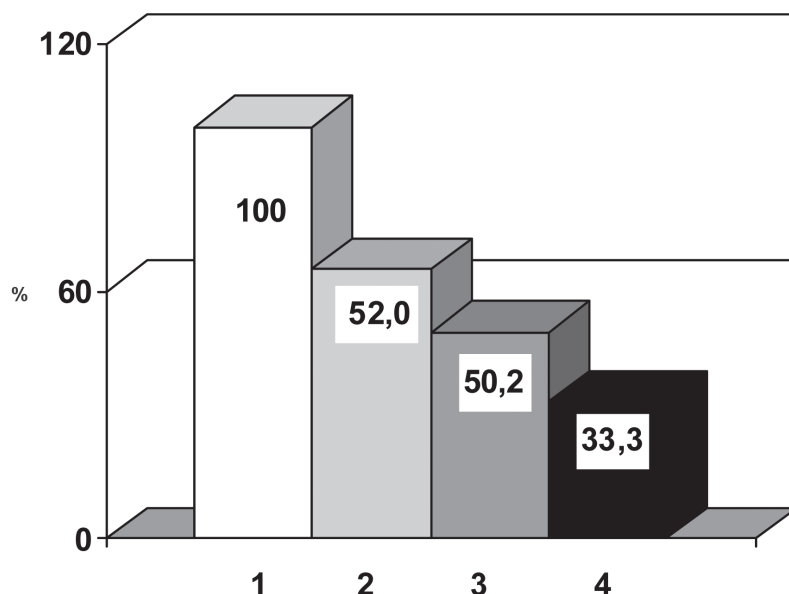
СД следует более активно внедрять скрининговые исследования в отношении ИБС: обычные и визуализирующие нагрузочные тесты, СМ ЭКГ, особенно при сопутствующих ФР [6, 8, 9].

Материалы и методы исследования

Наблюдения были выполнены на 89 больных в возрасте 56–69 лет. Из них было 38 мужчин и 51 женщина. У всех пациентов в первые трое суток после поступления в стационар проводили пробу сердечно-дыхательного синхронизма. Пробу сердечно-дыхательного синхронизма проводили на приборе «ВНС-Микро» с использованием специально созданной программы для определения

Регуляторно-адаптивные возможности, регуляторно-адаптивный индекс и параметры сердечно-дыхательного синхронизма у больных со стенокардией 3ФК и сочетанными заболеваниями ($M \pm m$)

Параметры	Стенокардия 3ФК, n=29 ($M \pm m$)	ССтенокардия 3ФК+ГБ, n=20 ($M \pm m$)	Стенокардия 3ФК+СД, n=20 ($M \pm m$)	Стенокардия 3ФК+ГБ+СД, n=20 ($M \pm m$)
Исходная ЧСС в минуту	77,7 $\pm$ 0,3	78,1 $\pm$ 0,6 $P_1 > 0,05$	74,1 $\pm$ 0,6 $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$	73,0 $\pm$ 0,5 $P_4 < 0,001$ $P_5 < 0,001$ $P_6 > 0,05$
Исходная ЧД в минуту	19,8 $\pm$ 0,2	18,9 $\pm$ 0,2 $P_1 > 0,05$	19,8 $\pm$ 0,2 $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$	20,4 $\pm$ 0,2 $P_4 > 0,05$ $P_5 > 0,05$ $P_6 > 0,05$
Минимальная граница диапазона в циклах в минуту	78,9 $\pm$ 0,3	78,9 $\pm$ 0,6 $P_1 > 0,05$	77,9 $\pm$ 0,7 $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$	75,0 $\pm$ 0,5 $P_4 < 0,001$ $P_5 < 0,001$ $P_6 < 0,001$
Максимальная граница диапазона в циклах в минуту	83,5 $\pm$ 0,3	83,5 $\pm$ 0,6 $P_1 > 0,05$	83,0 $\pm$ 0,7 $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$	78,1 $\pm$ 0,6 $P_4 < 0,001$ $P_5 < 0,001$ $P_6 < 0,001$
Диапазон в циклах в минуту	4,6 $\pm$ 0,1	4,6 $\pm$ 0,1 $P_1 > 0,05$	5,1 $\pm$ 0,1 $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,05$	3,1 $\pm$ 0,1 $P_4 < 0,001$ $P_5 < 0,001$ $P_6 < 0,001$
Длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона в циклах	18,4 $\pm$ 0,2	26,9 $\pm$ 0,5 $P_1 < 0,001$	41,0 $\pm$ 0,5 $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$	37,0 $\pm$ 0,4 $P_4 < 0,001$ $P_5 < 0,001$ $P_6 < 0,001$
ИРАС	25,5 $\pm$ 0,2	16,7 $\pm$ 0,9 $P_1 < 0,001$	12,8 $\pm$ 0,1 $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$	8,5 $\pm$ 0,1 $P_4 < 0,001$ $P_5 < 0,001$ $P_6 < 0,001$
РАВ	Удовлетворительные	Низкие	Низкие	Неудовлетворительные



Индекс регуляторно-адаптивного статуса у больных: 1 – со стенокардией ЗФК, 2 – со стенокардией ЗФК и гипертонической болезнью, 3 – со стенокардией ЗФК и сахарным диабетом, 4 – со стенокардией ЗФК, гипертонической болезнью, сахарным диабетом

сердечно-дыхательного синхронизма у человека [4]. По диапазону синхронизации и длительности развития синхронизации на минимальной границе диапазона рассчитывали индекс регуляторно-адаптивного статуса и определяли регуляторно-адаптивные возможности [3]. Статистический анализ результатов исследования был проведен с использованием пакета программ «STATISTIKA 6,0». За достоверные различия в сравнении средних величин в парных сравнениях брали t-критерий Стьюдента при $p < 0,05$.

Полученные результаты

По результатам регуляторно-адаптивного статуса наблюдаемые пациенты были разбиты на 4 группы.

Первая группа – пациенты со стенокардией ЗФК. По сравнению с другими группами больных у них регуляторно-адаптивный статус большой.

У лиц второй группы (больные со стенокардией ЗФК и гипертонической болезнью) по отношению к больным первой группы (больные со стенокардией ЗФК) индекс регуляторно-адаптивного статуса меньше на 34,5%. Это происходило за счет большей длительности развития сердечно-дыхательного синхронизма на минимальной границе диапазона синхронизации на 46,2% (таблица, рисунок 1).

Пациенты третьей группы (больные со стенокардией ЗФК и сахарным диабетом) по отношению к больным первой группы имели индекс регуляторно-адаптивного статуса меньше на 49,8% за счет большей длительности развития сердечно-дыхательного синхронизма на минимальной границе диапазона синхронизации на 77,8%.

У больных третьей группы по отношению ко второй индекс регуляторно-адаптивного статуса

был меньше на 23,4% в связи с большей длительностью развития сердечно-дыхательного синхронизма на минимальной границе диапазона синхронизации на 52,4%.

Больные четвертой группы (со стенокардией ЗФК, гипертонической болезнью, сахарным диабетом) имели самый низкий индекс регуляторно-адаптивного статуса. Он был меньше, чем у пациентов первой группы, на 66,7%, меньше, чем у пациентов второй группы, на 49,2%, меньше, чем у пациентов третьей группы, на 33,6%.

Таким образом, из полученных результатов у больных стенокардией ЗФК с сопутствующими заболеваниями регуляторно-адаптивный статус ниже, чем у больных без сопутствующей патологии. Чем сопутствующих заболеваний больше, тем регуляторно-адаптивный статус меньше.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Александров А. А., факторы риска ИБС у больных сахарным диабетом 2-го типа: роль гиперсимпатикотонии и возможности ее коррекции // Качество жизни. Медицина. 2003. № 2. 34 с.
2. Покровский В. М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивного статуса организма. – Краснодар, – 2010. – 243 с.
3. Покровский В. М. Проба сердечно-дыхательного синхронизма – метод оценки регуляторно-адаптивного статуса в клинике / В. М. Покровский, В. Г. Абушкевич // Кубан. науч. мед. вестн. – 2005. – № 7–8 (80–81). – С. 98–103.
4. Покровский В. М., Пономарев В. В., Артюшков В. В., Фомина Е. В., Гриценко С. Ф., Полищук С. В. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека. Патент № 86860 от 20 сентября 2009 года.

5. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов ВНОК. М., 2004. 18 с.

6. Реабилитация при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / Под ред. И. Н. Макаровой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 304 с.

7. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии и Европейского общества

кардиологов, 2007 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – № 1–2.

8. Чазов Е. И. Руководство по кардиологии в четырех томах. – М.: Практика, 2014. – Т. 3. – 864 с.

9. Juutilainen A. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk // Diabet. care. – 2004. – Vol. 27. – P. 2898–2904.

Поступила 25.12.2014

В. М. ПОКРОВСКИЙ¹, С. В. УСАТИКОВ², Т. В.²ШКИРЯ, Л. В. ПОЛИЩУК¹

СТАТИСТИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ МАКСИМАЛЬНОЙ ГРАНИЦЫ ДИАПАЗОНА КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИНХРОНИЗАЦИИ

¹Кафедра нормальной физиологии Кубанского государственного медицинского университета, Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: pokrovskyvm@ksma.ru;

²кафедра общей математики Кубанского государственного технологического университета, Россия, 350072, г. Краснодар, ул. Московская, 2. E-mail: sv@usatikov.com

С целью минимизации времени определения регуляторно-адаптивных возможностей (РАВ) организма человека методом сердечно-дыхательного синхронизма (СДС) проведен статистический анализ данных, входящих в алгоритм оценки РАВ, для получения прогноза максимальной границы (Макс.гр.) диапазона синхронизации (ДС) сердечного и дыхательного ритмов на основе наименее трудоёмких по измерениям или фиксации параметров СДС. В качестве основы прогноза ДС и Макс.гр. исследованы следующие факторы-аргументы: минимальная граница диапазона синхронизации, длительность развития синхронизации на минимальной границе, исходная частота дыхания и сердцебиения, возраст, рост, вес, пол, день менструального цикла (для женщин), величины диастолического и систолического артериального давления. Рассмотрены линейные и квадратичные регрессионные модели, а также нейросетевые методы – многослойный персептрон и сеть типа радиальной базисной функции. Наилучшую точность показала нейросетевая регрессия: величина диапазона синхронизации ритмов дыхания и сердцебиения может прогнозироваться по указанным факторам-аргументам с относительной погрешностью до 20–30%, с вероятностью 80–90%.

Ключевые слова: сердечно-дыхательный синхронизм, статистическое прогнозирование, нейросетевая регрессия.

V. M. POKROVSKII¹, S. V. USATIKOV², T. V. SHKIRYA², L. V. POLISCHUK¹

STATISTICAL FORECASTING OF THE MAXIMUM BOUNDARY OF THE CARDIORESPIRATORY SYNCHRONIZATION RANGE

¹Department of normal physiology of the Kuban state medical university, Russian, 350063, Krasnodar, 4, Sedina str. E-mail: pokrovskyvm@ksma.ru;

²department of general mathematics of the Kuban state technological university, Russian, 350072, Krasnodar, 2, Moskovskaya str. E-mail: sv@usatikov.com

We conducted a statistical analysis of the data, which are included in the regulatory and adaptive capabilities (RAC) estimation algorithm, to obtain the forecasting of maximum boundary (Max.B.) of synchronization range of cardiac and respiratory rhythms, in order to minimize the definition time of RAC of the human body by the method of the cardiorespiratory synchronism (CRS). The following factors have been examined as the basis of the Max.B. forecast: the minimum boundary of the synchronization range, duration of evolution synchronization at the minimum boundary, Initial respiratory rate, Initial heart rate, age, height, weight, gender, menstrual cycle phase (only for women), diastolic and systolic blood pressure values. Linear and quadratic regression models, and neural network techniques – multilayer perceptron and radial basis function network have been analyzed. Neural network regression has shown the best accuracy: the value of synchronization range of cardiac and respiratory rhythms value can be forecast by these factors with the relative error of 20–30%, the probability will be grow up to level of 80–90%.

Key words: cardiorespiratory synchronization, statistical forecasting, neural network regression.

Введение

Метод сердечно-дыхательного синхронизма (СДС) дает возможность объективной количественной оценки регуляторно-адаптивных возможностей (РАВ) организма человека при различных функциональных состояниях и в динамике заболеваний у человека [1, 2]. Для исследования явления СДС и кардиореспираторных взаимоотношений может применяться статистический и стохастический анализ [3].

Фиксация и анализ явления СДС основаны на количественной оценке взаимодействия двух важнейших вегетативных функций: дыхательной и сердечной. Методика получения значений параметров СДС включает многошаговые пробы с использованием показаний датчиков электрокардиограммы и пневмограммы и их компьютерной обработки. Проведенный ранее [3–5] статистический анализ (регрессионный, дискриминантный и нейросетевой) системы параметров СДС дает возможность совершенствования существующего пошагового принципа определения максимальной границы (Макс.гр.) диапазона синхронизации (ДС).

Целью данной работы явилось статистическое прогнозирование максимальной границы диапазона синхронизации на основе параметров СДС и дополнительных факторов-аргументов, не трудоёмких по измерениям. Вычисление прогноза Макс.гр. необходимо при пробе с заданной частотой дыхания и должно быть реализовано в программном обеспечении (ПО) системы измерения СДС для поддержки принятия решения о задании частоты стимулятора при

проведении измерений Макс.гр. экспресс-методикой.

Материалы и методы исследования

В качестве основы прогноза исследованы следующие факторы-аргументы: минимальная граница (Мин.гр.) диапазона синхронизации, единицей измерения которой являются кардиореспираторные циклы в минуту (крц/мин); длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона (Дл.Р.мин.гр.), измеряемая в кардиоциклах (кц); исходная частота сердечных сокращений (Исх.ЧСС), сокр/мин; исходная частота дыхания в минуту (Исх.ЧД), дых/мин; возраст, рост, вес, пол и день менструального цикла (для женщин), величины диастолического и систолического артериального давления (ДАД и САД).

На первом этапе значимыми показателями СДС, характеризующими РАВ организма, взяты ДС и Дл.Р.мин.гр., по выраженности изменения которых можно судить о степени отклонения адаптивных возможностей от нормы [1, 2]. Основой прогноза ДС могут являться факторы-аргументы из параметров СДС: Мин.гр. и Дл.Р.мин.гр. Эти факторы-аргументы исследованы в предварительном статистическом анализе [4, 5]. Точность и достоверная вероятность регрессионного прогноза недостаточны. Это дополнительно подтверждается результатами давшей наилучшую точность нейросетевой (НС) регрессии, показанными на рисунке 1а, б. По гистограмме относительной погрешности НС-прогноза ДС видно (рис. 1б), что с вероятностью 74% ошибка прогноза ДС по Мин.гр. и Дл.Р. мин.гр. менее 50%.

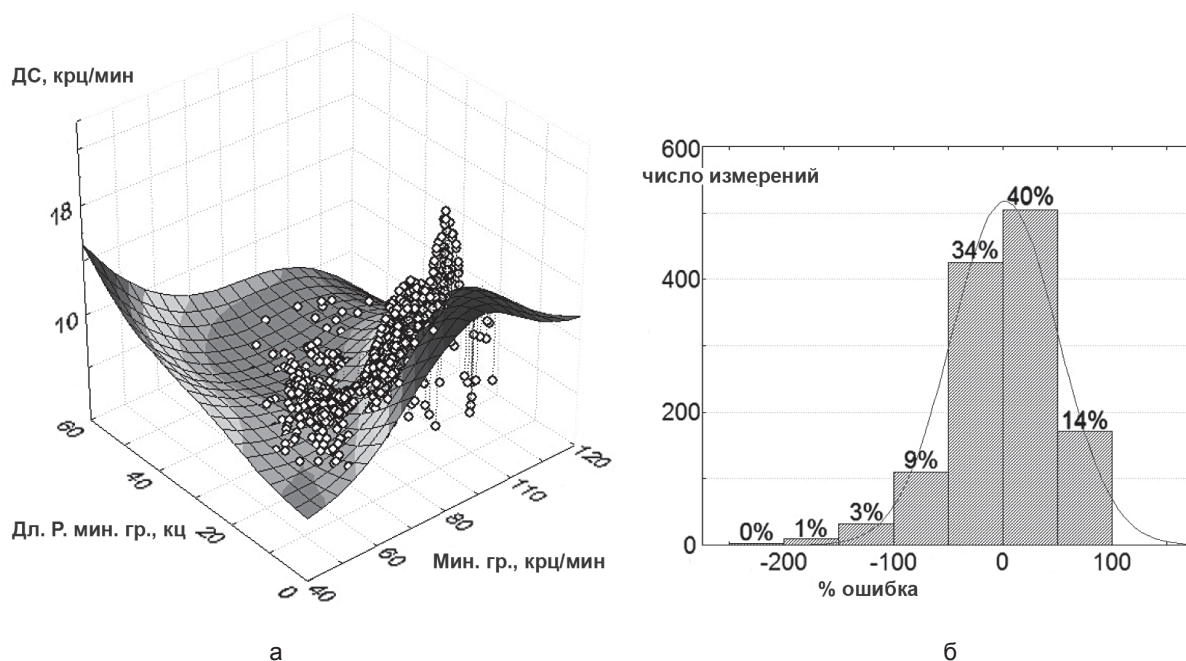


Рис. 1. а – Поверхность нейросетевой регрессии ДС как функции от Мин.гр. и Дл.Р.мин.гр.;
 ○ – результаты измерений; б – гистограмма относительной погрешности НС-регрессии ДС;
 сплошная линия – нормальное распределение с нулевым средним и 49%-ным стандартным отклонением.

Следовательно, необходима оценка статистической зависимости параметров СДС от других возможных влияющих факторов: Исх.ЧСС, Исх.ЧД, Дл.В.мин.гр., возраст, рост, вес, пол и день менструального цикла (для женщин). Кроме того, необходима оценка статистической зависимости параметров СДС от величин ДАД и САД. Как известно, при оценке вегетативных показателей используют вегетативный индекс (ВИ) Кердо. Оценка статистической зависимости параметров СДС от ВИ проведена на выборке более 50 измерений. Выводы проверялись по t-критерию для независимых выборок, корреляционным анализом, анализом чувствительности нейросетевой регрессии. Подтверждены статистическая связь (уровень значимости 1–2%) между ВИ и минимальной границей СДС и более слабая статистическая связь (уровень значимости 10–15%) между ВИ и Макс.гр.

Для построения математической модели прогноза ДС были проанализированы результаты исследований – как при ряде различных функциональных и патологических состояний, так и в норме, – более 103 случаев измерений параметров СДС, включая: 59 измерений для

женщин по 8 факторам-аргументам: Мин.гр., Дл.Р.мин.гр., Исх.ЧСС, Исх.ЧД, возраст, рост, вес, день менструального цикла (рис. 2в); 24 измерения для мужчин по 7 факторам-аргументам: Мин.гр., Дл.Р.мин.гр., Исх.ЧСС, Исх.ЧД, возраст, рост, вес (рис. 2г); 21 измерение для мужчин по 9 факторам-аргументам: Мин.гр., Дл.Р.мин.гр., Исх.ЧСС, Исх.ЧД, возраст, рост, вес, ДАД, САД (рис. 3).

Расчёты проведены в пакете «Statistica v.10» («StatSoft Inc», USA). Был применен статистический анализ: регрессионный, дискриминантный и нейросетевой. Прогноз строился для величины диапазона синхронизации ритмов дыхания и сердцебиения. Границами ДС служат минимальная и максимальная частоты дыхания: $ДС = \text{Макс.гр.} - \text{Мин.гр.} + 1$, (крц/мин). Тогда для задания частоты стимулятора при пробе с частотой дыхания максимальной границы диапазона синхронизации: $\text{Макс.гр.} = ДС + \text{Мин.гр.} - 1$ (крц/мин).

Результаты и обсуждение

Таким образом, прогнозирование ДС сводится к задаче регрессии по факторам-аргументам: Мин.гр., Дл.Р.мин.гр., Исх.ЧСС, Исх.ЧД, воз-

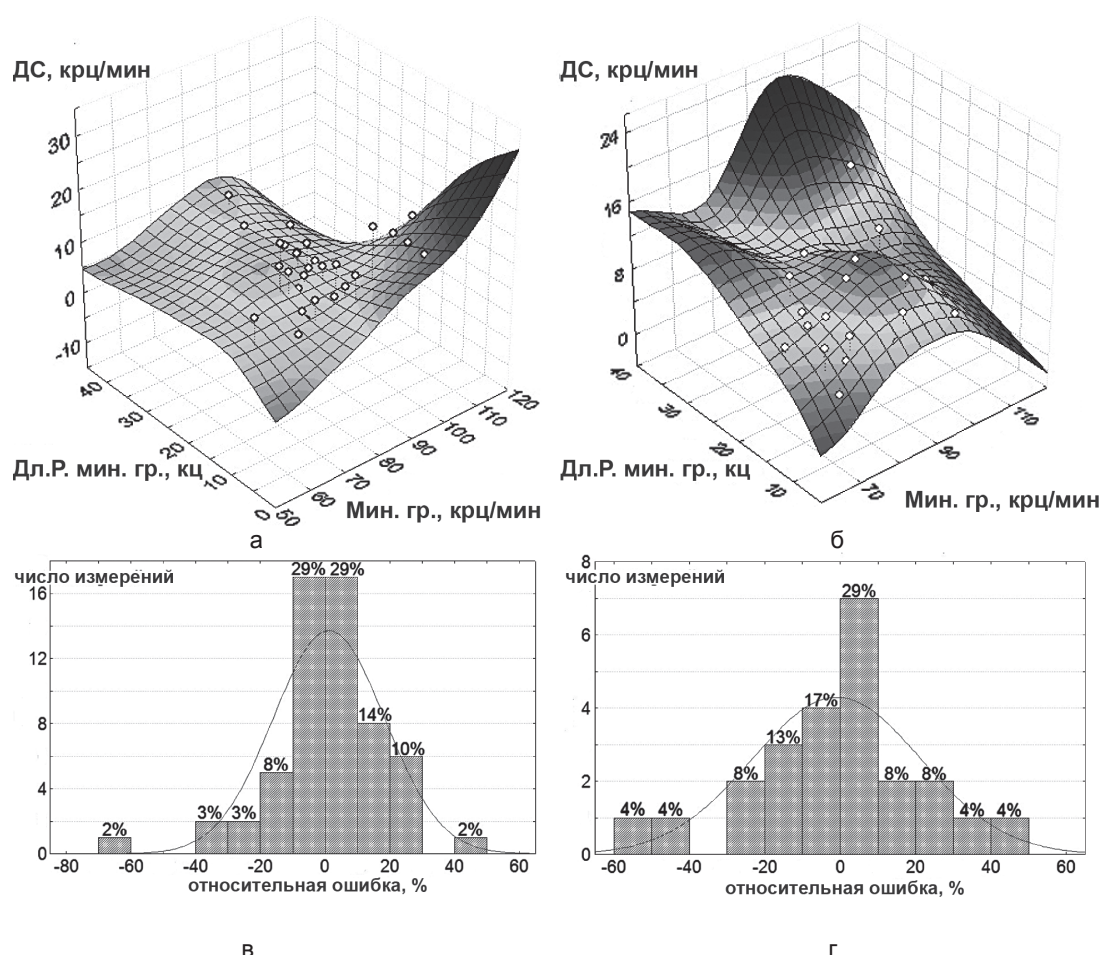


Рис. 2. Поверхность нейросетевой регрессии ДС: а – для женщин MLP 8-11-1, б – для мужчин MLP 7-11-1; ○ – результаты измерений; гистограммы относительной погрешности НС-регрессии ДС: в – для женщин MLP 8-11-1, г – для мужчин MLP 7-11-1; сплошные линии – нормальное распределение с нулевым средним и 17 и 22 стандартными отклонениями соответственно

раст, рост, вес, пол, день менструального цикла (для женщин), величины ДАД и САД. Рассмотрены линейные и квадратичные регрессионные модели, линейный дискриминантный анализ, а также нейросетевые (НС) методы классификации: многослойный персептрон (MLP) и сеть типа радиальной базисной функции (RBF). Наилучшую точность показала нейросетевая регрессия (рис. 2).

Для женщин основой прогноза ДС являлись 8 факторов-аргументов: Мин.гр., Дл.Р.мин.гр., Исх. ЧСС, Исх.ЧД, возраст, рост, вес, день менструального цикла. Для мужчин основой прогноза являлись 7 факторов-аргументов: Мин.гр., Дл.Р.мин.гр., Исх.ЧСС, Исх.ЧД, возраст, рост, вес.

Для женщин наилучшую нейросетевую регрессию для ДС показал MLP 8-8-1 многослойный персептрон с 8 нейронами в скрытом слое (8 входных нейронов, 1 выходной с ДС), со скрытой функцией активации в виде гиперболического тангенса и такой же выходной функцией активации. Для мужчин наилучшую нейросетевую регрессию для ДС показал MLP 7-11-1 многослойный персептрон с 11 нейронами в скрытом слое (7 входных нейронов, 1 выходной с ДС), со скрытой логистической функцией активации и экспоненциальной выходной функцией активации.

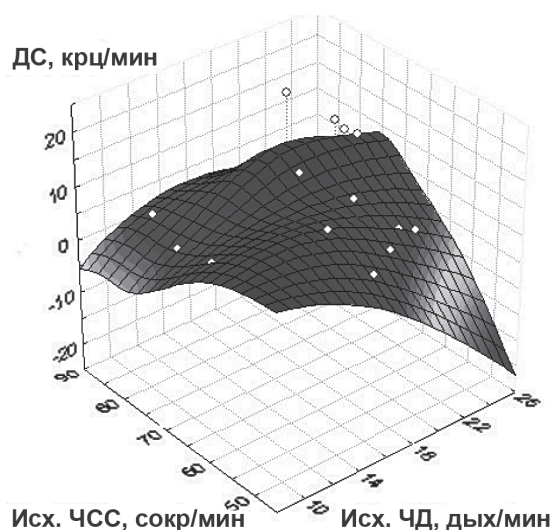
Из рисунка 2в видно, что для женщин с вероятностью 80% ошибка прогноза ДС менее 20%, а с вероятностью 93% ошибка прогноза ДС менее 30%. Из рисунка 2г видно, что для мужчин с вероятностью 84% ошибка прогноза ДС менее 30%.

Анализ чувствительности (таблица 1, НС-регрессия MLP 8-11-1) показал, что все указанные факторы-аргументы примерно одинаково значимы по своему вкладу в прогнозирование ДС для женщин. В то же время для мужчин (таблица НС-регрессия MLP 7-11-1) значительно преобладают по своему вкладу в прогнозирование ДС – Исх. ЧСС, Исх.ЧД и Мин.гр. Вес человека имел наименьшее значение для прогнозирования.

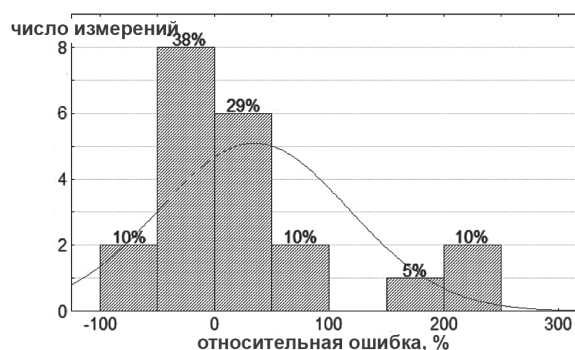
Учёт величин ДАД и САД несколько улучшает прогноз ДС для мужчин (рис. 3). Наилучшую нейросетевую регрессию (на выборке из 50 измерений) для ДС показала RBF 9-13-1 радиальная базисная сеть с 13 нейронами в скрытом слое (9 входных нейронов, 1 выходной с ДС), с гауссовской скрытой функцией активации и тождественной выходной функцией активации. Анализ чувствительности (таблица, НС-регрессия RBF 9-13-1) показал, что все указанные факторы-аргументы примерно одинаково значимы по своему вкладу в прогнозирование ДС; преобладает же по своему вкладу Дл.Р.мин.гр.

Анализ чувствительности НС-регрессии

НС	Пол	Исх.ЧСС	Исх.ЧД	Мин.гр.	Дл.Р.мин.гр.	Возраст	Рост	Вес	День цикла	ДАД	САД
MLP 8-11-1	ж.	1,6	1	1,3	1	1,1	1,1	1	1,1	-	-
MLP 7-11-1	м.	24,7	25,3	24,5	9,7	8,3	16,2	5,8	-	-	-
RBF 9-13-1	м.	1	1,3	1,3	2,2	0,85	1,2	1,2	-	1,1	1,9



а



б

Рис. 3. а – поверхность нейросетевой регрессии RBF 9-13-1 для ДС; ○ – результаты измерений; б – гистограмма относительной погрешности (в процентах от измеряемой ДС) НС-регрессии RBF 9-13-1.

Таким образом, величина ДС может прогнозироваться по указанным факторам-аргументам с относительной точностью до 20–30%, с вероятностью 80–90%.

Заключение

Применение методов статистического прогнозирования максимальной границы диапазона синхронизации сердечного и дыхательного ритмов позволяет ускорить проведение исследования РАВ организма человека. Располагая НС-регрессионным прогнозом ДС по указанным факторам-аргументам, можно предложить следующую методику сокращённого пошагового определения максимальной границы (Макс.гр.).

На первом этапе определяется Мин.гр. по экспресс-методике [3]. После фиксирования Мин.гр. и Дл.Р.мин.гр. производится НС-прогнозирование величины ДС и, соответственно, $\text{Макс.гр.} = \text{ДС} + \text{Мин.гр.}^{-1}$, причём величина ДС становится известной с относительной погрешностью до 20–30% при доверительной вероятности 80–90%. Если при прогнозируемой частоте стимулятора для следующей пробы развивается СДС, то дальнейшие пробы производятся с увеличением частоты на 3 дыхательных движения в минуту до пробы, при которой СДС не развивается. В противоположном случае – с уменьшением, пока в пробе не возникнет СДС и величина Макс.гр. определяется по предыдущей пробе.

Результаты статистического НС-прогнозирования максимальной границы диапазона СДС

позволяют создать экспресс-метод для точного, количественного определения ДС при минимальном количестве проб, что способствует сокращению времени определения РАВ человека. Благодаря экспресс-методике объективная оценка РАВ организма человека становится более доступной для широкого использования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма / Под ред. В. М. Покровского. – Краснодар: изд. «Кубань-Книга», 2010. – 244 с.
2. Покровский В. М. Формирование ритма сердца в организме человека и животных. – Краснодар: изд. «Кубань-Книга», 2007. – 144 с.
3. Полищук Л. В., Усатилов С. В., Шкиря Т. В., Покровский В. М. Статистическое прогнозирование в создании экспресс-методики определения уровня регуляторно-адаптивного статуса организма человека // Куб. науч. медиц. вестник, 2014, № 6. С. 65–70.
4. Шкиря Т. В. Статистический анализ системы количественной оценки регуляторно-адаптивного статуса организма человека // Междисциплинар. исслед. в области математического моделирования и информатики. Матер. III научно-практич. интернет-конф., Ульяновск: изд. SIMJET, 2014. – С. 385–391.
5. Усатилов С. В., Шкиря Т. В. Нейросетевая классификация и дискриминантный анализ уровня регуляторно-адаптивных возможностей организма человека // Научные труды КубГТУ, 2014. – № 1. – С. 1–13. – <http://ntk.kubstu.ru/file/20>.

Поступила 22.05.2015

Г. Н. ПРИБЕЖИЩАЯ, Э. Г. КОВАЛЕВСКАЯ

НОРМАТИВНО-ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ГОСУДАРСТВЕННОГО КОНТРОЛЯ ОБРАЩЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ НА ПРИМЕРЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ТЕРРИТОРИАЛЬНОГО ОРГАНА РОСЗДРАВНАДЗОРА ПО КРАСНОДАРСКОМУ КРАЮ

*Территориальный орган Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по Краснодарскому краю,
Россия, 350059, г. Краснодар, ул. Васнецова, 39. E-mail: fs@rznkk.ru*

В статье дан обзор актуальных законодательных и нормативно-правовых актов, регулирующих отношения в сфере обращения медицинских изделий; освещен порядок и эффективность работы территориального органа Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения при осуществлении контрольно-надзорной деятельности в отношении субъектов обращения медицинских изделий; приведены классификация основных нарушений, выявляемых в данном разделе работы, анализ административной практики по нарушениям установленных правил в сфере обращения медицинских изделий за 2014 год.

Ключевые слова: медицинские изделия, государственный контроль за обращением медицинских изделий, соблюдение обязательных требований, протокол об административном правонарушении.

G. N. PRIBEZHISCHAYA, E. G. KOVALEVSKAYA

NORMATIVE AND LEGAL ASPECTS OF THE STATE CONTROL OF THE MEDICAL DEVICES CIRCULATION ON THE EXAMPLE OF THE TERRITORIAL BODY OF THE FEDERAL SERVICE FOR HEALTHCARE SUPERVISION IN KRASNODAR TERRITORY

*The territorial body of the Federal service for healthcare supervision in Krasnodar territory?**Russia, 350059, Krasnodar, Vasnetsova street, 39, E-mail: fs@rznkk.ru*

The article gives an overview of current legislative and normative-legal acts regulating the relations in the field of the circulation of the medical devices, reporting on the operating procedures and efficiency of the territorial body of the Federal service for healthcare supervision in carrying out the inspection and enforcement activities in relation to the subjects of the circulation of medical devices; gives a classification of key violations revealed in this field of operation; provides the analysis of the administrative practice regarding the violations of the rules regulating the circulation of the medical devices for 2014.

Key words: medical devices, state control over the circulation of medical devices, compliance with the mandatory requirements, the protocol on administrative offense/

Для обеспечения прав, защиты жизни и здоровья пациентов и медицинского персонала, создания условий для обращения медицинских изделий, соответствующих установленным требованиям безопасности, качества, эффективности, для предотвращения поступления на внутренний рынок медицинских изделий, не отвечающих критериям безопасности, необходимо создание системы законодательных и нормативных правовых актов, регулирующих отношения и определяющих ответственность всех участников сферы обращения медицинских изделий.

О начале формирования в нашей стране законодательной правовой базы в сфере обращения медицинских изделий стало возможным говорить с принятием 21 ноября 2011 г. Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

В статье 38 данного Федерального закона дано понятие медицинского изделия: «Медицинскими изделиями являются любые инструменты, аппараты, приборы, оборудование, материалы и прочие изделия, применяемые в медицинских целях отдельно или в сочетании между собой, а также вместе с другими принадлежностями, необходимыми для применения указанных изделий по назначению, включая специальное программное обеспечение, и предназначенные производителем для профилактики, диагностики, лечения и медицинской реабилитации заболеваний, мониторинга состояния организма человека, проведения медицинских исследований, восстановления, замещения, изменения анатомической структуры или физиологических функций организма, предотвращения или прерывания беременности, функциональное назначение которых не реализуется путем фармакологического, иммунологического, генетического

или метаболического воздействия на организм человека». В этой же статье установлен перечень всех этапов жизненного цикла медицинских изделий, содержащихся в термине «обращение медицинских изделий». Это технические испытания, токсикологические исследования, клинические испытания, экспертиза качества, эффективности и безопасности медицинских изделий, их государственная регистрация, производство, изготовление, ввоз на территорию Российской Федерации, вывоз с территории Российской Федерации, подтверждение соответствия, государственный контроль, хранение, транспортировка, реализация, монтаж, наладка, применение, эксплуатация, в том числе техническое обслуживание, предусмотренное нормативной, технической и (или) эксплуатационной документацией производителя (изготовителя), а также ремонт, утилизация или уничтожение [1].

Обзор нормативно-правовых документов

В целях реализации положений Федерального закона от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» Правительством России и уполномоченным федеральным органом исполнительной власти – Министерством здравоохранения Российской Федерации был разработан целый ряд нормативных актов в области регулирования обращения медицинских изделий:

Постановлением Правительства Российской Федерации от 27 декабря 2012 г. № 1416 утверждены Правила государственной регистрации медицинских изделий, установившие порядок государственной регистрации медицинских изделий, которую осуществляет Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения [9];

сроки и последовательность административных процедур и административных действий регистрирующего органа установлены Админис-

тративным регламентом Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по предоставлению государственной услуги по государственной регистрации медицинских изделий, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 октября 2013 г. № 737н [16];

для осуществления необходимых мероприятий и процедур в целях государственной регистрации приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации установлены: порядок ввоза на территорию Российской Федерации медицинских изделий (Приказ от 15.06.2012 г. № 7н) [11], порядок проведения оценки соответствия в форме технических испытаний, токсикологических исследований, клинических испытаний (Приказ от 9 января 2014 г. № 2н) [17], порядок организации и проведения экспертизы качества, эффективности и безопасности медицинских изделий (Приказ от 21 декабря 2012 г. № 1353н) [14], порядок проведения испытаний в целях утверждения типа средств измерений, а также перечень медицинских изделий, относящихся к средствам измерений в сфере государственного регулирования обеспечения единства измерений, в отношении которых проводятся испытания в целях утверждения типа средств измерений (Приказ от 15 августа 2012 г. № 89н) [12];

в порядке, установленном Постановлением Правительства Российской Федерации от 19 июня 2012 г. № 615 «Об утверждении Правил ведения государственного реестра медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий», Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения осуществляет ведение государственного реестра медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий, и размещает его на своем официальном сайте в сети Интернет [7];

номенклатурная классификация медицинских изделий по видам и по классам в зависимости от потенциального риска их применения утверждена Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 июня 2012 г. № 4н «Об утверждении номенклатурной классификации медицинских изделий» [10].

Работа по принятию нормативно-правовых актов продолжается: состоялось публичное обсуждение проекта постановления Правительства Российской Федерации об утверждении Правил уничтожения изъятых фальсифицированных медицинских изделий, недоброкачественных медицинских изделий и контрафактных медицинских изделий, которое будет принято в 2015 г. [<http://www.rosminzdrav.ru/open/discuss/projects>].

Нормы, закрепленные в настоящее время в Федеральном законе от 21 ноября 2011 г. № 323 «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» и в нормативных правовых актах, принятых в целях реализации указанного Федерального закона, а также новое правовое регулирование, которое затрагивает сферу производства, монтажа, наладки, ремонта и технического обслуживания медицинских изделий, включены в проект федерального закона «Об обращении медицинских изделий» (<http://www.rosminzdrav.ru/open/discuss/projects>).

Постановлением Правительства Российской Федерации от 25 сентября 2012 г. № 970 утверждено Положение о государственном контроле за обращением медицинских изделий, определившее порядок организации и проведения государственного контроля за обращением медицинских изделий (далее – Положение), который осуществляется Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и ее территориальными органами [8].

Порядок исполнения государственной функции по контролю в отношении юридических лиц и индивидуальных предпринимателей, осуществляющих деятельность в сфере обращения медицинских изделий, определен Административным регламентом Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по исполнению государственной функции по контролю за обращением медицинских изделий, утвержденным Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 5 апреля 2013 г. № 196н [15].

Государственный контроль за обращением медицинских изделий включает в себя контроль за техническими испытаниями, токсикологическими исследованиями, клиническими испытаниями, эффективностью, безопасностью, производством, изготовлением, реализацией, хранением, транспортировкой, ввозом на территорию Российской Федерации, вывозом с территории Российской Федерации медицинских изделий, за их монтажом, наладкой, применением, эксплуатацией, включая техническое обслуживание, ремонтом, применением, утилизацией или уничтожением, т. е. контроль осуществляется на каждом этапе на протяжении всего жизненного цикла медицинского изделия.

Исполнение государственной функции по контролю за обращением медицинских изделий осуществляется сотрудниками территориального органа Росздравнадзора по Краснодарскому краю (далее – Тероргана) с целью контроля выполнения организациями обязательных требований, установленных законодательством Российской Федерации при осуществлении деятельности в сфере обращения медицинских изделий на территории Краснодарского края [6, 13].

Порядок осуществления контроля за обращением медицинских изделий.

Методы исследования

Государственный контроль за обращением медицинских изделий осуществлялся специалистами Тероргана в соответствии с Положением посредством:

- проведения проверок соблюдения субъектами обращения медицинских изделий правил в сфере обращения медицинских изделий;
- проведения мониторинга безопасности медицинских изделий в целях выявления и предотвращения побочных действий, не указанных в инструкции по применению или руководстве по эксплуатации медицинского изделия, нежелательных реакций при его применении, особенностей взаимодействия медицинских изделий между собой, фактов и обстоятельств, создающих угрозу жизни и здоровью граждан и медицинских работников при применении и эксплуатации медицинских изделий [8].

Так как под правилами в сфере обращения медицинских изделий законодатель определил нормы, закрепленные в ст. 38 Федерального закона от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», руководствуясь ч. 3 данной статьи и требованиями Федерального закона от 27.12.2002 № 184-ФЗ «О техническом регулировании», при проведении мероприятий по государственному контролю (надзору) специалисты Тероргана оценивали выполнение следующих требований при обращении медицинских изделий в проверяемых организациях:

- создание системы эффективности и безопасности применения медицинских изделий;
- соблюдение требований по государственной регистрации медицинских изделий;
- соблюдение условий хранения, определенных производителем;
- соблюдение требований к эксплуатации, в том числе техническое обслуживание (его свое-

временность и полномочия лица либо организации, его осуществляющей);

- соблюдение требований к утилизации и уничтожению медицинских изделий [1, 3].

В 2014 г. контроль за обращением медицинских изделий осуществлялся в ходе комплексных проверок качества и безопасности медицинской деятельности, проверок реализации мероприятий ПНП «Здоровье», реализации мероприятий региональной программы модернизации здравоохранения, при осуществлении лицензионного контроля в медицинских организациях федерального подчинения, а также в ходе тематических проверок по контролю за оборотом и порядком использования медицинских изделий.

В 2014 г. в ходе контрольно-надзорных мероприятий в медицинских организациях проверялись:

- наличие лицензии на медицинскую деятельность у организаций, использующих медицинские изделия в медицинских целях;
- наличие государственной регистрации на используемые медицинские изделия;
- соблюдение законодательства Российской Федерации, касающегося требований к организации при осуществлении оборота и использования медицинских изделий;
- соблюдение требований нормативной, технической и эксплуатационной документации юридическими лицами, индивидуальными предпринимателями при осуществлении деятельности в сфере обращения медицинских изделий, т. е. соблюдение параметров, которые определил производитель для безопасности и эффективности использования медицинских изделий.

Для достижения целей проверки анализировалась имеющаяся в распоряжении территориального органа информация, а в медицинской организации запрашивались для оценки соответствия

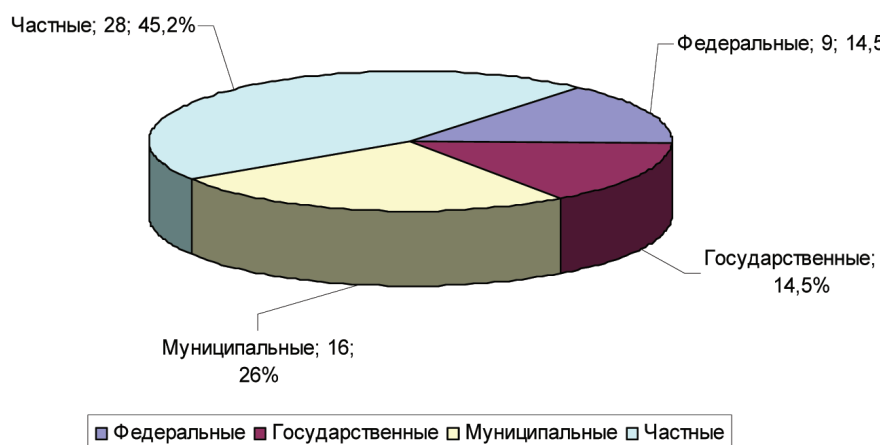


Рис. 1. Структура проверок по организационно-правовой форме

обязательным требованиям следующие документы:

- оборотная ведомость по основным средствам (перечень оборудования, имеющегося на балансе медицинской организации или находящегося на другом законном основании);
- учетная и отчетная медицинская документация, применяемая при осуществлении медицинской деятельности, в том числе при назначении, выписывании лекарственных препаратов, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания;
- документы, подтверждающие поверку медицинских изделий;
- договор с организацией, осуществляющей техническое обслуживание медицинских изделий (при этом обязательно наличие лицензии у организации на осуществление данного вида деятельности), или документы специалистов, осуществляющих техническое обслуживание медицинских изделий, акт (заключение) о годности к применению медицинских изделий;
- приказ(ы) об ответственных лицах по организации обращения медицинских изделий;
- формуляры учёта работы медицинского оборудования;
- регистрационные удостоверения на медицинские изделия, сведения в товарно-сопроводительных документах;
- имеющаяся информация о запрещении обращения медицинских изделий;
- договоры на закупку, поставку медицинских изделий;
- товарные отчеты, приходные и расходные документы на медицинские изделия;
- акты по списанию, уничтожению медицинских изделий;
- техническая и эксплуатационная документация при осуществлении деятельности в сфере обращения медицинских изделий.

Статистическая обработка полученных результатов была произведена с использованием табличного процессора «MS Excel» из офисного пакета «OpenOffice.org» [19].

Основные результаты контрольной деятельности по данному разделу работы в 2014 году. Анализ результатов исследования

В рамках исполнения государственной функции по осуществлению государственного контроля за обращением медицинских изделий с целью обеспечения качества, безопасности и эффективности изделий территориальным органом Росздравнадзора в 2014 г. было проведено 69 проверок деятельности организаций и учреждений, осуществляющих оборот и использование медицинских изделий, из них 1 внеплановая вы-

ездная, в установленном порядке согласованная с прокуратурой Краснодарского края.

Практика выявленных в 2014 г. нарушений показывает, что характерными нарушениями при обращении медицинских изделий являлись:

- применение незарегистрированных медицинских изделий;
- нарушение требований, установленных производителями в соответствии с п.3 ст. 38 Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» к их хранению и эксплуатации;
- несоответствие наименования медицинского изделия, заявленного в регистрационном удостоверении, наименованию, указанному на маркировке медицинского изделия;
- наличие медицинских изделий с истекшим сроком годности;
- неудовлетворительная организация приема медицинских изделий (проверка количества, качества путем визуального осмотра, в том числе маркировки, наличия товарно-сопроводительных документов, инструкции производителя, в том числе данных о регистрации медицинских изделий);
- отсутствие информации на упаковке или этикетке медицинских изделий, в технической (эксплуатационной) документации, листках-вкладышах к каждой единице товара на русском языке о наименовании товара, страны, фирмы-изготовителя, назначении (области использования), об основных свойствах и характеристиках изделия, правил и условиях эффективного и безопасного его использования, иных сведений о медицинском изделии как о товаре в соответствии с законодательством [4, 5];
- несоблюдение требований к оснащению помещений приборами регистрации параметров воздуха, а также отсутствие учета показателей температуры и влажности в помещениях хранения (применения) при установлении производителем требований к параметрам воздуха при эксплуатации медицинского изделия.

Кроме того, зачастую сведения о наименовании медицинских изделий в оборотной ведомости не соответствовали наименованиям в предоставленных на оборудование документах (паспортах, сведениях о регистрации); документы на медицинские изделия (паспорт завода-производителя, инструкция, сведения о регистрации) предоставлялись не в полном объеме, а хранение документов (приходных документов, паспортов, инструкций, сведений о регистрации, сертификатов) на медицинские изделия, в том числе крупное оборудование, не было систематизировано.

Также не была организована работа с информационными письмами о запрещении обращения медицинских изделий с сайта Росздравнадзора и

не осуществлялись мероприятия по мониторингу безопасности медицинских изделий.

Всего были проанализированы материалы плановых контрольно-надзорных мероприятий в отношении 62 юридических лиц – медицинских организаций различных организационно-правовых форм: 9 федеральных государственных бюджетных или казенных учреждений, 9 государственных бюджетных учреждений здравоохранения, 16 муниципальных бюджетных учреждений здравоохранения и 28 медицинских организаций частной формы собственности. Мероприятия по контролю осуществлялись в форме 58 комплексных проверок, одним из направлений которых было осуществление государственного контроля в сфере обращения медицинских изделий, и 4 тематических проверок, в которых тема контроля при обращении медицинских изделий была единственной (в организациях, где обращение медицинских изделий – основная уставная цель).

Распределение субъектов проверок по организационно-правовой форме представлено на рисунке 1.

Все проверки были осуществлены в 2014 г., в соответствии с планом, утвержденным Генеральной прокуратурой, с предварительным из-

вещением о сроках и тематике в установленном Федеральным законом от 26.12.2008 г. № 294-ФЗ «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля» порядке.

Таким образом, контрольно-надзорные мероприятия не были неожиданностью для проверяемых организаций, равно как и нормативно-правовые акты, регулирующие обращение медицинских изделий, на соответствие обязательным требованиям которых предполагалось осуществлять проверку, обязательно доводились до сведения в приказах на проведение проверок.

Анализ материалов по проведенным проверкам показывает, что данное направление работы медицинских учреждений организовано не должным образом. В 33 организациях из проверенных 58 в ходе комплексных проверок данное направление – обращение медицинских изделий – осуществлялось с нарушением действующего законодательства (56,8%), при этом в 3 медицинских организациях это было единственным направлением их работы, по которому выявлены нарушения, а остальные вопросы проверки остались без замечаний. Завершение тематических проверок

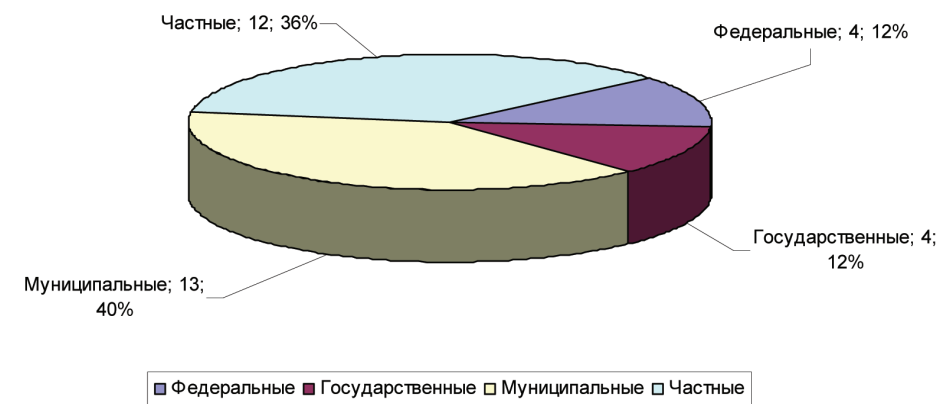


Рис. 2. Распределение нарушений в субъектах проверок

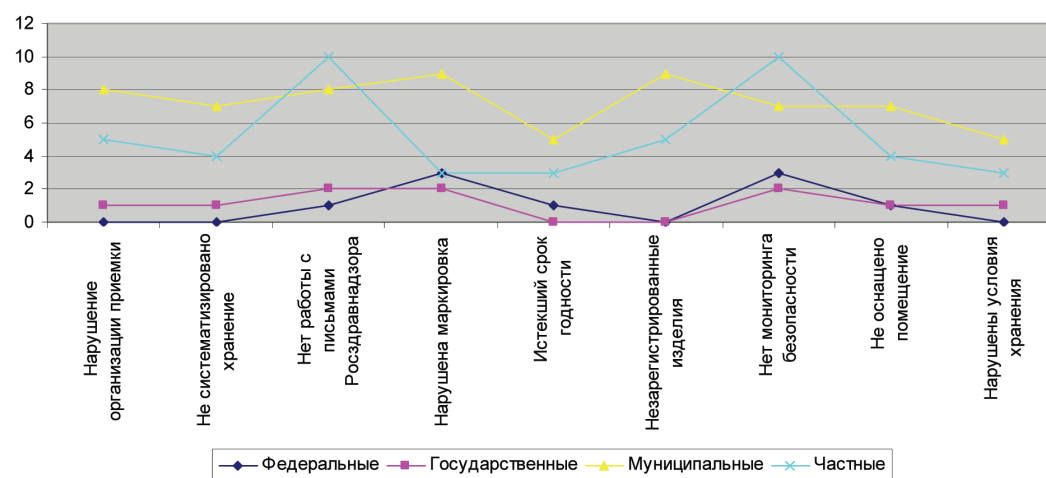


Рис. 3. Спектр нарушений в разрезе субъектов проверок

с положительным актом (все 4 – без нарушений) свидетельствует о достаточном уровне подготовки организации к проверочному мероприятию по теме, являющейся для нее основной по уставу.

Распределение числа нарушений в разрезе субъектов проверок по организационно-правовой форме представлено на рисунке 2, согласно которому основными нарушителями стали учреждения муниципальной и частной форм собственности – в совокупности 75,8% от всех проверок. Однако если проанализировать соотношение проверок, в ходе которых выявлены нарушения обращения медицинских изделий, к общему числу мероприятий по контролю в разрезе субъектов проверок по организационно-правовой форме, то частота выявления нарушений в сфере обращения медицинских изделий в федеральных, государственных и частных организациях находится приблизительно на одном уровне – соответственно 44,4%, 44,4% и 42,8%, в то время как безусловным «лидером» являются муниципальные учреждения – 81,3%, в которых допускают нарушения в этой сфере.

Спектр нарушений и частота встречаемости различных нарушений в разрезе субъектов проверок по организационно-правовой форме представлены на рисунке 3.

Всего выявлено 140 различных нарушений в 33 проверках, в среднем по 4 различных нарушения в сфере обращения медицинских изделий на одну проверку.

Наибольшая доля нарушений выявлена в муниципальных учреждениях здравоохранения – 65, что составило 46,4% от всех выявленных нарушений, в среднем по 5 в каждой проверке. При этом каждое из 9 наиболее часто встречаемых видов нарушений встречалось с завидной регулярностью.

В организациях частной формы собственности выявлено 47 нарушений, или 33,6% от всех нарушений, в среднем 3,9 за одну проверку. Больше всего страдают в этих учреждениях организация работы с информационными письмами Росздравнадзора и обеспечение мероприятий по мониторингу безопасности медицинских изделий: соответственно по 21% в структуре нарушений по данному субъекту проверок. Кроме этого обращает на себя внимание наличие нарушений при организации приемки медицинских изделий (10,6% в структуре нарушений), и, как следствие, логично наличие в обращении незарегистрированных медицинских изделий в той же пропорции (10,6%).

В федеральных и государственных учреждениях выявлено по 9 нарушений (6,4% от всех выявленных нарушений), в среднем по 2,2 в ходе одной проверки. Наиболее частое нарушение в этих организациях – также плохая организация работы с информационными письмами Росздравнадзора и необеспечение мероприятий по мониторингу безопасности медицинских изделий.

Таким образом, приведенные в данной статье сведения и анализ выявленных нарушений свидетельствуют о слабой информированности в 2014 г. хозяйствующих субъектов, применяющих медицинские изделия, особенно организаций муниципального звена и частной формы собственности, об обязательных требованиях к обращению медицинских изделий.

Изложенные в статье факты преследуют цель способствовать стимулированию добровольного соблюдения обязательных требований субъектами обращения медицинских изделий и выработке управленческих решений по организации данного раздела работы с соблюдением норм законодательства.

В соответствии с одним из принципов осуществления контрольно-надзорной деятельности, изложенных в Отчете Хэмптона [18], быстрое обнаружение и применение адекватных санкций к хозяйствующим субъектам, периодически нарушающим обязательные требования, повышают эффективность осуществления контрольно-надзорной деятельности. Таким образом, практическое применение при исполнении государственной функции по контролю за обращением медицинских изделий специалистами Тероргана норм, изложенных в актуальной на данный момент системе законодательных актов и нормативно-правовых документов, позволило выявлять, локализовать выявленные нарушения и применять меры по прекращению и недопущению их впредь, тем самым способствовать уменьшению рисков возникновения неблагоприятных последствий применения медицинских изделий с нарушением обязательных требований к их обращению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ (ред. от 06.04.2015) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
2. Федеральный закон от 30.12.2001 г. 195-ФЗ (ред. от 06.04.2015) «Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях».
3. Федеральный закон от 27.12.2002 г. № 184-ФЗ (ред. от 23.06.2014) «О техническом регулировании».
4. Постановление Правительства РФ от 15.08.1997 г. № 1037 «О мерах по обеспечению наличия на ввозимых на территорию Российской Федерации непродовольственных товарах информации на русском языке».
5. Постановление Правительства РФ от 19.01.1998 г. № 55 (ред. от 05.01.2015) «Об утверждении Правил продажи отдельных видов товаров, перечня товаров длительного пользования, на которые не распространяется требование покупателя о безвозмездном предоставлении ему на период ремонта или замены аналогичного товара, и перечня непродовольственных товаров надлежащего качества, не подлежащих возврату или обмену на аналогичный товар других размера, формы, габарита, фасона, расцветки или комплектации».

6. Постановление Правительства РФ от 30.06.2004 г. № 323 (ред. от 27.12.2014) «Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения».

7. Постановление Правительства РФ от 19.06.2012 г. № 615 (ред. от 21.06.2014) «Об утверждении Правил ведения государственного реестра медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий».

8. Постановление Правительства РФ от 25.09.2012 г. № 970 «Об утверждении Положения о государственном контроле за обращением медицинских изделий».

9. Постановление Правительства РФ от 27.12.2012 г. № 1416 (ред. от 17.07.2014) «Об утверждении Правил государственной регистрации медицинских изделий».

10. Приказ Минздрава России от 06.06.2012 г. № 4н (ред. от 25.09.2014) «Об утверждении номенклатурной классификации медицинских изделий» (вместе с «Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам», «Номенклатурной классификацией медицинских изделий по классам в зависимости от потенциального риска их применения») (Зарегистрирован в Минюсте России 09.07.2012 г. № 24852).

11. Приказ Минздрава России от 15.06.2012 г. № 7н «Об утверждении Порядка ввоза на территорию Российской Федерации медицинских изделий в целях государственной регистрации» (зарегистрировано в Минюсте России 25.07.2012 г. № 25013).

12. Приказ Минздрава России от 15.08.2012 г. № 89н «Об утверждении Порядка проведения испытаний в целях утверждения типа средств измерений, а также перечня медицинских изделий, относящихся к средствам измерений в сфере государственного регулирования обеспечения единства измерений, в отношении которых проводятся испытания в целях утверждения типа средств измерений» (зарегистрировано в Минюсте России 25.12.2012 г. № 26328).

13. Приказ Минздрава России от 13.12.2012 № 1040н «Об утверждении Положения о территориальном ор-

гане Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения» (зарегистрировано в Минюсте России 15.02.2013 № 27112).

14. Приказ Минздрава России от 21.12.2012 г. № 1353н «Об утверждении Порядка организации и проведения экспертизы качества, эффективности и безопасности медицинских изделий» (зарегистрировано в Минюсте России 04.04.2013 г. № 27991).

15. Приказ Минздрава России от 05.04.2013 г. № 196н (ред. от 01.11.2013) «Об утверждении Административного регламента Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по исполнению государственной функции по контролю за обращением медицинских изделий» (зарегистрировано в Минюсте России 07.08.2013 г. № 29290).

16. Приказ Минздрава России от 14.10.2013 № 737н «Об утверждении Административного регламента Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по предоставлению государственной услуги по государственной регистрации медицинских изделий» (зарегистрировано в Минюсте России 20.06.2014 г. № 32823).

17. Приказ Минздрава России от 09.01.2014 № 2н «Об утверждении Порядка проведения оценки соответствия медицинских изделий в форме технических испытаний, токсикологических исследований, клинических испытаний в целях государственной регистрации медицинских изделий» (зарегистрировано в Минюсте России 03.04.2014 г. № 31813).

18. The hampton review – final report – reducing administrative burdens: Effective inspection and enforcement, phillip hampton, march 2005.

19. Случанко И.С. и Церковный Г.Ф. Статистическая информация в управлении учреждениями здравоохранения. – М., 1983.

20. <http://www.rosminzdrav.ru/open/discuss/projects>.

Поступила 13.05.2015

Р. А. САДРЕТДИНОВ, А. А. ПОЛУНИН, Ф. Р. АСФАНДИЯРОВ, Л. П. ВОРОНИНА

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СПЕРМОГРАММЫ У БЕСПЛОДНЫХ МУЖЧИН АСТРАХАНСКОГО РЕГИОНА

*Кафедра дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Астраханский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121;
тел. (8512) 52-41-43. E-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru*

У 280 пациентов с хроническим простатитом и 50 соматически здоровых лиц Астраханского региона изучены показатели спермограммы. Среди больных хроническим простатитом выделены 2 группы пациентов: бесплодные мужчины (140 человек) и плодовитые мужчины (140 человек). Обнаружены достоверные различия в количественном и качественном составе спермы у бесплодных мужчин по сравнению с группой плодовитых мужчин Астраханского региона. Так, у бесплодных мужчин наблюдалось уменьшение объема спермы, количества активно-подвижных сперматозоидов и их скорости. Кроме того, в группе бесплодных мужчин наблюдалось увеличение вязкости спермы, количества неподвижных сперматозоидов, патологических форм и мертвых сперматозоидов.

Ключевые слова: хронический простатит, сперма, бесплодные мужчины, сперматозоиды.

ANALYSIS OF SPERMOGRAM IN INFERTILE MEN OF ASTRAKHAN REGION

*Department of dermatology and venereology, state budget educational institution of higher professional education «Astrakhan state medical university»,
Russia, 414000, Astrakhan, Bakinskaya str., 121;
tel. (8512) 52-41-43. E-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru*

Sperm parameters have been studied at 280 patients with chronic prostatitis and 50 somatically healthy persons of the Astrakhan region. Among patients with chronic prostatitis allocated to 2 groups of patients: infertile men (140 people) and fertile men (140 people). Significant differences in the quantity and quality of sperm were found in infertile men compared with a group of fertile men of the Astrakhan region. So, in infertile men there was a decrease in sperm volume, number active motile spermatozoon and their speed. In addition, in the group of infertile men there was an increase in the viscosity of sperm, number of immobile spermatozoon, the number of abnormal forms and dead spermatozoon.

Key words: chronic prostatitis, sperm, infertile men, spermatozoon

Состояние репродуктивного здоровья населения продолжает оставаться одной из наиболее острых медико-социальных проблем в нашей стране. При этом недостаточное внимание уделяется мужскому здоровью, в частности, мужскому репродуктивному здоровью. Данные современной научной литературы говорят о широком распространении бесплодия у мужчин как в мире, так и в России [1, 2, 4].

Неблагоприятные демографические показатели в России за последние 10 лет с устойчивым отрицательным коэффициентом естественного прироста населения заставляют специалистов обратиться к анализу факторов, влияющих на рождаемость, среди которых важное место занимает бесплодие [3].

Спермограмма является распространенным лабораторным исследованием состояния репродуктивной системы мужчин [6], однако существует большой межлабораторный разброс в получаемых результатах.

Цель работы – изучить некоторые показатели спермограммы у бесплодных мужчин Астраханского региона в сравнительном аспекте.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых – кандидатов наук за проект «Хронический простатит в развитии мужского бесплодия» (МК-6729.2015.7). Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (заседание РНЭК от 3.10.2014, протокол № 9).

Первично из 940 обследованных мужчин были отобраны 280 пациентов с хроническим простатитом на фоне инфекций, передающихся половым

путем (ИППП). Длительность хронического простатита на фоне ИППП варьировала от 2 до 6 лет. У 23% пациентов причиной простатита явился трихомониаз, в остальных случаях обнаруживалась микст-инфекция: сочетание трихомониаза с хламидиозом (19%), трихомониаза с микоплазмозом (29%), трихомониаза с уреаплазмозом (24%) и трихомониаза с кандидозом (5%).

Все пациенты с хроническим простатитом на фоне ИППП были разбиты на 2 основные группы: 1-я группа – бесплодные мужчины (140 чел.) и 2-я группа – плодовитые мужчины (140 чел.). Группу контроля составили 50 практически здоровых мужчин репродуктивного возраста, проходивших диспансерное поликлиническое обследование.

Комплексное обследование пациентов проводилось на клинической базе кафедр дерматовенерологии и урологии ГБОУ ВПО «Астраханский ГМУ» Минздрава России». На каждого пациента заполнялась индивидуальная план-карта, в которую вносились клинические параметры, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. Было проведено комплексное обследование каждого пациента для выявления ИППП и сопутствующих осложнений со стороны урогенитальной сферы. Полученные данные сопоставлялись с критериями включения/исключения.

Критерием отбора в 1-ю основную группу явилось отсутствие беременности в браке в течение одного года у лиц репродуктивного возраста при регулярной половой жизни без применения контрацептивных средств. Для исключения женского бесплодия проводился анализ амбулаторных карт женщин с изучением социального статуса, анамнеза, гинекологической и соматической патологии. Возрастные различия между мужчинами из бесплодных пар и контрольной группы отсутствовали. При оценке соматического статуса мужчин

обращали внимание на своевременное конституциональное и половое развитие, определение типа телосложения, массо-ростового коэффициента, вторичные половые признаки и наличие гинекомастии. Пациенты с избыточной массой тела и ожирением исключались.

Критериями исключения служили также патологические процессы органов мошонки (варикоцеле, кисты, орхит, эпидимит, двусторонний эпидидимит или эпидидимоорхит, перенесенные травмы яичек, перекрут яичек), аномалии развития мочеиспускательного канала, неврологические заболевания мочевого пузыря, генетические аномалии, эндокринные нарушения, системные заболевания прямой кишки, повышенный уровень антиспермальных антител в эякуляте, хронические интоксикации (хронический алкоголизм и др.), иммунное бесплодие, оперативные вмешательства в анамнезе по поводу крипторхизма, варикоцеле, паховой грыжи, гидроцеле; прием препаратов, влияющих на функцию мочеполовой системы.

Урогенитальный статус включал осмотр и пальпаторное исследование органов мошонки с указанием положения, консистенции и размеров яичек, придатков и семявыносящих протоков. При этом нормальные размеры яичка соответствовали 15 мл и больше и определялись с помощью орхидометра Прадера. Для выявления состояния придаточных половых желез выполняли ректальное пальцевое исследование предстательной железы и семенных пузырьков. Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование яичек, в том числе доплерометрия сосудов семенного канатика для исключения субклинических форм варикоцеле. Оценка эякулята проводилась в соответствии с требованиями ВОЗ (1999).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистической программы «STATISTICA 7.0», «Stat Soft, Inc» [5]. При сравнении групп применяли непараметрический метод с использованием U-критерия Манна-Уитни для двух несвязанных групп. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст плодовитых мужчин составил 38 лет, интерпроцентильные (5; 95) размахи составили 28 и 45 лет, средний возраст бесплодных мужчин – 39 (29 и 45) лет. Различия с группой контроля, где средний возраст составил 38,5 (27; 45) u_{jlf} , были статистически незначимы как у плодовитых, так и у бесплодных мужчин. Таким образом, группы мужчин включенных в исследование, были сопоставимы по возрасту.

Медиана и интерпроцентильные (5; 95) размахи объема спермы у плодовитых мужчин соста-

вили 3,7 (3,05 и 4,35) мл, у бесплодных мужчин – 3,05 (1,9 и 4,65) мл. У группы контроля медиана и интерпроцентильные (5; 95) размахи объема спермы составили 4,05 (3; 3,5) мл. Различия между двумя основными группами, а также с группой контроля были статистически значимы ($p < 0,0001$), при этом у бесплодных мужчин объем спермы был статистически значимо ниже, чем в группах сравнения.

Значение медианы времени разжижения спермы у плодовитых мужчин было статистически значимо ниже ($p = 0,0001$) по сравнению с группой контроля: 13,95 (10,5; 16,7) мин. против 15,05 (13,2; 17,5) мин. соответственно. В группе бесплодных мужчин медиана времени разжижения спермы также была статистически значимо ниже ($p = 0,0428$) относительно группы контроля, составив 14,25 (9,05; 18,75) мин. Различия между группой плодовитых и бесплодных мужчин были статистически незначимы.

Медиана вязкости спермы у мужчин контрольной группы составила 3,5 (1,3; 5) см, у плодовитых мужчин – 3,9 (3,2; 4,8) см, у бесплодных мужчин – 4,3 (2,6; 6,25) см. Различия, выявленные при попарном сравнении обеих групп больных хроническим простатитом с группой контроля и между собой, были статистически значимы ($p < 0,0001$).

Медиана РН спермы у бесплодных составила 7,9 (7,3; 8,45), что было статистически значимо выше, чем в группе плодовитых мужчин (7,6 (7,3; 8,1); $p < 0,0001$) и в группе контроля (7,5 (7,2; 7,8); $p < 0,0001$). Различия между группой контроля и группой плодовитых мужчин были также статистически значимы ($p = 0,0022$).

Значение медианы количества клеток сперматогенеза у группы плодовитых мужчин составило 3 (1,9; 3,7)% против 3,1 (2,4; 3,5)% у группы бесплодных мужчин. Различия между этими двумя группами были статистически незначимы ($p = 0,3179$), но значение медианы количества клеток сперматогенеза в обеих группах было статистически ниже ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля – 3,5 (1,4; 4)%.

Медиана активно-подвижных сперматозоидов в группе контроля составила 69,5 (64; 79)%, что было статистически выше по сравнению с группой плодовитых мужчин и группой бесплодных мужчин ($p = 0,0002$ и $p < 0,0001$ соответственно). При этом у плодовитых мужчин медиана активно-подвижных сперматозоидов статистически значимо ($p < 0,0001$) превысила аналогичный показатель группы бесплодных мужчин: 65,1 (58,25; 78,55)%, против 57,1 (34,25; 77)% соответственно.

Медиана количества неподвижных сперматозоидов в группе контроля составил 24,5 (21; 27,2)%, что статистически значимо ниже по сравнению с бесплодными мужчинами ($p = 0,0039$).

Значение медианы неподвижных сперматозоидов у бесплодных мужчин было статистически значимо выше ($p < 0,0001$) относительно группы плодовитых мужчин: 31,2 (20,6; 51,6)% против 20,3 [15,1; 26] % соответственно.

Скорость сперматозоидов в группе плодовитых мужчин была сопоставима со скоростью сперматозоидов в группе контроля ($p = 0,4955$) и статистически значимо выше ($p < 0,0001$), чем у бесплодных мужчин.

Медиана количества патологических форм сперматозоидов в группе контроля составила 20,7 (10,5; 27,5)%, в группе плодовитых мужчин – 20,4 (13,15; 28,45)%, в группе бесплодных мужчин – 29,8 (13,8; 52,7)%. При этом медиана количества патологических форм сперматозоидов у бесплодных мужчин была статистически выше относительно как группы контроля ($p < 0,0001$), так и группы плодовитых мужчин ($p < 0,0001$). Значение медианы мертвых сперматозоидов у бесплодных мужчин также было статистически значимо выше относительно группы контроля ($p < 0,0001$) и группы плодовитых мужчин ($p < 0,0001$).

Таким образом, по данным основных показателей спермограммы имеются достоверные различия в количественном и качественном составах спермы у бесплодных мужчин по сравнению с группой плодовитых мужчин Астраханского региона. Так, у бесплодных мужчин наблюдалось уменьшение объема спермы, сопровождавшееся увеличением вязкости и pH спермы. Также в груп-

пе бесплодных мужчин наблюдались уменьшение количества активно-подвижных сперматозоидов, увеличение количества неподвижных сперматозоидов, количества патологических форм и мертвых сперматозоидов, уменьшение скорости сперматозоидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агасаров Л. Г., Гурцкая Р. А. Традиционная медицина в улучшении качества мужского здоровья // Традиционная медицина. – 2009. – Т. 17. № 2. – С. 24–25.
2. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы / Под ред. Э. О. Нишлага, Г. М. Бере. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – 554 с.
3. Аполухин О. И., Сивков А. В., Бешпиев Д. А., Солнцева Т. В., Комарова В. А. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – № 1. – С. 4–11.
4. Артифексова А. А. Патогенетические аспекты мужской субфертильности как причины репродуктивных потерь // Проблемы репродукции. – 1999. – № 6. – С. 37–41.
5. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
6. Ткачев А. В., Ильяхин Ю. А. Качество эякулята при хроническом простатите // Материалы X Российского съезда урологов, Москва, 1–3 октября 2002 г. – М.: Информполиграф, 2002. – С. 301–302.

Поступила 03.04.2015.

Н. К. СЛОХОВА, И. Н. ТОТРОВ

ПАТОЛОГИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Кафедра внутренних болезней № 1 государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации РСО – Алания, Россия, 362019, г. Владикавказ ул. Пушкинская, 40; тел. 89188253652. E-mail: naidaslohova@mail.ru

В данной статье представлены результаты изучения костной ткани у больных с заболеваниями ЖКТ. Проведенное остеоденситометрическое исследование выявило высокую распространенность снижения МПКТ в различных зонах скелета у данных больных. Остеопороз и остеопения в группе больных встречались чаще, чем в контрольной группе. Также отмечено достоверное снижение содержания витамина D в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой. Выявлены некоторые факторы развития остеопенического синдрома у больных с заболеваниями ЖКТ.

Ключевые слова: витамин D, заболевания ЖКТ, остеопороз, остеопения, МПКТ.

Н. К. SLOHOVA, I. N. TOTROV

PATHOLOGY OF BONE TISSUE IN DISEASES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

This article presents the results of the study of bone tissue in patients with gastrointestinal diseases. Conducted osteodensimetric study revealed a high prevalence of lower BMD in different areas of the skeleton of these patients. Osteoporosis and osteopenia in patients met more frequently than in the control group. Also showed a significant decrease in the content of vitamin D in blood serum, in comparison with the control group. Identified some factors in the development of osteopenic syndrome in patients with gastrointestinal diseases.

Key words: vitamin D, digestive diseases, osteoporosis, osteopenia BMD.

В настоящее время всё большее распространение приобретают вторичный остеопороз, который может развиваться в любом возрасте как у мужчин, так и у женщин, является осложнением различных заболеваний (эндокринных, гастроэнтерологических, гематологических, ревматологических), и ятрогенный остеопороз [1, 2, 8].

Хронические заболевания ЖКТ могут провоцировать уменьшение всасывания кальция, возникновение дисрегуляторных изменений кальциевого обмена и, как следствие, изменение минеральной плотности костной ткани (остеопения, остеопороз) [4, 5, 6, 7, 8].

Цель исследования – изучить состояние костной ткани у больных с заболеваниями ЖКТ.

Материалы и методы

В обследование включено 100 больных с заболеваниями ЖКТ: 54 больных хроническим гастритом, 7 больных язвенной болезнью желудка и 39 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (средний возраст $57,91 \pm 1,43$), находившихся на лечении в терапевтическом отделении клинической больницы СОГМА в связи с обострением заболевания. Контрольную группу (КГ) составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с обследованными больными.

Обследование больных включало: сбор жалоб, анамнеза, объективных данных, клинических и биохимических анализов крови и мочи, эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с биопсией и определением *Helicobacter pylori*, ультразвукового исследования брюшной полости.

В исследование не включали больных с осложненным течением язвенной болезни, новообразованиями, сердечной недостаточностью II и III стадий, легочной недостаточностью II и более степени, хронической почечной недостаточностью, заболеваниями щитовидной железы, заболеваниями соединительной ткани, страдающих сахарным диабетом 1-ю и 2-ю типов.

Диагнозы «хронический гастрит» и «язвенная болезнь» устанавливались с учетом клинических, лабораторных и инструментальных мето-

дов исследования в соответствии с Хьюстонской классификацией хронического гастрита (1996) и классификацией язвенной болезни (П. Я. Григорьев, 1986).

Кровь для исследования у всех обследованных больных и у лиц контрольной группы брали в одно и то же время утром натощак, 8.30–9.00, до лечения.

Помимо общеклинических методов обследования у всех больных и у лиц контрольной группы определялся уровень витамина D в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием набора «25-Hydroxy Vitamin D EIA» фирмы «IDS» (Великобритания) на аппарате «Alisei». Уровень общего кальция в сыворотке крови определялся на биохимическом анализаторе «Furuno CA-400». Изучение МПКТ у всех обследованных было проведено с помощью двухэнергетической абсорбциометрии на аппарате «GeLunar», США. Для оценки состояния костной ткани использовали Т-критерий в поясничном отделе позвоночника (L1-L4) и проксимальном отделе бедренной кости. Согласно рекомендациям ВОЗ: $T < -2,5 \text{ SD}$ – остеопороз; $-2,5 < T < -1,0 \text{ SD}$ – остеопения; $T > -1,0 \text{ SD}$ – норма. Оценивался также показатель BMD – проекционная минеральная костная плотность – Bone Mineral Density ($\text{BMD} = \text{BMC} / \text{Area}$, г/см²) в поясничном отделе позвоночника.

Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью программ «Microsoft Office Excel 2007» и «SPSS 13.0 for Windows». С помощью стандартных методов вариационной статистики медико-биологического профиля рассчитывали следующие величины и критерии: среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m). Для оценки статистической значимости различий средних в случае двух выборок использован t-критерий (критерий Стьюдента). Различия считались достоверными при оценке при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного остеоденситометрического обследования показали высокую

Состояние костной ткани в зависимости от диагноза (Т-критерий, BMD) (M±m)

	Т-критерий (SD)		BMD	
	L1-L4	Проксимальный отдел бедренной кости (Total Hip)	L1-L4	Проксимальный отдел бедренной кости (Total Hip)
Больные с заболеваниями ЖКТ (n=100)	-1,43±0,19 p<0,001	-1,60±0,13 p<0,001	1,02±0,02 p<0,001	0,74±0,02 p<0,001 p ₁ <0,001
Больные хроническим гастритом (n=54)	-1,35±0,23 p<0,001	-1,47±0,13 p<0,001	1,01±0,04 p<0,01	0,76±0,02 p<0,001
Больные хроническим атрофическим гастритом (n=20)	-1,21±0,58 p<0,01	-1,49±0,32 p<0,001	1,03±0,07 p<0,001	0,79±0,07 p<0,01
Больные хроническим эрозивным гастритом (n=34)	-1,39±0,25 p<0,01	-1,46±0,15 p<0,001	0,99±0,03 p<0,001	0,76±0,02 p<0,001
Больные язвенной болезнью (n=46)	-1,56±0,33 p<0,001	-1,78±0,32 p<0,001	1,03±0,03 p<0,01	0,69±0,03 p<0,001
Больные язвенной болезнью желудка (n=7)	-0,75±0,22 p<0,05	-1,75±0,16 p<0,001	1,17±0,03 p<0,05	0,70±0,02 p<0,001
Больные язвенной болезнью 12ПК (n=39)	-1,55±0,14 p<0,001 p ₁ <0,01	-1,95±0,17 p<0,001	1,01±0,02 p<0,001 p ₁ <0,001	0,72±0,02 p<0,001
Контрольная группа (n=30)	-0,12±0,02	0,22±0,09	1,19±0,03	1,01±0,07

Примечание: p – достоверность показателей по сравнению с показателями контрольной группы; p₁ – достоверность различий показателей в группах больных.

распространенность нарушений МПКТ среди больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Так, при хроническом гастрите остеопения встречалась у 37% больных в L1-L4 (КГ – 23%) и у 54% больных в проксимальном отделе бедренной кости (КГ – 13%). Остеопороз встречался у 22% больных в L1-L4 и у 20% больных в проксимальном отделе бедренной кости, в КГ таких изменений МПКТ не обнаружено.

При язвенной болезни остеопения была выявлена у 50% больных в L1-L4 (КГ – 23%) и у 59% в проксимальном отделе бедренной кости (КГ – 13%), остеопороз же был диагностирован у 24% больных в L1-L4 и у 24% – в проксимальном отделе бедренной кости. В КГ данных об остеопорозе не выявлено.

Изучение МПКТ в группе больных выявило достоверное снижение Т-критерия в L1-L4 (p<0,001) и в проксимальном отделе бедренной кости (p<0,001) в сравнении с лицами контрольной группы. Значения BMD также были достоверно ниже у больных с заболеваниями ЖКТ по сравнению с лицами КГ в обеих исследуемых областях: в L1-L4 (p<0,001) и в проксимальном отделе бедренной кости (p<0,001). Показатели МПКТ проксимального отдела бедренной кости были достоверно ниже (p₁<0,001), чем в L1-L4, что дает нам возможность предположить, что проксимальный

отдел бедренной кости является наиболее уязвимой зоной в плане риска развития переломов у данной группы больных (таблица).

Дифференцированный анализ состояния костной ткани у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью показал достоверное снижение Т-критерия как в L1-L4 (p<0,001), так и в проксимальном отделе бедренной кости (p<0,001) в сравнении с контрольной группой.

То же самое получено и при обработке данных показателя BMD. Получены достоверно низкие показатели BMD в L1-L4 (p<0,001) и в проксимальном отделе бедренной кости (p<0,001) в сравнении с КГ. Как в группе больных хроническим гастритом, так и в группе больных язвенной болезнью отмечалось достоверное снижение МПКТ проксимального отдела бедренной кости (p₁<0,001) в сравнении с L1-L4, что является доказательством более выраженных изменений костной ткани в проксимальном отделе бедренной кости (таблица).

В зависимости от состояния слизистой оболочки желудка все больные с хроническим гастритом были разделены на две категории: атрофические и эрозивные. Анализ полученных данных показал достоверное снижение МПКТ по Т-критерию как у больных хроническим атрофическим гастритом в L1-L4 (p<0,01) и в прок-

симальном отделе бедренной кости ($p < 0,001$), так и у лиц с хроническим эрозивным гастритом в L1-L4 ($p < 0,01$) и в проксимальном отделе бедренной кости ($p < 0,001$) в сравнении с показателями КГ.

Изучение МПКТ выявило достоверное снижение Т-критерия как у больных с язвенной болезнью желудка в L1-L4 ($p < 0,05$) и в шейке бедра ($p < 0,001$), так и у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в L1-L4 ($p < 0,001$) и в проксимальном отделе бедренной кости ($p < 0,001$) в сравнении с КГ. При сравнении МПКТ больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки выявлено достоверное снижение как в L1-L4 ($p < 0,01$), так и в проксимальном отделе бедренной кости ($p < 0,01$) в сравнении с показателями области больных язвенной болезнью желудка.

Значения BMD также были достоверно ниже у больных язвенной болезнью желудка в L1-L4 ($p < 0,05$) и в проксимальном отделе бедренной кости ($p < 0,01$), а также у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в обеих исследуемых областях: в L1-L4 ($p < 0,001$) и в проксимальном отделе бедренной кости ($p < 0,001$) – по сравнению с лицами КГ.

Полученные результаты отражают влияние состояния слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки на минеральную плотность кости.

В проведенном исследовании показатели содержания кальция в сыворотке крови больных с заболеваниями ЖКТ ($2,32 \pm 0,03$ ммоль/л) достоверно не различались с данными КГ ($2,39 \pm 0,03$ ммоль/л).

Изучение одного из регуляторов кальциевого обмена – активного метаболита витамина D ($25(\text{OH})\text{D}_3$) в сыворотке крови больных с заболеваниями ЖКТ показало достоверное его снижение $25,61 \pm 3,13$ ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой ($57,08 \pm 2,37$).

Как у больных хроническим гастритом ($25,76 \pm 3,36$), так и у больных язвенной болезнью ($27,42 \pm 6,72$) получены достоверно низкие значения ($p < 0,001$) витамина D в сравнении с контрольной группой. Исследование указывает на дефицит витамина D у данной группы больных, который может быть одним из факторов снижения МПКТ.

У основной массы больных с помощью ЭГДС был установлен хронический дуоденит. Известно, что усвоение витамина D в физиологических условиях происходит в двенадцатиперстной и тощей кишке [3]. По-видимому, обнаруженные изменения состояния слизистой оболочки тонкого кишечника способствуют развитию синдрома мальабсорбции, что является одной из причин дефицита витамина D.

Таким образом, у больных с хроническим гастритом, язвенной болезнью снижение МПКТ происходит при нарушении кальциевого обмена, поддержание уровня которого в крови осуществляется за счет резорбтивных процессов кости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева Е. А. Остеопороз в клинической практике: от своевременного диагноза к рациональной терапии // *Consilium medicum*. – 2009. – Т. 11. № 2. – С. 88–94.
2. Верткин Л. А., Наумов А. В., Моргунов Л. Ю., Горулева Е. И., Журавлева О. С. Остеопороз в практике семейного врача: что мы умеем? // *Справочник поликлинического врача*. – 2006. – Т. 4. № 3.
3. Коррекция недостаточности витамина D / И. Н. Захарова, С. В. Васильева, Ю. А. Дмитриева и др. // *Эффективная фармакотерапия*. – 2014. – № 3. – С. 38–45.
4. Новикова В. П., Гузеева О. В., Кузьмина Д. А. Хронический гастрит и патология костной ткани у детей // *Врач-аспирант*. – 2011. – № 4. 1. – С. 248–254.
5. Турбина М. В., Белоусова Е. А. Нарушение минеральной плотности костной ткани и дефицит витамина D при воспалительных заболеваниях кишечника // *Фарматека*. – 2012. – № 20.
6. Хаустова Г. Г., Банина Т. В., Мухина Ю. Г., Щеплягина Л. С. Дефицит кальция и витамина D при хронических заболеваниях желудка и тонкой кишки // *Доктор. ру: электронный журнал*. – 2008. – № 1. – С. 14–18.
7. Thomson A. B. R., Siminoski K., Fried M., Saenz R., Cohen H., Elewaut A., Thomsen O., Krabshuis J. Остеопороз и заболевания желудочно-кишечного тракта: Руководство всемирной гастроэнтерологической организации (OMGE) // *Фарматека*. – 2007. – № 6. – С. 67–71.
8. Sydney Lou Bonnik. Bone Densitometry in clinical Practice // *Human. press*, 2004. – P. 411.

Поступила 05.12.2014

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДВУХ МОДЕЛЕЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КАРДИОПАТИЧЕСКОГО АМИЛОИДОЗА

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Северо-Осетинская государственная медицинская академия»
министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40;
тел. +79188202423. E-mail: patanatom.skmmc@mail.ru

Для изучения в эксперименте системного кардиопатического амилоидоза авторами впервые были получены модели у старых крыс, что позволяет изучать этиологию и патогенез данной патологии, а также разрабатывать методы профилактики и лечения.

Проведенный сравнительный анализ функционально-морфологических изменений позволил сделать выводы о том, что для дальнейшего изучения кардиопатического амилоидоза целесообразнее применять методику с добавлением гомогената миокарда крыс, так как в этом случае альтеративные изменения в сердце носят наиболее выраженный характер при минимальных изменениях в других органах и тканях.

Ключевые слова: экспериментальный амилоидоз, моделирование.

N. V. SOKOLOVSKY, V. B. BRIN, K. M. KOZYREV

COMPARES THE TWO MODELS OF EXPERIMENTAL CARDIOPATIC AMYLOIDOSIS

SEI of HPE «North-Ossetian state medical academy» Federal agency of health care,
Russia, 362019, Vladikavkaz, Pushkinskaya street, 40;
tel: +79188202423. E-mail: patanatom.skmmc@mail.ru

To study the experimental system cardiopatic amyloidosis authors were first obtained by the model in aged rats that allows us to study the etiology and pathogenesis of this disease, and to develop methods of prevention and treatment. Comparative analysis of functional and morphological changes led to the conclusion that in order to further study cardiopatic amyloidosis is advisable to apply a technique with the addition of homogenate of rat myocardium, as in this case, alterative changes in the heart are most pronounced, with minimal changes in other organs and tissues.

Key words: experimental amyloidosis, modeling.

Амилоидоз – стромально–сосудистый диспротеиноз, относящийся к группе общепатологических процессов с системной и органной полипатией, характеризующийся отложением в межклеточном веществе особого труднорастворимого фибриллярного белка – амилоида [3].

На сегодняшний день в литературе описано около 28 белков, которые могут трансформироваться клетками ретикулоэндотелиальной системы в β -фибриллярную структуру, после чего, связываясь с белками плазмы (Р-компонентом), они формируют частицы амилоида [5, 6].

Согласно мутационной теории, мутировавшие клетки ретикуло-эндотелиальной системы (амилоидобласты) не распознаются иммунокомпетентной системой и не элиминируются, так как амилоидные фибриллы представляются чрезвычайно слабыми антигенами. Возникает иммунологическая толерантность к фибриллярному белку амилоида, что является причиной безудержного

прогрессирования амилоидоза как общепатологического процесса [4, 7].

Сердце является доминирующим органом-мишенью, особенно при сенильном системном типе амилоидоза (SSA). Зачастую развившаяся сенильная амилоидная кардиопатия протекает бессимптомно или скрывается под маской других патологических состояний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС) или гипертрофическая кардиомиопатия [1].

Отсутствие патогномичной симптоматики, приводящей к затруднению ранней диагностики амилоидоза, а также далеко еще не решенные вопросы его профилактики и лечения ставят задачу изучения амилоидоза в ряд приоритетных. При этом в изучении амилоидоза важную роль играет его экспериментальное моделирование у животных, позволяющее выявлять новые звенья патогенеза, морфологические особенности развития данного процесса в различных органах и тканях, а также разрабатывать методики профи-

лактики и лечения столь тяжелого, а зачастую и фатального заболевания.

В описанных ранее методах моделирования амилоидоза использовались золотистые сирийские хомяки и белые мыши, на которых хотя и была получена модель амилоидоза, однако для достижения результата требовалось длительное и многократное введение амилоидогена [2, 5], в связи с чем исследование гемодинамики, в частности, представляло сложность из-за малого калибра центральных кровеносных сосудов. Считалось, что моделирование экспериментального амилоидоза на крысах затруднительно, поэтому выбор старых особей был не случаен, т. к. именно на фоне сенильной брадитрофии и снижения иммунитета была более обоснованной возможность получения модели системного кардиопатического амилоидоза.

Наиболее часто с целью моделирования амилоидоза применялись методики, включающие в себя многократное введение амилоидогена животным на протяжении длительного времени, что сопровождалось определенными трудностями и большими финансовыми затратами.

Цель исследования – создание и изучение новых моделей кардиопатического типа системного амилоидоза у крыс.

Материалы и методы

Эксперименты были поставлены в 3 сериях опытов:

интактные животные – 20 старых крыс-самцов линии Вистар.

Первая модель – 20 старых крыс-самцов линии Вистар.

Вторая модель – 20 старых крыс-самцов линии Вистар.

Нами разработаны два новых способа моделирования амилоидоза, выгодно отличающихся от ранее созданных тем, что для развития кардиопатического системного амилоидоза достаточно однократного введения амилоидогена.

Первый способ заключался в однократном введении равнодолевой смеси нативного яичного альбумина и полного адьюванта Фрейнда из расчета по 0,2 мл в 5 точек инъекций: внутрибрюшинно, в паховые и подмышечные области подкожно слева и справа.

Принимая во внимание аутоиммунные механизмы развития амилоидоза, осуществили попытку получения модели кардиопатического типа амилоидоза с более выраженной тропностью к тканям сердца. Для этого к сочетанию амилоидогена в виде нативного яичного альбумина и потенцирующего его действие адьюванта Фрейнда был добавлен гомогенизированный миокард крыс.

Данный метод осуществлялся путём введения старым крысам самцам смеси, состоящей

из 40%-ного нативного яичного альбумина, 40%-ного полного адьюванта Фрейнда и 20%-ного гомогенизированного миокарда крыс. Смесь вводилась аналогично предыдущему способу по 0,2 мл однократно в 5 точек инъекции: в паховые и подмышечные области слева и справа, а также внутрибрюшинно.

Под тиопенталовым наркозом в дозе 20 мг/100 г массы тела во всех группах животных исследовались среднее артериальное давление (САД), сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ), удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС) и частота сердечных сокращений (ЧСС).

Методики определения системной гемодинамики.

Измерение среднего артериального давления (САД) производилось инвазивно при помощи электроманометра ДДА через вводимый в правую бедренную артерию пластиковый катетер, заполненный 10%-ным раствором гепарина. Регистрация данных проводилась на мониторе MX-04 с распечаткой данных на принтере «Epson LX-1050+».

Измерение минутного объема крови (МОК) производилось методом термодилюции с регистрацией кривых терморазведения на самописце ЭПП-09.

Сердечный индекс (СИ) рассчитывался по формуле $СИ = MO / ST$, где: МО — минутный объем сердца, л; ST — поверхность тела, м².

Ударный индекс (УИ) рассчитывался по формуле: ударный объем сердца = минутный объем сердца / частота сердечных сокращений.

Удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС) рассчитывалось по формуле: $УПСС = САД / СИ$, где САД – среднее артериальное давление; СИ – сердечный индекс.

Гемодинамические исследования проводились через 60 дней после введения амилоидогена, после чего животные забивались под тиопенталом натрия и ткани органов подвергались гистологическому исследованию.

Методики патогистологического исследования.

Для гистологических исследований производилось фиксирование тканей в 10%-ном нейтральном формалине. Далее производилась заливка в парафин, после чего на санном микротоме готовились срезы толщиной 5–6 микрон. Окрашивание микропрепаратов производилось гематоксилином и эозином, а для идентификации амилоида – конго-красным. Срезы изучались в световом микроскопе «Leica DM500» под увеличением $\times 400$, $\times 600$ с применением методики поляризованной микроскопии.

Все исследования с использованием экспериментальных животных выполнялись с соблю-

Показатели гемодинамики крыс в ходе экспериментов

№	Группа	Показатель	САД	Сердечный индекс	Ударный индекс	УПСС	ЧСС
1	Интактная	$M \pm m$	109,9±1,6	44,65±0,73	0,116±0,001	1,954±0,04	385±5,42
2	Модель- яичный альбумин + адъювант Фрейнда	$M \pm m$	109,1±1,46	36,8±1,36	0,099±0,005	2,398±0,11	376,9±11,03
		p	>0,1	<0,02	<0,02	<0,01	>0,1
3	Модель- яичный альбумин + адъювант Фрейнда + гомогенат миокарда крыс	$M \pm m$	107,3±2,07	34,9±1,12	0,09±0,004	2,4±0,08	384,1±9,72
		p	>0,1	<0,001	<0,001	<0,001	>0,1

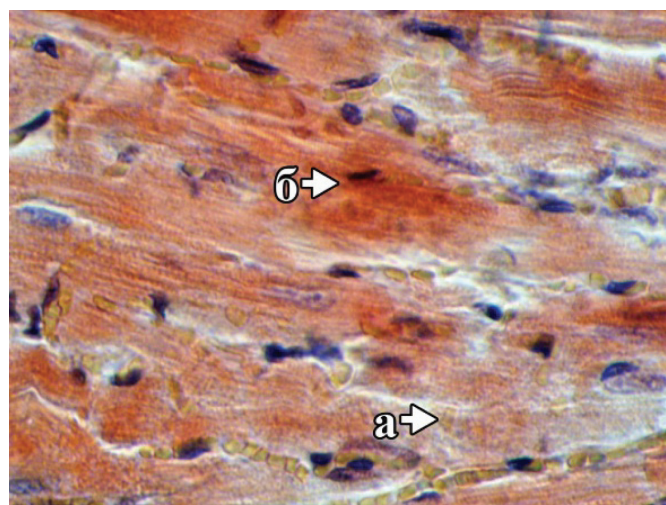


Рис. 1. Миокард при модели экспериментальной амилоидной кардиопатии, вызванной однократным введением нативного яичного альбумина и полного адъюванта Фрейнда. Дистрофия, исчезновение поперечной исчерченности, набухание, гомогенизация отдельных групп кардиомиоцитов с очаговой конгофилией (а), фрагментация и распад отдельных кардиомиоцитов (б). Окраска конго-красным. Увеличение X600

дением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием экспериментальных животных» (1985) и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (Приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 267).

Результаты и их обсуждение

При исследовании показателей гемодинамики через 60 дней после введения амилоидогена у животных с моделями амилоидной кардиопатии были выявлены следующие особенности.

Установлено достоверное снижение значений сердечного индекса относительно интактной группы, причем в группе с добавлением гомогената миокарда крыс снижение показателей носило более выраженный характер (таблица).

Статистически значимо снижался ударный индекс в обеих группах с экспериментальными

моделями амилоидной кардиопатии относительно интактной группы. При этом в группе животных, получавших яичный альбумин в сочетании с адъювантом Фрейнда и гомогенатом миокарда, степень редукции исследуемого показателя была более интенсивная.

Повышение уровня удельного периферического сосудистого сопротивления также было статистически достоверным, причем показатели в группах с моделями амилоидоза возрастали приблизительно одинаково относительно интактных животных.

Показатели среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений во всех группах практически не изменялись.

Гистологически у группы животных с первой моделью экспериментальной амилоидной кардиопатии в миокарде (рис. 1) выявлялись белковая и жировая дистрофии, исчезновение поперечной исчерченности, набухание, гомогенизация отдельных групп кардиомиоцитов, фрагментация и распад отдельных кардиомиоцитов, очаговая

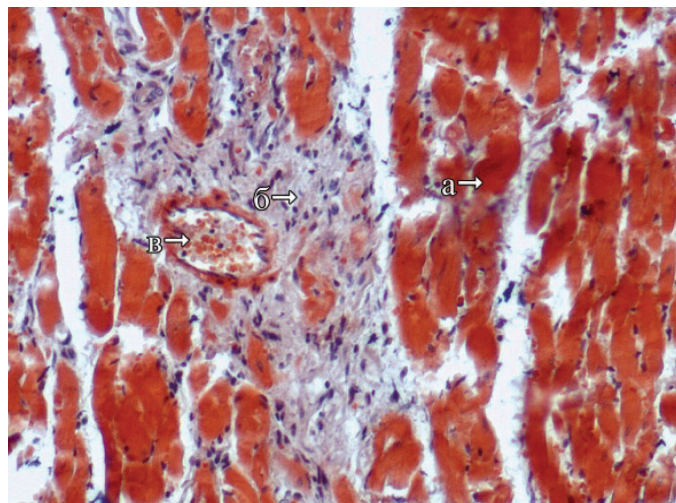


Рис. 2. Миокард при модели экспериментальной амилоидной кардиопатии, вызванной однократным введением смеси нативного яичного альбумина, полного адьюванта Фрейнда и гомогената миокарда крыс. Отмечались исчезновение поперечной исчерченности и гомогенизация кардиомиоцитов с признаками выраженной конгофилии (а). Участки дегенеративно измененных соединительно-тканых и сосудистых элементов (б). Выраженная застойная гиперемия (в). Окраска конго-красным (X 400)

конгофилия. Местами отмечались очаги фибриноидного некроза и дегенеративные изменения стромально-сосудистых структур. Обнаруживались признаки мукоидного и фибриноидного набухания, очаговое разрыхление и гомогенизация волокнистых элементов интерстиция миокарда.

У старых крыс с моделью экспериментальной амилоидной кардиопатии, вызванной однократным введением смеси нативного яичного альбумина, полного адьюванта Фрейнда и гомогената миокарда крыс, в миокарде (рис. 2) выявлялись альтеративные изменения в виде липопротеидной дезинтеграции органоспецифических структур, нивелирования характерной поперечной исчерченности, крупноочаговой гомогенизации кардиомиоцитов с признаками выраженной конгофилии. Визуализировались участки дегенеративно измененных соединительно-тканых и сосудистых элементов, которые перемежались со свежими очагами мукоидной и фибриноидной альтерации, разрыхлением и гомогенизацией волокнистых структур миокарда. Циркуляторные изменения сосудов микроциркуляторного русла были представлены выраженной застойной гиперемией, плазматическим пропитыванием, значительным периваскулярным отеком терминальных фрагментов микрососудистой сети. В отличие от модели без применения гомогената миокарда крыс в участках каскада альтеративных изменений отмечались признаки слабой активации иммунокомпетентных клеточных элементов. В целом патогистологические признаки кардиопатии были выражены в большей степени при второй модели амилоидоза.

Выводы

1. Уменьшение показателей сердечного и ударного индексов у животных с моделями ами-

лоидной кардиопатии относительно интактной группы свидетельствует о снижении насосной функции сердца, при этом среднее артериальное давление практически не меняется, что обусловлено одновременным повышением удельного периферического сосудистого сопротивления, видимо, за счёт снижения эластичности сосудов, поражённых амилоидозом.

2. Более выраженные изменения гемодинамических показателей у животных в группе с моделью амилоидной кардиопатии, получавшей нативный яичный альбумин в сочетании с адьювантом Фрейнда и добавлением гомогенизированного миокарда, относительно интактной группы и модели, получавшей нативный яичный альбумин в сочетании с адьювантом Фрейнда, свидетельствуют о более глубоких альтеративных и дегенеративных изменениях в миокарде крыс, по-видимому, за счёт формирования аутоиммунного звена в патогенезе кардиопатии.

3. Учитывая полученные данные гистологического анализа, можно сделать вывод, что для изучения амилоидной кардиопатии целесообразнее применять способ её моделирования с применением нативного яичного альбумина и полного адьюванта Фрейнда в сочетании с гомогенатом миокарда крыс, так как в данном случае отмечаются более выраженные изменения в сердце.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барсуков А., Шустов С., Шкодин И. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия и амилоидоз сердца: трудности дифференциальной диагностики // Врач. – 2005. – № 10. – С. 42–46.
2. Беликова А. Т., Брин В. Б., Козырев К. М. Новая модель экспериментального амилоидоза // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 2 (125). – С. 12–15.

3. Волошинова Е. В., Григорьева Е. В., Сажнова С. И., Ребров А. П. Клинические варианты системного амилоидоза с поражением миокарда и трудности его диагностики // Клиническая нефрология. – 2010. – № 3. – С. 72–75.

4. Жданова Е. А., Рамеев В. В., Моисеев С. В., Козловская Л. В., Сафарова А. Ф. Амилоидоз сердца: клиника, лечение, прогноз // Фарматека. – 2012. – № 9 (242). – С. 10–16.

5. Закс Т. В., Брин В. Б., Беликова А. Т., Козырев К. М. Патогистологическая характеристика экспериментального амилоидоза у золотистых сирийских хомяков. Влияние мелаксена. // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX. № 3. – С. 151–154.

6. Кисиева З. А., Закс Т. В., Козырев К. М. Патоморфологическая характеристика новой модели экспериментального амилоидоза нефропатического типа у золотистых сирийских хомяков. // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20. – № 1. – С. 109–113.

7. Козырев К. М., Салбиев К. Д., Березов Т. Т. Морфобиохимические аспекты старческого амилоидоза. – Владикавказ: Проект-Пресс, – 2006. – 232с.

8. Митрофанова Л. Б., Кудайбергенова А. Г., Антонова И. В. Фибрилляция предсердий, амилоидоз, миокардит и вирусная инфекция // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15. № 2. – С. 203–208.

Поступила 02.04.2015

**И. Б. УВАРОВ^{1,2}, М. В. КАЗАНЦЕВА¹, С. Н. ПОТЕМИН^{1,2},
И. Н. ВАСИЛЕНКО¹, В.Б. КАУШАНСКИЙ¹**

РАДИКАЛЬНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ФОТОННОЙ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМОЙ ПРИ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ 68 СЛУЧАЕВ

¹ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1»
Министерства здравоохранения Краснодарского края,
Россия, 350040, г. Краснодар, ул. Димитрова, 146;
тел/факс +7 (861) 233-68-18. E-mail: kkod@kkod.ru;

²кафедра хирургии №2 ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Кубанский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. +7 (861) 252-14-60. E-mail: amm555@mail.ru

В работе дана оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения, включающего радикальную операцию и ИОЛТ, у пациентов с первичным (ПРПК) и рецидивным раком прямой кишки (РРПК).

В группу вошли 68 пациентов: мужчин – 41, женщин – 27. Средний возраст – 64,7 года. РПК II стадии имелся у 50; III стадии – у 18 пациентов (исходная стадия); РРПК – у 9 пациентов. ИОЛТ проводилось непосредственно после удаления опухоли. Использовалась фотонная радиохирургическая система Intrabeam®PRS. Время наблюдения составило в среднем 9,6 (0,9–19,9) месяца.

Доза составила в среднем 14,8 Гр, на глубине 1 см – 5,07 Гр, время сеанса – 31,9 мин. Течение послеоперационного периода не имело специфических осложнений. Средняя длительность послеоперационного периода в стационаре – 17,7 дней. Общая 1-годичная выживаемость – 90,1% (стандартная ошибка [S.E.] 6,3) Показатель локального контроля – 89,5% (S.E. 7,1). Выживаемость без отдаленных метастазов составила 88,6% (S.E. 6,5).

Использование фотонной радиохирургической системы является безопасной технологией проведения ИОЛТ при ПРПК и РРПК, не приводящей к критическому увеличению длительности операции и не имеющей специфических осложнений.

Ключевые слова: колоректальный рак, интраоперационная лучевая терапия, местный рецидив.

I. B. UVAROV^{1,2}, M. V. KAZANTSEVA¹, S. N. POTEMIN^{1,2}, I. N. VASILENKO¹

**RADICAL SURGERY AND INTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY WITH THE PHOTON RADIOSURGERY
SYSTEM IN RECTAL CANCER: RETROSPECTIVE REVIEW OF 68 PATIENTS**

¹State budget institution «Clinical cancer dispensary № 1» of the Ministry of health care of the Krasnodar region,
Russia, 350040, Krasnodar, Dimitrov str., 146, tel.: +7 (861) 233-68-18. E-mail: kkod@kkod.ru;

The purpose of this study was to analyze the short-term and 1-year long-term results of the treatment including radical surgery and intraoperative radiotherapy (IORT) in patients with primary (PRC) and recurrent rectal cancer (RRC).

We retrospectively reviewed 68 patients (pts.) treated with the Intrabeam Photon Radiosurgery System (PRS) following definitive resection of a locally advanced PRC or RRC. Gender distribution was 41 male and 27 female aged from 33 to 82 years (median 64.5). Stage II primary rectal cancer (PRC) was in 50 pts., stage III in 18 pts. RRC was found in 9 pts median follow-up after IORT was 9,6 months. Overall survival and disease free survival rate calculated using Kaplan-Meier analysis.

A dose of 5.07Gy was prescribed to a depth of 1 cm (surface dose range was 9.4–17.0, median: 14.8 Gy). Median duration of IORT was 31.9 minutes (range: 15–36). Spheric applicators of 5 cm in diameter used in 40 cases and 4.5 cm – in 5 pts. No intraoperative or postoperative complications were attributed to IORT. Median discharge time after surgery was 17.7 days (range: 9–25). The 1-year overall survival rate was 90,1% (S.E.=4,9). The 1-year local recurrence free survival rate was 89,5% (S.E.=7,1). The 1-year distant metastasis free survival was 88,6% (S.E.=6,5). No cases of hydronephrosis or ureter fibrosis after IORT were documented.

Fist experience suggests that Intrabeam PRS appears to be a safe technique for delivering IORT in rectal cancer patients. IORT with PRS marginally increased operative time, and did not appear to prolong hospitalization.

Key words: colorectal cancer, intraoperative radiation therapy, local disease recurrence.

Введение

Радикальное хирургическое удаление опухоли остается краеугольным камнем лечения колоректального рака (КРР). Вместе с тем на настоящем этапе очевидно, что местно-распространенные его формы требуют мультимодального подхода, включающего современные достижения лекарственной и лучевой терапии [1, 2]. Одним из компонентов комбинированного лечения рака прямой кишки (РПК) является интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ), которая может быть определена как прямое подведение ионизирующего излучения на ложе опухоли во время оперативного вмешательства [7]. Такой подход обеспечивает точную доставку однократной крупной фракции излучения (обычно 10–20 Гр) непосредственно к анатомической зоне высокого риска рецидивирования, одновременно позволяя вывести за пределы поля облучения либо экранировать радиочувствительные структуры. Последние десятилетия ознаменовались разработкой компактных и мобильных устройств для проведения ИОЛТ, оснащенных самостоятельной радиационной защитой, что значительно упростило проведение процедуры и сделало ее более доступной в клинической практике [17]. Одним из таких устройств является радиохирургическая система Intrabeam PRS (Carl Zeiss), генерирующая вторичное низкоэнергетическое (30–50 кВ) рентгеновское излучение. Результаты использования данной системы хорошо изучены при раке молочной железы [14], однако применение ее в других областях онкологии, в частности при КРР, практически не освещено в литературе. В связи с этим представляет интерес оценка результатов применения фотонной радиохирургической сис-

темы Intrabeam в программе мультимодального лечения при первичном местно-распространенном и рецидивном РПК.

Цель – оценка непосредственных и 1-годичных отдаленных результатов лечения, включающего радикальную операцию и ИОЛТ, у пациентов с первичным (ПРПК) и рецидивным раком прямой кишки (РРПК).

Материалы и методы

В анализируемую группу вошли 68 пациентов: мужчин – 41, женщин – 27, получивших лечение в Клиническом онкологическом диспансере № 1 г. Краснодара, включающее радикальную операцию и ИОЛТ в период 2012–2014 г (табл. 1). Средний возраст составлял 64,7 года (мин. 33; макс. 82; медиана – 67 лет). Индекс массы тела от 19,5 до 44,3 (медиана 28,1).

Большинство пациентов имели диагноз РПК II стадии (50) и III стадии (18 пациентов). РРПК имел место у 9 пациентов. Статус рецидивной опухоли по Wanebo: Tr3 – 6, Tr4 – 2, Tr5 – 1. Хирургическое вмешательство выполнялось по онкологическим стандартам: при ПРПК – передняя резекция прямой кишки (ПК) с тотальной мезоректумэктомией – (39), брюшно-промежностная экстирпация ПК (16), брюшно-анальная резекция ПК (4). При РРПК выполнялось удаление рецидивной опухоли внутрибрюшным или комбинированным (брюшно-промежностным, брюшно-анальным) доступом, в 3 случаях с резекцией соседних органов. Для ИОЛТ использовали фотонную радиохирургическую систему Intrabeam®PRS («Carl Zeiss», Oberkochen, Германия). ИОЛТ проводилось непосредственно после удаления опухоли. Излучающее устройство этой системы генерирует пучок электронов,

Характеристика пациентов

Характеристика	n	%
Пол		
М	41	60,3
Ж	27	39,7
Клиническая характеристика опухоли		
Первичная	59	86,8
Рецидивная	9	13,2
Стадия исходная		
II	50	73,5
IIa	40	58,8
IIb	6	8,8
IIc	4	5,9
III	18	26,5
IIIa	7	10,3
IIIb	9	13,2
IIIc	2	2,9
Гистологическое строение		
Аденокарцинома G1	13	19,1
G2	32	47,1
G3	23	33,8
ДЛТ перед ИОЛТ		
Да	11	16,2
Нет	57	83,8
ХТ перед ИОЛТ		
Да	8	11,8
Нет	60	88,2

направленный на золотую пластинку диаметром 3 мм, находящуюся внутри сферического аппликатора, в результате чего создается вторичное низкоэнергетическое (30–50 кВ) рентгеновское излучение. Установка снабжена сменными сферическими аппликаторами диаметром от 1,5 до 5,0 см.

После удаления препарата производили тщательную макроскопическую его оценку, при которой выявляли зону наибольшего риска вовлечения циркулярной границы резекции, соответственно этому производили маркировку предполагаемого поля облучения ложа опухоли. Аппликатор в стерильных условиях соединяли с излучающим устройством, стерильным рукавом закрывали подвижную часть («руку») аппарата. В 62 случаях использовался аппликатор диаметром 5,0 см, в 6 случаях – 4,5 см. Тонкий кишечник накрывали тканевыми салфетками и отводили краниально специальным фиксирующим зеркалом; мочеточники в некоторых случаях выделяли, брали на резиновые турникеты и выводили латерально из поля облучения. На боковые стенки таза в области сосудистых пучков и мочеточников укладывали специальные стерильные защитные пластинки и сухие марлевые салфетки. При операции ПР таким же образом защищали культю ПК. После проведения сеанса ИОЛТ (при участии медицинского физика и врача-радиолога) операцию про-

должали: при сфинктеросохраняющих операциях выполняли формирование анастомоза, при БПЭ – ушивание промежностной раны. Во всех случаях при формировании анастомоза выполняли наложение превентивной илеостомы.

Время наблюдения составило в среднем 9,6 месяца (от 0,9 до 19,9 мес.; мед. 10 месяцев). Для оценки отдаленных результатов отобрана группа пациентов (45 человек), длительность наблюдения за которыми превысила 12 месяцев. Оценка кумулятивной выживаемости (общей и безрецидивной) проводилась методом Каплана-Майера.

Результаты и их обсуждение

В анализируемой группе доза на поверхности аппликатора составила в среднем 14,8 Гр (мин. 8,39; макс. 17; мед. 15 Гр), на глубине 1 см – 5,07 Гр. Время сеанса ИОЛТ составило в среднем 31,9 мин (от 15 до 36; мед. 34 мин) (табл.2).

Течение послеоперационного периода не имело специфических особенностей и осложнений, связанных с облучением. Средняя длительность госпитализации составила 21,2 дня (от 11 до 33; мед. 22 дня), послеоперационного периода в стационаре – 17,7 дней (от 9 до 25; мед. 18 дней), что не превышало соответствующий показатель для аналогичных операций без ИОЛТ. У 2 пациентов отмечены инфекционные осложнения со стороны

Характеристика параметров ИОЛТ и оперативного вмешательства

Параметры	Значения
Доза на поверхности аппликатора, Гр	14,8
Доза на глубине 0,5 см, Гр	8,1
Доза на глубине 1,0 см, Гр	5,07
Длительность ИОЛТ, минут, макс. – мин.	15–36
Длительность ИОЛТ средняя, минут	32
Длительность операции, мин., макс. – мин	175–270
Длительность операции средняя, минут	186

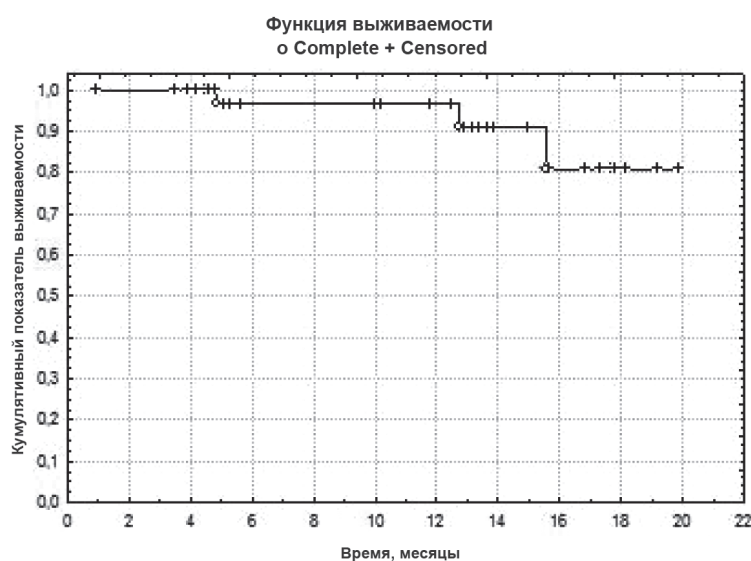


Рис. 1. Общая выживаемость (в месяцах) в целом по группе пациентов РПК (n=45), получивших радикальное хирургическое лечение + ИОЛТ (метод Каплана-Майера)

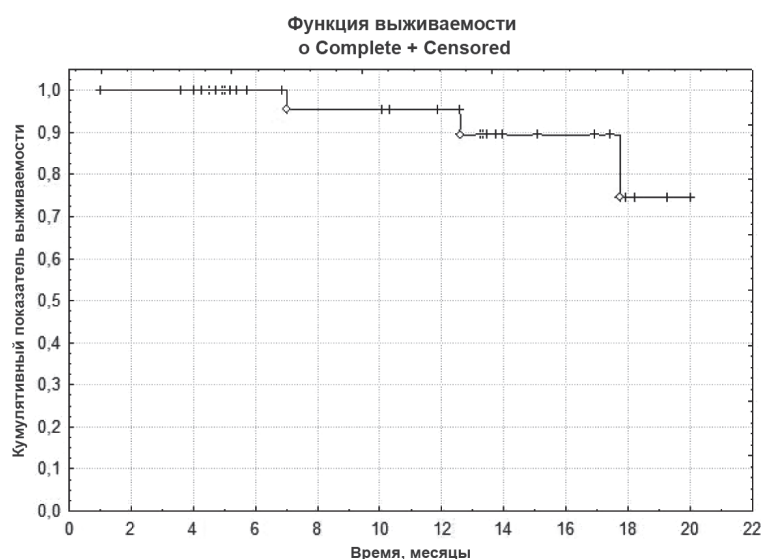


Рис. 2. Показатель локального контроля (выживаемость без рецидива в области малого таза) (в месяцах) у пациентов с РПК (n=45), получивших радикальное хирургическое лечение + ИОЛТ (метод Каплана-Майера)

послеоперационной раны брюшной стенки, в 1 случае – со стороны промежностной раны (частота инфекционных раневых осложнений – 4,4%; 3 из 68 больных). У 1 пациента отмечали атонию мочевого пузыря. Случаев несостоятельности колоректального анастомоза не было.

Оценены отдаленные 1-годовые результаты в подгруппе пациентов (45 человек) с прослеженными отдаленными результатами 12 месяцев и более.

Общая 1-годичная выживаемость (кумулятивный показатель Каплана-Майера) составила

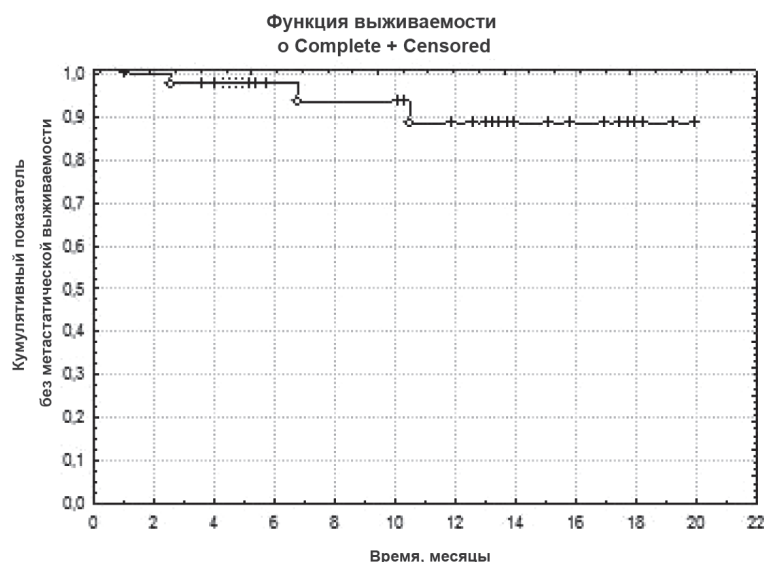


Рис. 3. Показатель выживаемости без отдаленных метастазов (в месяцах) в целом по группе пациентов с РПК (n=45), получивших радикальное хирургическое лечение + ИОЛТ (метод Каплана-Майера)

90,1% (стандартная ошибка [S.E.] = 6,3) (рис. 1). Показатель 1-годовой безрецидивной выживаемости в целом по группе составил 89,5% (S.E.=7,1) (рис. 2). Рецидивы в области малого таза зарегистрированы у 3 пациентов (6,7%; 3 из 45), у 2 рецидив развился в течение первого года наблюдения, еще у одного – на 18-м месяце наблюдения. Только у одного пациента (2,2%, 1 из 45) рецидив отмечен непосредственно в области поля интраоперационного облучения. Отдаленное метастазирование в течение 1 года наблюдения отмечено у 3 пациентов (6,7%; 3 из 45) (легкие – 1; печень – 1; печень+легкие – 1). В результате 1-годовой показатель выживаемости без отдаленных метастазов (метод Каплана-Майера) составила 88,6% (S.E.=6,5) (рис. 3).

Отдаленных осложнений в виде фиброза мочевого пузыря, гидронефроза, нейропатии нижних конечностей в исследованной группе не наблюдалось.

Обсуждение

В большинстве опубликованных в мировой литературе исследований ИОЛТ при РПК проводилась с использованием устройств, генерирующих пучки электронов [4, 6, 11, 15, 18]. В гораздо меньшем числе работ лучевая терапия проводилась методом высокодозной брахитерапии либо сочетала оба метода [10, 16]. В нашей работе проанализирован опыт применения фотонной радиохирургической системы Intrabeam PRS 500. На сегодняшний день имеется единственная публикация, посвященная использованию этой установки в лечении РПК [8]. Коллектив авторов из Кливленда (США) ретроспективно оценил результаты лечения у 42 пациентов с рецидивным (32) и с первичным (10) РПК. У всех пациентов выполнялось радикальное удаление опухоли. Доза ИОЛТ была 5 Гр, рассчитанная для глубины

1 см, использовались сферические аппликаторы диаметром 2–5 см. Общая 3-летняя выживаемость составила 43% для пациентов с рецидивными опухолями и 65 % – для больных первичным раком. 1-годовой показатель рецидивов составил 16%, отдаленных метастазов – 32% для всей группы. Авторы отмечают, что полученные ими результаты сравнимы с результатами ИОЛТ быстрыми электронами. В нашей работе мы использовали аналогичные параметры проведения ИОЛТ, но в группе пациентов преобладали больные с первичным местно-распространенным РПК, что в некоторой степени может объяснить более высокие 1-годовые показатели безрецидивной и общей выживаемости в нашем исследовании.

Анализ опубликованных на сегодняшний день серий при первичном раке прямой кишки свидетельствует о том, что ИОЛТ при РПК приводит к улучшению локального контроля и безрецидивной выживаемости, в меньшей степени влияя на общую выживаемость. При этом складывается мнение, что при локализованных формах РПК ИОЛТ ничего не добавляет к радикальному хирургическому лечению [4, 11]. При местно-распространенных формах РПК включение ИОЛТ в программу мультимодального лечения улучшает локальный контроль в группе пациентов с микроскопическим вовлечением циркулярной границы резекции [6, 9, 13, 15]. Эти данные относятся к исследованиям, в которых использовалась ИОЛТ быстрыми электронами. Используемое нами техническое устройство для ИОЛТ имеет ряд существенных отличительных особенностей. В отличие от электронного пучка линейного ускорителя, который может подвергаться лучевому воздействию значительные объемы тканей, излучение, генерируемое аппаратом Intrabeam, характеризуется резким спадом дозы в глубине тканей, создавая таким образом ограниченное по площади и глубине лучевое воздей-

твие. С одной стороны, это создает определенные ограничения использования данного технического устройства, но с другой стороны обеспечивает ряд преимуществ. Наши подтверждения заключаются о достаточной высокой безопасности ИОЛТ фотонной радиохирургической системой Intrabeam® для пациента, и согласуются с данными Guo et al. (2012) [8]. Нами также не отмечено критического увеличения длительности операции с использованием ИОЛТ, увеличения сроков пребывания пациента на хирургической койке. Не зарегистрированы такие серьезные осложнения ИОЛТ, как кишечные свищи, некроз крестца, постлучевые повреждения мочеточников с их фиброзом и развитием гидронефроза, которые встречаются после ИОЛТ пучком электронов [3, 5, 12, 18]. По нашему мнению, система Intrabeam характеризуется достаточно высокой безопасностью для пациента, обусловленной минимальным лучевым повреждением тканей. Кроме того, к несомненным достоинствам системы относятся высокая степень радиационной безопасности для персонала (не требует создания системы радиационной защиты в здании), возможность точного позиционирования источника излучения в ложе опухоли, удобство использования в операционной.

Заключение

Первый опыт позволяет говорить о том, что использования фотонной радиохирургической системы является безопасной технологией проведения ИОЛТ при ПРПК и РРПК, не приводящей к критическому увеличению длительности операции, не имеющей специфических осложнений. Этот метод может быть интегрирован в алгоритм мультимодального лечения РПК в условиях специализированного онкологического учреждения. Отдаленные онкологические результаты ИОЛТ системой Intrabeam требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барсуков Ю. А. Комбинированное и комплексное лечение больных раком прямой кишки. — М.: изд. РОНЦ им. Н. Н. Блохина, 2011. — 96 с.
2. Kum O. И. Проблема колоректального рака в начале XXI века: достижения и перспективы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2013. — Т. XXIII. № 3. — С. 65–71.
3. Dresen R. C., Gosens M. J., Martijn H., Nieuwenhuijzen G. A., Creemers G. J., Daniels-Goszen A. W., et al. Radical resection after IORT-containing multimodality treatment is the most important determinant for outcome in patients treated for locally recurrent rectal cancer // *Ann. surg. oncol.* — 2008. — V. 15. P. 1937–1947.
4. Dubois J. B., Bussieres E., Richaud P., Rouanet P., Becouarn Y., Mathoulin-Pelissier S., et al. Intra-operative radiotherapy of rectal cancer: results of the French multi-institutional randomized study // *Radiother. Oncol.* — 2011. — V. 98. — P. 298–303.
5. Eble M. J., Lehnert T., Treiber M., Latz D., Herfarth C., Wannenmacher M. Moderate dose intraoperative and external

beam radiotherapy for locally recurrent rectal carcinoma // *Radiother. oncol.* — 1998. — V. 4. — P. 42.

6. Ferenschild F. T., Vermaas M., Nuytens J. J., Graveland W. J., Marinelli A. W., van der Sijp J. R., et al. Value of intraoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer // *Dis. colon. rectum.* — 2006. — V. 49. — P. 1257–1265.

7. Gunderson L. L. Rationale for and results of intraoperative radiation therapy // *Cancer.* — 1994. — V. 74. — P. 537–541.

8. Guo S., Reddy C. A., Kolar M., Woody N., Mahadevan A., Deibel F. C., Dietz D. W., Remzi F. H., Suh J. H. Intraoperative radiation therapy with the photon radiosurgery system in locally advanced and recurrent rectal cancer: retrospective review of the Cleveland clinic experience // *Radiat. oncol.* — 2012. Jul. 20. — V. 7. — P. 110. doi: 10.1186/1748-717X-7-110.

9. Kusters M., Valentini V., Calvo F. A., Krempien R., Nieuwenhuijzen G. A., Martijn H., et al. Results of European pooled analysis of IORT-containing multimodality treatment for locally advanced rectal cancer: adjuvant chemotherapy prevents local recurrence rather than distant metastases // *Ann. oncol.* — 2010. — V. 21. — P. 1279–1284.

10. Martinez-Monge R., Nag S., Martin E. W. Three different intraoperative radiation modalities (electron beam, high-dose-rate brachytherapy, and iodine-125 brachytherapy) in the adjuvant treatment of patients with recurrent colorectal adenocarcinoma // *Cancer.* — 1999. — V. 86. — P. 236–247.

11. Masaki T., Takayama M., Matsuka H., Abe N., Ueki H., Sugiyama M., et al. Intraoperative radiotherapy for oncological and function-preserving surgery in patients with advanced lower rectal cancer // *Langenbecks. arch. surg.* — 2008. — V. 393. — P. 173–180.

12. Nuytens J. J., Kolkman-Deurloo I. K., Vermaas M., Ferenschild F. T., Graveland W. J., De Wilt J. H., et al. High-dose-rate intraoperative radiotherapy for close or positive margins in patients with locally advanced or recurrent rectal cancer // *Int. j. radiat. oncol. biol. phys.* — 2004. — V. 58. — P. 106–112. — V. 9. — P. 169–174.

13. Ratto C., Valentini V., Morganti A. G., Barbaro B., Coco C., Sofo L., et al. Combined-modality therapy in locally advanced primary rectal cancer // *Dis. colon. rectum.* — 2003. — V. 46. — P. 59–67.

14. Tobias J. S. Targeted therapy using the INTRABEAM® system: a new option in cancer treatment // *Oncology. news. volume.* — 2012. — 7 Issue 1. March/April. — P. 14–15.

15. Valentini V., Coco C., Rizzo G., Manno A., Crucitti A., Mattana C., et al. Outcomes of clinical T4M0 extra-peritoneal rectal cancer treated with preoperative radiochemotherapy and surgery: a prospective evaluation of a single institutional experience // *surgery.* — 2009. — V. 145. — P. 486–494.

16. Vermaas M., Nuytens J. J., Ferenschild F. T., Verhoef C., Eggermont A. M., de Wilt J. H. Reirradiation, surgery and IORT for recurrent rectal cancer in previously irradiated patients // *Radiother. oncol.* — 2008. — V. 87. — P. 357–360.

17. Willett C. G., Czito B. G., Tyler D. S. Intraoperative radiation therapy // *J. clin. oncol.* — 2007. — V. 25. — P. 971–977.

18. Willett C. G., Shellito P. C., Tepper J. E., Eliseo R., Convery K., Wood W. C. Intraoperative electron beam radiation therapy for recurrent locally advanced rectal or rectosigmoid carcinoma // *Cancer.* — 1991. — V. 67. — P. 1504–1508.

Поступила 25.12.2014

МОРФОЛОГИЯ, ГЕОМЕТРИЯ И ДЕФОРМАЦИОННО-ПРОЧНОСТНЫЕ СВОЙСТВА МОЗЖЕЧКОВЫХ АРТЕРИЙ

¹Кафедра анатомии человека ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112; тел. (8452) 669-765. E-mail: oafomkina@mail.ru;

²кафедра анатомии человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Россия, 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4; тел. (495) 609-14-00 (доб. 36-32). E-mail: nikolenko@mma.ru;

Кафедра нормальной и топографической анатомии ФФМ МГУ им. М. В. Ломоносова, Россия, 119192, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 31, корп. 5; тел. (495) 609-14-00

Изучены наружный диаметр, угол отхождения, прочность и деформируемость верхних, нижних передних и задних нижних мозжечковых артерий у взрослых людей 20-74 лет. Материал исследования: 179 образцов мозжечковых артерий, полученных при аутопсии взрослых людей без видимой цереброваскулярной патологии; 24 препарата артериальных комплексов «Артериальный круг – мозговые артерии». Методы исследования: традиционные анатомические (препарирование, микроскопия) и эксперименты на одноосное продольное растяжение на разрывной машине «Tira Test 28005». Обнаружено, что верхние мозжечковые артерии характеризуются самым большим наружным диаметром, углом отхождения, наибольшей прочностью и растяжимостью. Нижние передние и задние нижние мозжечковые артерии не имеют значимых различий по изученным параметрам. Отмечено, что нижние передние мозжечковые артерии берут начало от нижней трети базилярной артерии в 1,5 раза чаще, чем от средней трети.

Ключевые слова: верхняя мозжечковая артерия, задняя нижняя мозжечковая артерия, нижняя передняя мозжечковая артерия.

O. A. FOMKINA¹, V. N. NIKOLENKO²

MORPHOLOGY, GEOMETRY, DEFORMATION AND STRENGTH PROPERTIES OF THE CEREBELLAR ARTERY

¹Department of human anatomy Saratov state medical university n. a. V. I. Razumovsky, Russia, 410012, Saratov, Bolshaya Kazachia str., 112; tel. (8452) 669-765. E-mail: oafomkina@mail.ru;

²department of human anatomy of the Moscow Sechenov state medical university, Russia, 119991, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., house 2, p. 4, tel. (495) 609-14-00 (ext. 36-32)/ E-mail: nikolenko@mma.ru;

department of normal and topographical anatomy, faculty of basic medicine Lomonosov Moscow state university, Russia, 119192, Moscow, Lomonosov prospect, 31, corp. 5; tel. (495) 609-14-00

Explored the outer diameter, the angle of divergence, the strength and deformability of the superior cerebellar artery, anterior inferior cerebellar artery and posterior inferior cerebellar artery in adults aged 20–74 years. Study material – 179 samples cerebellar artery obtained at autopsy of adults and 24 arterial drug complexes «arterial circle – cerebral arteries.» Methods: traditional anatomical (preparation, microscopy) and experiments on uniaxial longitudinal stretching. It was found that the superior cerebellar artery characterized by the largest outer diameter, angle of divergence, the greatest strength and elongation. Lower front and posterior inferior cerebellar artery do not have significant differences in the studied parameters. It is noted that the lower front cerebellar artery originate from the bottom third of the basilar artery is 1.5 times more than that of the middle third.

Key words: superior cerebellar artery, posterior inferior cerebellar artery, anterior inferior cerebellar artery.

Введение

Размеры артерий головного мозга, в том числе и мозжечковых, необходимы для количественной оценки возможности развития коллатерального

кровообращения, а также для дооперационной оценки возможности проведения реконструктивных операций [11]. Приводимые в литературе сведения о размерах мозжечковых артерий про-

тиворечивые и в основном датируются серединой прошлого столетия [1, 3, 4, 5, 6, 7, 13, 16]. В большинстве случаев они представлены без указания основных статистических показателей, позволяющих оценить их изменчивость и значимость различий. Современные данные о размерах мозжечковых артерий, билатеральной изменчивости наружного диаметра и углов отхождения мозжечковых артерий единичные, не всегда описаны для всех мозжечковых артерий [8, 10, 11]. Сведения о биомеханических параметрах артерий, кровоснабжающих мозжечок, в литературе отсутствуют. Между тем эти вопросы должны заслуживать значительно большего внимания со стороны морфологов, чем им уделено до сих пор в литературе, т. к. имеют важное общепатологическое значение с точки зрения фило- и антропогенетических преобразований сосудов головного мозга и несут прикладную направленность.

Цель исследования – изучить наружный диаметр, угол отхождения, прочность и деформируемость верхней (ВМА), задней нижней (ЗНМА) и нижней передней (НПМА) мозжечковых артерий у взрослых людей в возрасте 20–74 лет.

Материалы и методы

В качестве материала исследования использованы 24 препарата артериальных комплексов «Артериальный круг – мозговые артерии», изготовленных по методике Гинзе в модификации В. И. Бика и составляющих научную ангионеврологическую коллекцию кафедры анатомии человека Саратовского государственного медицинского университета. Для изготовления таких препаратов артериальные сосуды головного мозга вместе с паутинной оболочкой извлекались из мозга и расправлялись между двумя стеклами в естественном положении. Под микроскопом МБС-9 измеряли наружный диаметр мозжечковых артерий, расстояние между местом отхождения задней нижней мозжечковой артерии (ЗНМА) и устьем базилярной артерии (БА).

Для изучения деформационных и прочностных свойств использовали 179 образцов мозжечковых артерий, полученных при аутопсии взрослых людей без видимой цереброваскулярной патологии. Забор материала осуществляли не позднее 12 часов после наступления смерти. Всего изучено образцов ВМА 114, НПМА – 44, ЗНМА – 21. В эксперименте на одноосное продольное растяжение на разрывной машине «Tira Test 28005» (Германия) изучали общую прочность (максимальное усилие до разрыва) и относительную деформацию артерий.

Углы отхождения мозжечковых артерий измеряли в компьютерной программе «Micrografx Designer 9,0», куда экспортировались цифровые фотографии 47 нативных препаратов головного мозга.

Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы «Statistica 6,0». Формат представления данных $M \pm m$, т.к. распределение было близко к нормальному. Достоверность различий в группах данных оценивали по критерию Стьюдента. Статистически значимым различие между сравниваемыми группами считалось при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

ВМА является постоянно присутствующим сосудом. Во всех наблюдениях она присутствовала с 2 сторон и начиналась от самой передней части базилярной артерии, что соответствует данным большинства авторов [1, 2, 5, 6, 7, 14]. Удвоение ВМА наблюдалось справа в 8%, слева – в 13% наблюдений.

Среди других мозжечковых артерий ВМА является наиболее крупной по диаметру (рисунок). Последний колебался в пределах от 0,70 до 2,90 мм и в среднем составляет $1,50 \pm 0,07$ мм ($n=53$; $\sigma=0,51$ мм; $Cv=34,7\%$), что согласуется с данными И. Ф. Крупачева (1957) [7], J. Lang (1995) [15] и, несколько, меньше, чем описывала С. М. Огнева (1957) [9]. Наружный диаметр правой и левой ВМА был одинаковым только в 16% наблюдений. В 42% случаев он преобладал справа и в стольких же случаях – слева. Статистически значимых билатеральных различий не обнаружено.

В литературе угол отхождения ВМА описывают как прямой (90°) [4, 6]. По нашим данным, величина угла варьирует в диапазоне от 30,00 до 92,00 и в среднем составляет $55,11 \pm 2,100$ ($n=53$; $\sigma=15,360$; $Cv=27,9\%$). Угол отхождения этой артерии в 100% случаев асимметричен. В 74% наблюдений он преобладает у левой ВМА ($M \pm m=57,3 \pm 4,800$), в 26% – у правой ($M \pm m=52,7 \pm 7,200$). Статистически значимых билатеральных различий по этому параметру не обнаружено.

Максимальное усилие, выдерживаемое ВМА до ее разрыва, в среднем составляет $2,77 \pm 0,09$ Н ($n=114$; $\min\text{-}\max=1,00\text{--}6,40$ Н; $\sigma=0,93$ Н; $Cv=33,5\%$). Статистически значимых различий для правой ($M \pm m=2,84 \pm 0,11$ Н) и левой ($M \pm m=2,70 \pm 0,13$ Н), ВМА а также для артерий мужчин ($M \pm m=2,80 \pm 0,10$ Н) и женщин ($M \pm m=2,66 \pm 0,19$ Н) не выявлено.

Величина относительной деформации была одинакова справа и слева и варьировала от 10,8 до 98,3%, в среднем $35,10 \pm 1,2\%$ ($n=119$; $\sigma=12,9\%$; $Cv=36,9\%$). При этом ВМА у мужчин ($n=83$; $\min\text{-}\max=14,29\text{--}98,33\%$; $M \pm m=36,92 \pm 1,29\%$; $\sigma=12,65\%$; $Cv=33,8\%$) статистически значимо ($p < 0,01$) в 1,3 раза (на 29,5%) растяжимее, чем у женщин ($n=36$; $\min\text{-}\max=10,80\text{--}58,00\%$; $M \pm m=28,49 \pm 2,48\%$; $\sigma=12,65\%$; $Cv=34,4\%$).

НПМА не относится к постоянно присутствующим сосудам. В 33% случаев она отсутствовала справа или слева; в 16% случаев с обеих сторон.

И. Ф. Крупачев (1957) [6] описывал отсутствие НПМА в 2% случаев, С. М. Огнева (1950) [9] – в 4%, С. С. Брюсова (1951) [3] – в 5,5%. Следовательно, случаи аплазии НПМА, по нашим данным, встречаются чаще, чем это указано в литературе. В 100% наблюдений НПМА начиналась от нижней (61%) или средней трети базилярной артерии (39%). При этом от нижней трети БА она чаще отходила справа (79%), а от средней трети БА – слева (57%). Удвоения артерии на материале нашего исследования замечено не было.

НПМА является самой мелкой среди всех других мозжечковых артерий. Ее наружный диаметр варьирует в пределах от 0,50 до 1,70 мм и в среднем составляет $1,09 \pm 0,06$ мм ($n=32$; $\sigma=0,33$ мм; $Cv=30,3\%$), что не противоречит большинству представленным в литературе сведениям [1, 6], и в среднем на 0,6 мм меньше, чем описывал J. Lang (1995) [15]. Одинаковый диаметр с обеих сторон НПМА имели только в 8% случаев, в 83% преобладал диаметр правой и в 8% диаметр левой НПМА. Однако статистически значимых различий диаметра правой ($M \pm m = 1,18 \pm 0,15$ мм) и левой ($M \pm m = 1,00 \pm 0,11$ мм) артерий не зафиксировано.

Угол отхождения НПМА варьирует в диапазоне от 17,00 до 56,20, в среднем составляя $44,11 \pm 1,520$ ($n=32$; $\sigma=8,620$; $Cv=19,6\%$). Угол отхождения данной артерии в 100% случаев асимметричен. В 58% наблюдений он преобладает у правой ($M \pm m = 44,9 \pm 2,80$), в 42% – у левой ($M \pm m = 43,4 \pm 4,1$) НПМА. Статистически значимых билатеральных различий по этому параметру также не обнаружено.

Максимальное усилие, выдерживаемое артерией до ее разрыва, в среднем составляет $1,99 \pm 0,09$ Н ($n=36$; $\min\text{-max}=1,00\text{--}3,50$ Н; $\sigma=0,64$ Н; $Cv=31,6\%$). Статистически значимых различий для правой ($M \pm m = 2,22 \pm 0,13$ Н) и левой ($M \pm m = 1,79 \pm 0,11$ Н), а также для НПМА у мужчин ($M \pm m = 2,01 \pm 0,10$ Н) и женщин ($1,90 \pm 0,23$ Н соответственно) не выявлено.

Величина относительной деформации НПМА равна $25,42 \pm 1,01\%$ ($n=35$, $\min\text{-max}=13,20\text{--}42,30\%$, $\sigma=7,8\%$, $Cv=30,7$). При этом правая НПМА ($M \pm m = 27,55 \pm 2,02\%$) на 16,6% ($p < 0,05$) более растяжима, чем левая ($M \pm m = 23,62 \pm 2,02\%$). Растяжимость НПМА у мужчин ($M \pm m = 26,66 \pm 1,63$) и женщин ($M \pm m = 24,68 \pm 1,42$) существенно не различается.

ЗНМА, как и НПМА, не является у человека постоянно присутствующей артерией. В литературе описана аплазия ЗНМА, встречающаяся в 3–15% случаев [4, 13, 16]. По результатам нашего исследования ЗНМА отсутствовала заметно реже: справа – в 4%, слева – в 1%, с обеих сторон – в 2% случаев. В качестве места начала ЗНМА большинство исследователей описывают наружную поверхность верхней трети ВЧПА и реже нижнюю

треть БА [1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 11]. По данным Л.В. Пажинского и соавт. (2007) [10], изучивших 90 анатомических препаратов головного мозга человека, ЗНМА всегда отходили от ВЧПА. Нами обнаружено, что в 96% случаев ЗНМА начинались от ВЧПА, справа в среднем на 2 мм ближе к устью БА, чем слева. В 4% случаев ЗНМА брала свое начало от базилярной артерии. При этом в половине наблюдений артерия отходила сразу же после образования БА, в оставшихся случаях – на расстоянии 4 мм от места слияния ВЧПА в БА. Случаи удвоения этой артерии отсутствовали.

Наружный диаметр ЗНМА ранжируется в диапазоне от 0,35 до 2,10 мм, в среднем равен $1,32 \pm 0,07$ мм ($n=45$, $\sigma=0,44$ мм, $Cv=33,1\%$), что соответствует представленным в научной литературе данным [1, 17]. В работе А. Г. Винокурова и соавт. (2011) [12] диаметр левой ЗНМА в 1,8 раза больше, чем правой, соответственно 2,3 мм и 1,3 мм. В нашем исследовании НПМА имели одинаковый диаметр с обеих сторон в 14% случаев, в 50% преобладал диаметр левой и в 36% – диаметр правой ЗНМА. Однако статистически значимых различий диаметра правой ($M \pm m = 1,32 \pm 0,19$ мм) и левой ($M \pm m = 1,33 \pm 0,16$ мм) артерий не зафиксировано.

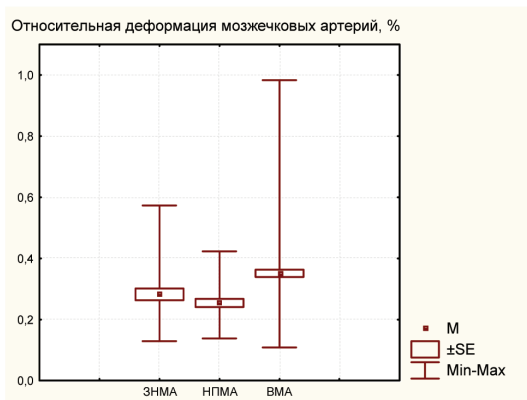
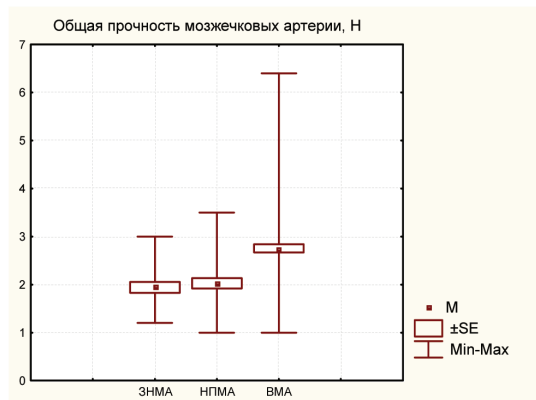
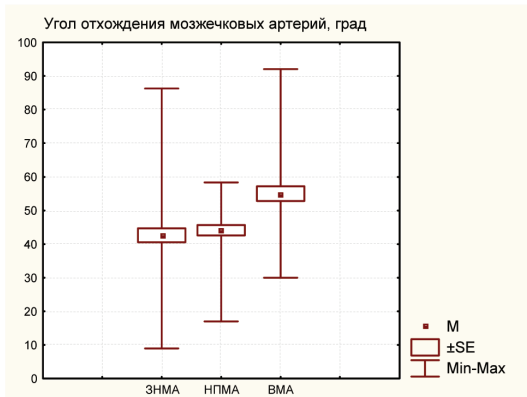
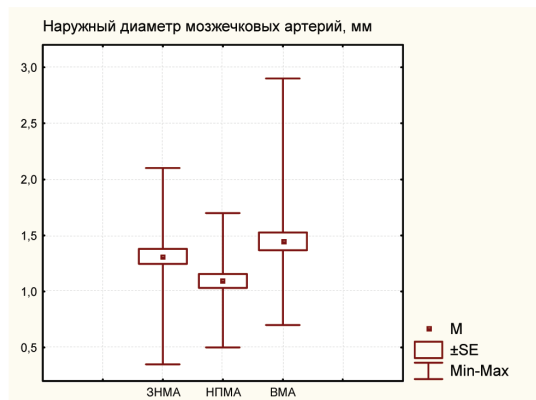
Угол отхождения ЗНМА варьирует в диапазоне от 9,00 до 86,30, в среднем составляя $42,62 \pm 2,070$ ($n=45$, $\sigma=13,75$, $Cv=32,3\%$). Угол отхождения данной артерии в 100% наблюдений асимметричен: в 24% случаев он преобладает у правой ($M \pm m = 41,1 \pm 5,50$), в 76% – у левой ($M \pm m = 44,1 \pm 5,60$) ЗНМА. Статистически значимых билатеральных различий по этому параметру также не обнаружено.

Максимальное усилие, выдерживаемое артерией до ее разрыва, в среднем равно $1,94 \pm 0,12$ Н ($n=21$; $\min\text{-max}=1,20\text{--}3,00$ Н; $\sigma=0,53$ Н; $Cv=27,2\%$). Статистически значимых различий для правой ($M \pm m = 2,12 \pm 0,14$ Н) и левой ($M \pm m = 1,81 \pm 0,16$ Н) ЗНМА, а также для указанных артерий у мужчин ($M \pm m = 1,89 \pm 0,17$ Н) и у женщин ($M \pm m = 2,01 \pm 0,15$ Н) не выявлено.

Величина относительной деформации ЗНМА составляет $28,23 \pm 1,90\%$ ($n=23$; $\min\text{-max}=12,86\text{--}57,27\%$; $\sigma=9,14\%$; $Cv=32,4\%$). Статистически значимых различий для правой ($M \pm m = 28,21 \pm 3,25\%$) и левой ($M \pm m = 28,25 \pm 2,00\%$) ЗНМА, а также для ЗНМА артерий у мужчин ($M \pm m = 30,41 \pm 2,96$ Н) и у женщин ($M \pm m = 25,41 \pm 0,90$ Н) не выявлено.

Заключение

Таким образом, верхние мозжечковые артерии характеризуются самым большим наружным диаметром, углом отхождения, наибольшей прочностью и растяжимостью. Удвоение этих сосудов встречается наиболее часто. Нижние передние и задние нижние мозжечковые артерии не имеют значимых различий по изученным параметрам.



Изменчивость наружного диаметра, угла отхождения, общей прочности и относительной деформации мозжечковых артерий

Отмечено, что нижние передние мозжечковые артерии берут начало от нижней трети базилярной артерии в 1,5 раза чаще, чем от средней трети. Полученные данные о функциональной анатомии мозжечковых артерий мозга могут быть полезными при моделировании кровотока и оптимизации интрасосудистых вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов И. П., Гиткина Л. С. Вертебро-базилярные инсульты. – Минск: Беларусь, 1977. – 240 с.
2. Брагина Л. К. Рентгенологические методы исследования / Сосудистые заболевания нервной системы / Под ред. Е. В. Шмидта. – М.: Медицина, 1975. – С. 121–155.
3. Брюсова С. С. Ангиография мозга. – М.: изд-во АМН СССР, 1951. – 154 с.
4. Григорьевский И. М. Материалы к хирургии задней черепной ямки. – М. – Л.: Медгиз, 1940. – 146 с.
5. Кованов В. В., Аникина Т. И. Хирургическая анатомия артерий человека. – М.: Медицина, 1974. – 359 с.
6. Крупачев И. Ф., Метальникова Н. Н. Виллизиев круг // В кн. Многоотомное руководство по неврологии. М.: Медгиз, 1957. – Т. 1, кн. 2. – С. 326–329.
7. Лужа Д. Рентгеновская анатомия сосудистой системы. – Будапешт: АН Венгрии, 1973. – 379 с.
8. Николенко В. Н., Фомкина О. А., Гладили Ю. А. Анатомия внутричерепных артерий вертебробазилярной системы. М.: издательство Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, 2014. – 108 с.
9. Огнева С. М. Кровеносные сосуды продолговатого мозга и варолиева моста // Многоотомное руководство по неврологии / Под ред. Н. И. Гращенкова. – М.: Медгиз, 1957. – Т. 1. – С. 373–380.
10. Пажинский Л. В., Гайворонский И. В., Гайворонский А. И., Боля К. В. Вариантная анатомия артерий головного мозга человека // Медицина XXI век. – 2007. – № 6 (7). – С. 72–78.
11. Рентгенологическая анатомия позвоночной, задней нижней мозжечковой и затылочной артерий / М. Х. Лепшонов, В. В. Ткачев, А. А. Усачев, О. И. Кран, Г. Г. Музлаев // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 7(149). – С. 117–122.
12. Хирургическая анатомия артерий головного мозга / А. Г. Винокуров, В. В. Крылов, Н. В. Хуторной, Г. Ф. Добровольский. В кн. Хирургия аневризм головного мозга / Под ред. В. В. Крылова. – М., 2011. – Т. 1. – 432 с.
13. Greitz T., Sjörgen S. E. The posterior inferior cerebellar artery // Acta radiol. – 1968. – № 7. – 219 p.
14. Krayenbuhl H., Yasargil M. G. Die vaskulären Erkrankungen im Gebiet der Arteria vertebralis und Arteria basilaris. – Stuttgart, 1957. – 245 p.
15. Lang J. Skull base end related structures. – Stuttgart, – New York, 1995. – 345 p.
16. Mitterwallner F. Variationstatistische Untersuchungen on den basalen Hirngefassen // Acta anat. – 1955. – Bd. 2. – P. 51–87.
17. Ring B. A., Waddington M. Intraluminal diameters of the intracranial arteries // Vase. surg. – 1967. – Vol. 1. – P. 137–141.

Поступила 03.03.2015

ОСОБЕННОСТИ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПОЖИЛЫХ

*Кафедра терапии №2 ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: natvit55@mail.ru*

Проведен ретроспективный анализ данных пожилых пациентов и лиц старческого возраста, у которых анемический синдром был выявлен впервые при проведении обследования и лечения по поводу заболеваний сердечно-сосудистой, нервной, дыхательной систем и желудочно-кишечного тракта. Выявлено превалирование железодефицитной анемии, обусловленной алиментарной недостаточностью. Симптомы гипосидероза у этой группы больных ошибочно распознавались как проявления других болезней, связанных с полиморбидностью старости.

Ключевые слова: анемия, старость, дефицит железа.

N. V. KHLEVNAYA, N. V. IVANOVA, T. A. VOROBCHENKO, A. P. SEVERINA

ELDERLY PATIENTS, ANEMIC SYNDROME CHARACTERISTICS

*Department therapy № 2, faculty of advanced training of physicians of Kuban state medical university,
Russia, 350063, Krasnodar, str. Sedina, 4. E-mail: natvit55@mail.ru*

Retrospective analysis of elderly and aged patients, data whose anemic syndrome was revealed for the first time in examination and treatment of cardiovascular, nervous, respiration systems and alimentary tract. Sideropenic anemia stands prevailing being conditioned by hyposiderosis in this group of patients were misrecognized as demonstration of other diseases connected with old age.

Key words: anemia, old age, iron deficit.

Современная медицина значительную долю своих усилий направляет на лечение лиц пожилого возраста. Очевидно, что болезни пожилых людей, симптомы, которыми они проявляются, их течение и реакция на лечение имеют свои отличительные особенности [2, 3, 10, 12]. Трудности диагностики заболеваний крови у пожилых пациентов обусловлены полиморбидностью патологии [4, 5]. Анемия является синдромом, требующим повышенного внимания [7]. Если анемия у пожилых больных не диагностируется вовремя, то отсутствие её коррекции отрицательно влияет на деятельность сердечно-сосудистой системы и головного мозга.

В последнее десятилетие анемия пожилых стала насущной проблемой [1, 9, 11]. Клинические проявления железодефицитной анемии (трофические изменения кожи и волос, ломкость ногтей) расцениваются как возрастные изменения. В12- и фолиеводефицитная анемии зачастую остаются нераспознанными в пожилом и старческом возрасте [5, 6]. Американские исследователи по результатам обследования когорты больных сообщили, что частота нераспознанной В12-дефицитной анемии достигает 1,9% [8]. Это свидетельствует о неблагоприятии в диагностике анемий у гериатрических пациентов.

Цель работы – проанализировать ошибки диагностики анемии у пациентов пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

Проведена ретроспективная оценка данных 130 пациентов Краснодарского клинического госпиталя для ветеранов войн, находившихся на лечении по направлению лечебно-профилактических учреждений края. Среди них мужчин – 58,5%, женщин – 41,5% в возрасте от 62 до 94 лет (средний возраст 80,7 года).

Лабораторные тесты: уровень гемоглобина (Hb), эритроцитов, железа сыворотки крови, средний объем эритроцита (MCV) и среднее содержание гемоглобина в эритроците, количество ферритина и витамина В12.

Во всех случаях анемический синдром был выявлен впервые, а диагноз анемии был установлен высококвалифицированным врачом-гематологом.

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ выявил превалирование железодефицитной анемии (ЖДА) – 78,5% случаев. В12-дефицитная анемия обнаружена у 15,4% больных.

У 6,1% пациентов диагностирована анемия смешанного генеза.

В группе больных ЖДА анемия легкой степени тяжести (Hb $103,4 \pm 2,2$ г/л) выявлена у 44,2%, анемия средней степени тяжести (Hb $82,5 \pm 5,3$ г/л) – у 38,2%, анемия тяжелой степени тяжести (Hb $56,7 \pm 1,9$ г/л) – у 17,6%.

28 пациентов с ЖДА легкой степени тяжести были госпитализированы по поводу ишемической болезни сердца. При снижении уровня гемоглобина до $103,7 \pm 3,5$ г/л у этих больных оказалось значительно сниженным содержание сывороточного железа ($6,6 \pm 1,3$ ммоль/л). У пациентов с ЖДА средней степени тяжести содержание сывороточного железа составляло $8,3 \pm 3,1$ ммоль/л, а у больных ЖДА тяжелой степени тяжести этот показатель был равен $7,8 \pm 1,8$ ммоль/л. Таким образом, не удалось выявить корреляцию между степенью тяжести анемии и содержанием сывороточного железа. Отмечены клинические особенности ЖДА у пожилых пациентов. Оказалось, что у них симптомы гипосидероза не имеют четкой стандартной картины из-за множества сопутствующих заболеваний.

Причины ЖДА у лиц пожилого и старческого возраста

Причина анемии	ЖДА легкой степени	ЖДА средней степени	ЖДА тяжелой степени	Всего
Кровотечение	10	12	5	27
Опухоли желудочно-кишечного тракта	2	5	3	10
Алиментарная недостаточность	33	21	11	65
Всего	45	38	19	102

Проведенное обследование больных ЖДА позволило уточнить причину анемии (таблица).

У 27 больных ЖДА имела постгеморрагический характер, у 10 выявлены опухоли желудочно-кишечного тракта. Большинство пациентов (63,7%) страдали алиментарной недостаточностью железа. Многие из них отказались от мясной пищи из-за отсутствия зубов.

В группе больных В12-дефицитной анемией анемия легкой степени тяжести (Hb $112,1 \pm 1,7$ г/л) была выявлена у 14,2%, средней (Hb $87,0 \pm 3,5$ г/л) – у 42,8%, тяжелой (Hb $52,8 \pm 2,6$ г/л) – у 42,8%. Ни в одном случае не были своевременно диагностированы неврологические проявления заболевания. Фуникулярный миелоз расценивался как симптомокомплекс хронических цереброваскулярных болезней, поэтому больные госпитализировались в неврологическое отделение.

Выявленный лабораторный дефицит витамина В12 редко (в 4% случаев) сопровождался «обязательным» увеличением MCV, т. е. параметры эритроцитов не имели характерных для мегалобластных анемий морфологических изменений. Такое несоответствие MCV диагнозу В12-дефицитной

анемии наблюдалось при её сочетании с ЖДА (микроцитарная анемия, характеризующаяся пониженным значением MCV), что в результате нивелировало разнонаправленные отклонения от нормы.

Выводы

На основании полученных нами данных можно сделать вывод о том, что при коморбидных состояниях врачи-терапевты в первую очередь обращают внимание на патологию сердечно-сосудистой системы, дыхания и пищеварения, не замечая симптомов анемии. Симптомы гипосидероза ошибочно расцениваются как проявления других болезней, связанных с коморбидностью старости. У пожилых больных признаки неврологической симптоматики В12-дефицитной анемии ошибочно рассматриваются как проявления хронических цереброваскулярных заболеваний. У гериатрических пациентов выявлено преобладание ЖДА алиментарного генеза. Полученные результаты позволяют рекомендовать профилактическое лечение пероральными препаратами железа этому контингенту больных.

Целесообразно разработать стандартную схему профилактической терапии ЖДА для лиц пожилого и старческого возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анемия – скрытая эпидемия / Под ред. В. М. Чернова. – М.: МЕГА Про. – 2004. – С. 274.
2. Дворецкий Л. И., Кузнецова О. П. Трудности диагностики у лиц пожилого возраста // Тер. архив, 1995. – № 10. – С. 35–39
3. Денхэм М. Д., Чанарин И. Болезни крови у пожилых. – М.: Медицина, 1989. – С. 352.
4. Мелентьев А. С. Гериатрические аспекты внутренних болезней. – М., 1995. – С. 417.
5. Пименов Ю. С. Морфофункциональное состояние крови людей при старении: Автореф. дис. докт. мед. наук. – СПб, 1991.
6. Погорелов В. М., Козинец Г. И., Ковалева Л. Г. Лабораторно-клиническая диагностика анемий. М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – С. 74–168.
7. Руководство по гематологии / Под ред. А. И. Воробьева. М.: «Ньдиамед», 2005. – Т. 3. – С. 148–302.
8. Glarc R., Evans J. G., Schneede J. et al. Vitamin B12 and total deficiency in later life // Age and ageing. – 2004. – Vol. 33. № 1. – P. 34–41.

9. Culleton B. F., Manns B. J., Zhang J. et al. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults // Blood. – 2006. – Vol. 107. – P. 3841–3846.

10. Eisenstaedt R., Penniny B. W., Woodman R. S. Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts // Blood Rev. – 2006. – Vol. 20. – P. 213–226.

11. Guralnik J. M., Eisenstaedt R. S., Ferrucci L. et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia // Blood. – 2004. – Vol. 15. № 104. – P. 2263–2268.

12. McCormick L., Stott D. J. Anemia in elderly patients // Clin. med. – 2007. – Vol. 7. – P. 501–504.

Поступила 04.03.2015

П. А. ХЛОПНИН², А. Н. СТЕБЛЮК¹, А. А. ЦЕРКОВНАЯ³

ДИНАМИКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ЦИЛИАРНОГО ТЕЛА ПОСЛЕ ЩАДЯЩЕЙ ЦИКЛОДЕСТРУКЦИИ В РАННИЕ СРОКИ ЭКСПЕРИМЕНТА

¹Краснодарский филиал ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С. Н. Фёдорова» Минздрава России, г. Краснодар,

²кафедра гистологии эмбриологии и цитологии ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону,

³кафедра онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар

Исследованы ультраструктурные проявления посттравматического воздействия криоаппликатора из пористо-проницаемого никелида титана на ткани цилиарного тела в стенке глаза кролика. В эксперименте на 25 взрослых кроликах через 3, 7, 14 и 30 суток после локального криовоздействия фрагменты стенки глаза от экспериментальных и контрольных животных проходили соответствующую обработку для электронной микроскопии. В специфике эффекта криовоздействия и структурного ремоделирования элементов стромы и цилиарного тела убеждает уже первичный просмотр полученных фактограмм. При этом прицельный морфологический анализ перинекротической и отдаленной зон криоаппликации склеры и цилиарного тела к концу первой недели наблюдений свидетельствует о более выраженной сохранности их структуры по сравнению с последствиями обычного механического повреждения. На второй-третьей неделях эксперимента в приранековой зоне раневого дефекта наряду с признаками его рубцевания констатируются ультраструктурные проявления внутриклеточной регенерации и реорганизации всех миоидных и фиброзных элементов цилиарного тела, трансдифференцировки фибробластов в миофибробласты.

Ключевые слова: криоаппликация, ультраструктура, цилиарное тело, гладкий миоцит, регенерация, фибробласт.

Р. А. KHLAPONIN², А. N. STEBLYUK¹, А. А. TSEKOVNAYA³

DYNAMIC OF CILIARY BODY MORPHOLOGICAL CHANGES AFTER PRESERVING CYCLODESTRUCTION DURING EARLY EXPERIMENTAL PERIOD

¹S.N. Fyodorov eye microsurgery complex, Krasnodar branch
Адрес?

²Rostov State Medical University, Histology, Embryology and Cytology Department
Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevsky Lane, 29,

³Kuban State Medical University
Адрес?

We've investigate ultrastructural manifestations of cryoapplicator made from a porous and permeable titan nikelid post-traumatic influence on ciliary body tissues in a rabbit's eye wall. During the experiment on 25 adult rabbits 3, 7, 14 and 30 days after local cryoinfluence eye wall fragments taken from experimental and control animals passed the

corresponding procedures for electron microscopy. Already received factogrammes primary viewing convinces in specificity of cryoinfluence effect and structural stromal and a ciliary body elements' remodeling. Thus pinpoint morphological analysis of perinecrotic and remote zones of a stroma and ciliary body cryoapplication testifies more expressive their structural integrity, in comparison with usual mechanical damage consequences by the end of the first supervision week. In a peritraumatic wound zone ultrastructural manifestations of all the myoid and fibrous ciliary body elements intracellular regeneration and reorganization, fibroblasts to miofibroblasts transdifferentiation are stated along with signs of its scarring on the 2-nd and 3-rd weeks of experiment.

Keywords: cryoapplication, ultrastructure, ciliary body, smooth muscle cell, regeneration, fibroblast.

Введение

Опухолевый процесс, возникающий во внутренних структурах глазного яблока, связан с проблемой пигментации, развивается в закрытом пространстве и вызывает сдавливание окружающих опухолей тканей. Субъективные ощущения могут отсутствовать, но довольно часто наблюдаются прорастания элементов опухоли сквозь склеру в виде тяжей и узлов с возможностью метастазирования. В условиях своеобразия обмена, происходящего во внутриглазных опухолях, создаётся большое разнообразие офтальмоскопической картины, и чаще всего с присутствием отслойки сетчатки. Новообразования только цилиарного тела без прорастания в соседние области (в радужную оболочку или хориоидею) среди опухолей сосудистого тракта немногочисленны. Но в большинстве наблюдений они являются злокачественными, среди них меланомы, эпителиальные опухоли первого и второго типов, миоматозные опухоли, медуллобластомы, невриномы, эпендимомы. Среди доброкачественных опухолей – аденомы цилиарного тела, диптиомы (врождённые опухоли), кисты [3]. Опухоли данной локализации обладают большим полиморфизмом, а так как в малых объёмах глаза сконцентрировано значительное многообразие важных для зрения анатомических структур, создаются условия, затрудняющие проведение традиционного хирургического инвазивного лечения, сохраняющего зрительные функции. Наиболее щадящее – трансклеральное разрушение опухоли осуществляют с помощью низкой температуры (криодеструкция). При её выполнении весьма перспективно применение автономного криоаппликатора, изготовленного из пористо-проницаемого никелида титана, отличающегося весьма специфичными свойствами [1, 7]. Последние при быстром достижении сверхнизкой температуры на поверхности объекта обуславливают отсутствие эффекта прилипания криоинструмента к тканям, а механизм репаративных процессов в области криоразрушения достаточно оптимизирован [2, 5, 6]. В связи с изложенным целью исследования явилось изучение ультраструктурных морфологических проявлений посттравматического воздействия криоаппликатора из пористо-проницаемого никелида титана

на ткани склеры и цилиарного тела глаза кролика в ранние сроки эксперимента.

Материалы и методы

Для оценки процессов, происходящих в тканях цилиарного тела, нами поставлен эксперимент на 17 кроликах породы шиншилла обоего пола в возрасте до 2 лет. Контрольная группа представлена 8 здоровыми животными. Операции проводились под общим обезболиванием. Наркоз осуществлялся внутримышечным введением 0,4 мл раствора золетила 100 мг/кг массы животного, в инстилляциях – дикаин.

После отсепаровки конъюнктивы в сторону лимба с последующим гемостазом из поверхностных слоев склеры выкраивался прямоугольный лоскут размером 4x4 мм основанием к лимбу с обнажением цилиарного тела. Выполнив прямую криодеструкцию последнего продолжительностью 40 сек., возвращали склеральный козырёк в исходное положение и на конъюнктиву накладывали непрерывный шов проволокой из никелида титана сечением 45–50 мкм. Дополнительное количество трансклеральных аппликаций на один глаз в зоне проекции цилиарного тела составило 4–5 по окружности глазного яблока. Основу рабочего элемента в использованном инструменте составлял крионоситель в виде пористого никелид-титанового стержня с заданной сквозной пористостью, заполнявшейся жидким азотом. Рабочая часть криоаппликатора способна в течение 1,5–2 минут сохранять температуру, близкую к температуре кипения азота, и обеспечивать высокий эффект криохирurgical манипуляций.

В сроки через 3, 7, 14, 30 суток после операции часть животных (11 кроликов) была выведена из эксперимента воздушной эмболией. Исследованный материал – кусочки стенки глаза, содержащие склеру и цилиарное тело, фиксировали в жидкости Карнуа, в 10%-ном растворе нейтрального формалина, в 1%-ном растворе тетраокиси осмия на фосфатном буфере при pH=7,2 с префиксацией в 2,5%-ном растворе глутаральдегида. После стандартной проводки, заливки в парафин и аралдит, микротомии и ультрамикротомии гистологические срезы окрашивали общегистологическими методами; полутонкие – толудино-

вым синим – азуром П-метиленовой синью; ультратонкие (часть материала от 6 глаз животных) контрастировали в растворах уранилацетата и цитрата свинца.

Результаты и обсуждение

С применением метода электронной микроскопии, который следует считать одним из классических методов нанотехнологий в морфологических исследованиях, изучены проявления реактивности тканевых элементов цилиарного тела и тканей близ расположенных к очагу воздействия криоаппликатора. Закономерным последствием последнего и независимо от методического приема в пораженной области нами выделены три зоны: а – эпицентр (2,5–3,0 мм) с обнаруживаемыми в нем необратимо измененными биологическими структурами, б – зона наиболее демонстративных морфологических изменений, в которой идентифицируются перинекротический и прилегающие к нему участки, и в – отдалённая зона.

В течение первой недели после операции в эпицентре повреждения обычно обнаруживаются необратимо измененные клетки (гладкие миоциты, фиброциты, меланоциты, эндотелиоциты)

и пучки коллагеновых фибрилл, среди которых иногда встречаются морфофункционально активные макрофаги; клеточные экстравазаты в виде эритроцитов и лейкоцитов, единичные фиброциты с пикнотизированным или гетерохроматизированным ядром и вакуолизированной цитоплазмой. Межклеточное вещество гомогенизируется, а коллагеновые волокна в нём подвергаются распаду на мелкие короткие и более тонкие пучки фибрилл. Стенки мелких сосудов микроциркуляторного русла деструктивно изменены. В их эндотелиальных клетках пикнотизированы ядра. В просвете сосудов типичны явления гемостаза (рис. 1 а-в).

К концу первой недели эксперимента в эпицентре и в прилегающей зоне часто встречаются сегментоядерные лейкоциты и лимфоциты, макрофаги. В прираневой зоне реснитчатого тела менее выражены явления гибели клеток и межклеточного вещества, встречаются молодые клетки фибробластического ряда. Гладкая мышечная ткань представлена комплексами относительно дезинтегрированных гладких миоцитов, что объясняется наличием проявлений незначительного межклеточного отека. Очевидно разрыхление

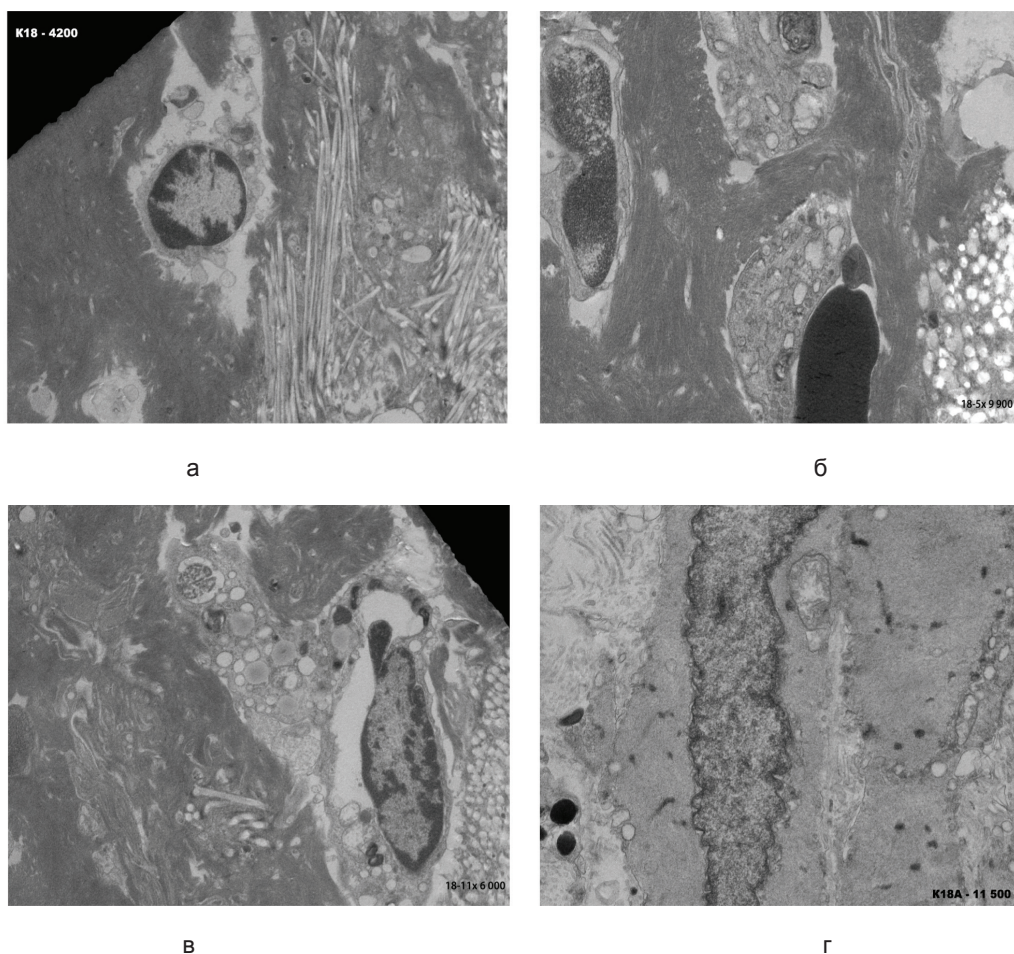


Рис. 1 (а-г). Наличие ультраструктурных проявлений изменений тканевых элементов в зоне эпицентра раневого дефекта в стенке глаза (склере) кролика через 5 (а-в) после воздействия криоаппликатора.

Прираневые реактивно-измененные гладкие миоциты и пигментциты в цилиарном теле стенки глаза кролика через 7 суток после локальной криоаппликации (г). Электронные микрофотографии

межклеточного вещества и гликокаликса сарколеммы гладкомышечных клеток. Ядра большинства их имеют фестончатую оболочку, под которой обнаруживается полоска маргинированного хроматина. Здесь же под ядерной оболочкой, как правило, локализованы ядрышки (характерно и для пигментцитов) (рис. 1 г).

Отчётливы ультраструктурные изменения органелл энергетического аппарата – митохондрий (набухание и отёк, деструкция крист). Относительно сохранена организация сократительного аппарата. Поражает низкое содержание свободных рибосом и гранул гликогена в цитоплазме одного из идентифицируемых лейомиоцитов, что

ражены межмиоцитарные пространства, заполненные преимущественно аморфным компонентом межклеточного вещества. Изредка между мембранами контактирующих миоцитов обнаруживаются плотные или «щелевые» контакты. Пигментные клетки в составе реснитчатого тела округляются и содержат зёрна меланина, различные по диаметру, форме и плотности содержимого.

В прираневаемых участках цилиарного тела, как и в прилежащей к ним склере, очевидно появление биосинтетически активных фибробластоподобных клеток с очень развитой гранулярной эндоплазматической сетью и наличием пучков тонких сократительных миофиламентов, мелкими

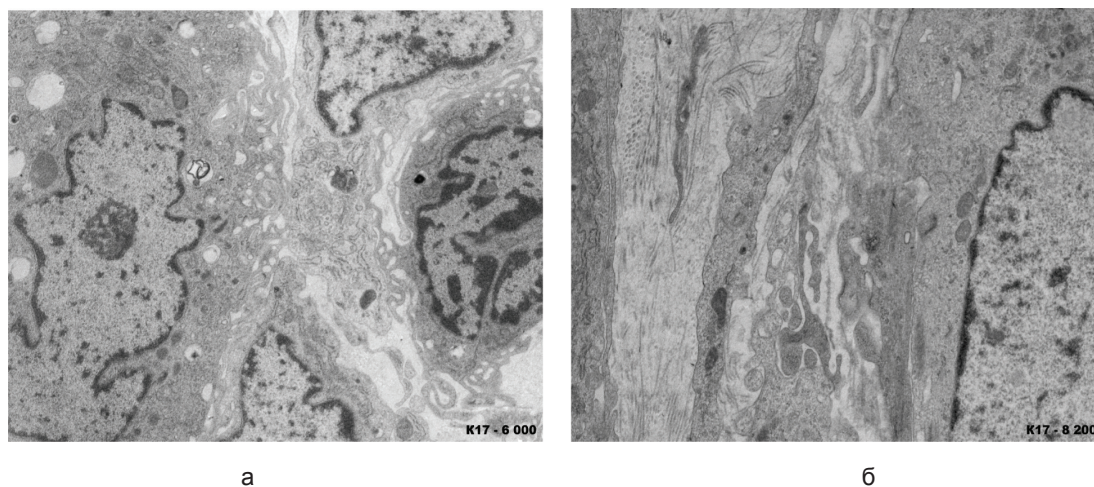


Рис. 2 а, б. Проявления «омолаживающей раздифференцировки» пограничных с повреждением гладкомышечных клеток цилиарного тела в стенке глаза кролика; 10-е сутки эксперимента. Электронные микрофотографии

свидетельствует об отсутствии в них объективных признаков внутриклеточной репаративной регенерации.

Вторая неделя – период, в котором происходят изменения, характеризующие процесс развертывания структурного ремоделирования в цилиарном теле. Это проявляется в отчётливой гетероморфности структуры его гладкой мышечной ткани. Через 7 суток после криоповреждения уже очевидны признаки «омолаживающей» ультраструктурной адаптивной перестройки некоторых гладких миоцитов. Так, в легко идентифицируемых «светлых» гладкомышечных клетках, несомненно её претерпевших (рис. 2а, б), заметно увеличено число свободных рибосом и полисом, очевидны проявления биосинтетической активности ядра и ядрышка, увеличен относительный объёма неструктурированной саркоплазмы, наблюдаются отдельные миофиламенты или их пучков, расположенные дезориентированно и пр.

В основном в светлых гладкомышечных клетках развит внутриклеточный компартмент экстрацеллюлярного биосинтеза. Заметно, что в рабочей (сократительной) части цилиарного тела очень вы-

округлыми бедными кристами митохондриями, обилием мелкогранулярной саркоплазмы, проявлениями активации лизосомального аппарата и пр. (рис. 3а, б). На второй неделе эксперимента в прираневаемой зоне можно констатировать признаки внутриклеточной регенерации и реорганизации всех миоидных элементов, наиболее выраженные в периферических отделах их цитоплазмы.

Во многом дополнить морфологическую картину прираневаемого участка реснитчатого тела может ультраструктура стенок сосудов микроциркуляции крови (эндотелиоцитов и межэндотелиальных контактов, люменальной поверхности), а также гомогенного и фибриллярного компонентов межклеточного вещества, адвентициальных клеток (рис. 4 а, б).

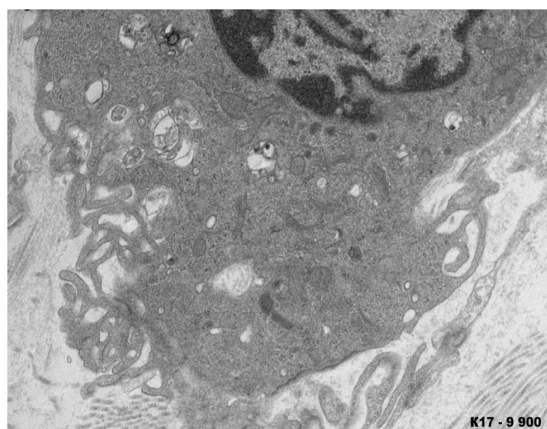
В прираневаемых участках цилиарного тела у экспериментальных кроликов через 20 суток после локальной криоаппликации уже незначительны проявления отека тканей. Вполне очевидно появление молодых меланобластов и небольшого количества фибробластов соединительной ткани, а редукция сосудов микроциркуляторного русла сопряжена с появлением единичных щелевидных полостей.

Тем не менее в пределах очага криоаппликации обнаруживаются скопления рыхло располо-

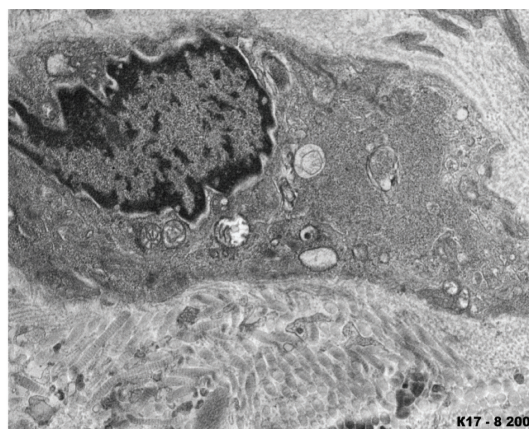
женных дезориентированных и ещё продолжающих ультраструктурную адаптивную перестройку гладких миоцитов (рис. 5 а, б) с проявлениями реактивных изменений ядерного, сократительного, энергетического и биосинтетического компартментов; заполнением межклеточных пространств в цилиарной мышце межклеточным веществом новообразующейся соединительной ткани. Здесь же в окружении пучков коллагеновых фибрилл встречаются активные формы фибробластов или их фрагменты, вполне доказательно интерпретируемых миофибробластов с соответствующими ультраструктурными характеристиками. Для последних очевидны проявления структурно-функциональной активации ядра и ядрышек, наличие пучков микрофиламентов, формирующих внутриклеточный сократительный аппарат, множество мелких округлых бедных кристами митохондрий, развитый цитоскелет и умеренное содержание свободных рибосом в клетке; обычно один из полюсов миофибробластов изобилует элементами гранулярной эндоплазматической сети и пластинчатого комплекса Гольджи, здесь

же возможна встреча с лизосомами и аутофагосомами. Обнаруживаемые рядом с миофибробластами активные формы фибробластов или их фрагменты убеждают в возможности реактивной миогенной клеточной трансформации.

На 30-е сутки настоящего эксперимента в очаге криовоздействия характерны проявления его активного склерозирования. Рыхлая волокнистая соединительная ткань поврежденного цилиарного тела реорганизуется во многих участках эпицентра, изолируя участки репаративно измененной гладкой мышечной ткани; иногда обнаруживаются крупные макрофаги. Поэтому, резюмируя, можно заключить, что претерпевающая структурно-функциональную реорганизацию гладкомышечная ткань цилиарного тела представлена отдельными клеточными комплексами в организующейся соединительной ткани с большим количеством тонкостенных кровеносных сосудов. Типична ультраструктура межмиоцитарных контактов, несмотря на возможные процессы секвестрирования клеточных мышечных комплексов в связи с активацией соединительной ткани. Большинство

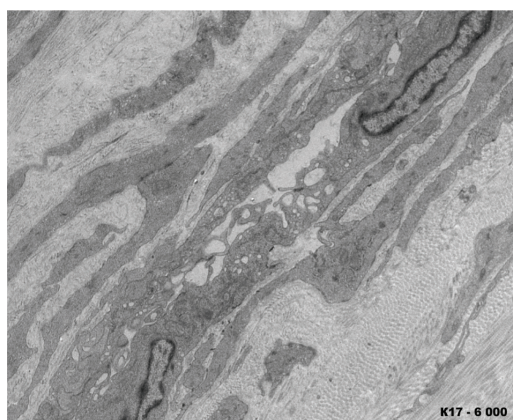


а

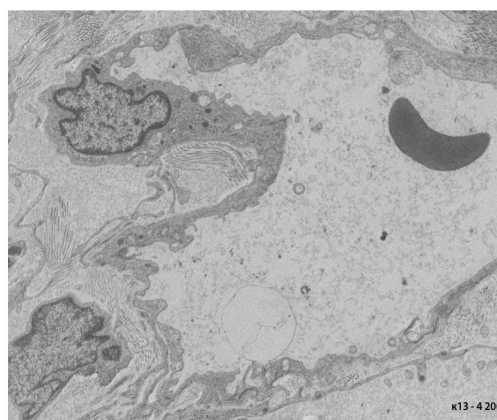


б

Рис. 3а, б. Миофибробластоподобные клетки в пограничных с очагом криоаппликации участках цилиарного тела кролика и характерными ультраструктурными признаками. 10-е сутки эксперимента. Электронные микрофотографии

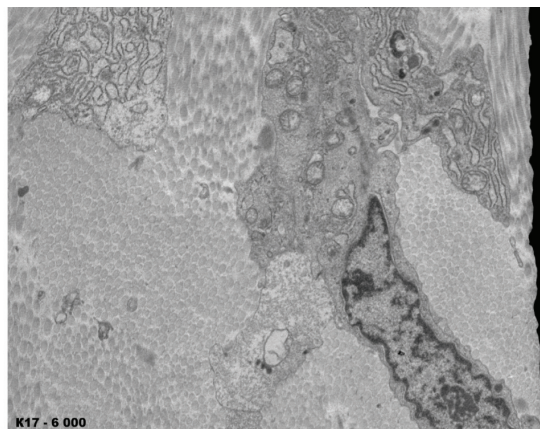


а



б

Рис. 4 а, б. Электронные микрофотографии эндотелиоцитов микроциркуляторного русла в цилиарном теле кролика на 20-е сутки эксперимента. Электронные микрофотографии



а



б

Рис. 5 а, б. Ультраструктурные особенности различных компартментов лейомиоцитов (а) и миофибробласта (б) цилиарного тела кролика спустя 20 суток после очаговой криоаппликации. Электронные микрофотографии

клеток фибробластического дифферона являются отростчатыми с уже небольшим внутриклеточным объемом элементов гранулярной эндоплазматической сети и аппарата Гольджи, большой массой свободных рибосом и полирибосом, наличием секреторных везикул. Обнаруживаемые эпителиоподобные клетки цилиарных отростков имеют гетероморфные по структуре ядра, бедны органеллами, характеризуются наличием в цитоплазме скоплений гранул пигмента внутри ограниченных мембраной цистерн или вакуолей с относительно аморфным содержимым. Структура обнаруживаемых между выявляемыми в цилиарном теле клеточными элементами составляющих межклеточного вещества соответствует контрольной [4].

Заключение

В специфике эффекта криовоздействия на репарацию его тканей в цилиарном теле стенки глазного яблока убеждает уже первичный просмотр фактограмм проведенного гистологического анализа содержания и динамики наблюдаемых ультраструктурных изменений. При этом очевидны признаки его гемостатического и бактерицидного действия, не столь демонстративный интерстициальный отек. Возникает мысль о том, что под воздействием криоаппликатора из пористопроницаемого никелида титана возможно изменение темпов резорбции и восстановления тканей в связи со спецификой воздействия эффекта охлаждения и вероятными особенностями структурного ремоделирования элементов склеры и цилиарного тела.

Сравнительное изучение параметров и ультраструктуры клеточных компартментов в исследованных зонах криоаппликации к концу первой недели эксперимента свидетельствует о сохраняющейся формальной структуре их составляющих (как элементов межклеточного вещества,

так и клеток) в исследованном объекте. Как и при обычном механическом повреждении, для эпицентра криоаппликации склеры и цилиарного тела характерны присутствие форменных элементов крови, макрофагов, наличие разломов коллагеновых фибрилл, деструктивных клеток и клеточных структур, признаков отека и др. Но вблизи эпицентра очевидны менее выраженные по глубине и масштабам деструктивные изменения всех обнаруживаемых в цилиарном теле клеточных элементов (фибробластов и фиброцитов, меланоцитов, лейомиоцитов и эндотелиоцитов кровеносных сосудов).

На второй-третьей неделях эксперимента в раневом дефекте и в прираневой зоне активнее проявляются процессы рубцевания волокнистой соединительной ткани с характерными признаками структурно-функциональной активации клеток фибробластического дифферона. При этом констатируются проявления внутриклеточной регенерации и реорганизации всех миоидных элементов. Особенно это проявляется в изменениях ультраструктуры ядер, синтетического и сократительного аппаратов реактивно измененных миоцитов в цилиарном теле. Наиболее привлекают внимание периферические отделы их цитоплазмы, где очевидно наличие проявлений не только внутриклеточной регенерации гладкой мышечной ткани, но и признаков трансдифференцировки фибробластов и лейомиоцитов в миофибробласты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Запускалов И. В., Гюнтер В. Э., Стебляк А. Н. и соавт. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Имплантаты с памятью формы в офтальмологии. – Томск, 2012. – Том 14. – 189 с.
2. Мельник Д. Д., Гюнтер В. Э., Дамбаев Г. Ц. и соавт. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Пористо-проницаемые криоаппликаторы из никелида титана в медицине. – Томск: изд-во «НПП МИЦ», 2010. – Т. 9. – 304 с.

3. *Переверий В. А.* Глазные болезни. Полный справочник. – М.: Эксмо, 2008. – 704 с.
4. Руководство по гистологии (в двух томах). – Санкт-Петербург: СпецЛит. – Издание 2-е. 2011 г.
5. *Ходжаева А. М., Корымасов Е. А., Шакиров М. Н.* Криогенное лечение больных с гемангиомами покровов тела пористо-проницаемыми аппликаторами из никелида титана. Материалы с памятью формы и новые медицинские технологии. Международная конференция. – Томск, 2010. – С. 228–230.

6. *Шляев В. Г.* Криотерапия и криохирургия в офтальмологии // Военно-медицинский журнал. – 1976. – № 11. – С. 68–70.

7. *Gunther V. E.* Shape memory biomaterials and implants. // Proceedings of International conference. Tomsk, Russia. – Northampton, MA. – 2001. June 28–30. – P. 3–201.

Поступила 08.05.2015

Б. Л. ЦИВЬЯН

ОЦЕНКА ПЕРСПЕКТИВ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИК ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО И САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ В ГИНЕКОЛОГИИ

Кафедра общественного здоровья и здравоохранения

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8; тел. 89013723828. E-mail: btsivyan@mail.ru

Патология органов женской половой сферы, в том числе доброкачественные новообразования, оказывает существенное влияние на репродуктивное здоровье населения. В свете направленности органов государственной власти Российской Федерации на преодоление демографического кризиса вопросы организации медицинской помощи женщинам требуют особого внимания. Настоящая статья посвящена вопросам проведения восстановительного и санаторно-курортного лечения как одного из этапов оказания медицинской помощи пациенткам с доброкачественными новообразованиями органов женской половой сферы.

Ключевые слова: гинекологическая медицинская помощь, доброкачественные новообразования органов женской половой сферы, восстановительное и санаторно-курортное лечение, социологический опрос.

B. L. TSIVYAN

ASSESSMENT OF THE PROSPECTS OF THE APPLICATION OF THE METHODS OF REHABILITATION AND SANATORIUM TREATMENT IN BENIGN TUMORS OF THE FEMALE GENITAL

Department of public health and health care St. Petersburg state medical university of I. P. Pavlov, Russia, 197022, Str. Petersburg, str. Leo Tolstoy, 6/8; tel. 89013723828. E-mail: btsivyan@mail.ru

The pathology of the organs of the female genitalia, including benign tumors, has a significant impact on the reproductive health of the population. According of the Russian Federation state policy to overcome demographic crisis, the issues of organization of medical aid to women require special attention. The present article is devoted to the rehabilitation and sanatorium treatment as one of the stages of rendering of medical aid to patients with benign tumors of the female genital sphere.

Key words: gynecological medical care, benign tumors of the female genital sphere, rehabilitation and Spa treatment, a sociological survey.

Введение

Актуальность вопросов организации медицинской помощи женщинам, страдающим доброкачественными новообразованиями органов женской половой сферы, обусловлена существенным её влиянием на репродуктивное здоровье общества [1, 2]. В последние годы в Российской Федерации активно проводится политика преодоления демографического кризиса, направленная на повышение рождаемости и снижение смер-

тности, в значительной мере путем улучшения качества и доступности медицинской помощи женскому населению [3]. Лечение ряда доброкачественных новообразований органов женской половой сферы сопровождается возникновением проблем психологического характера, связанных прежде всего с возможными проблемами с репродуктивным здоровьем в будущем, а также с боязнью возникновения злокачественных новообразований. Исследователи диагностиро-

вали тревожно-депрессивный синдром у 67% пациенток, перенесших гистерэктомию без придатков по поводу миомы матки [4]. Показано, что по мере прогрессирования гинекологического заболевания у пациенток наблюдаются повышение уровня тревожности, конфликтности, снижение уверенности в себе и самооценки, увеличение пассивности и пессимизма; даже при сохранении трудоспособности и социальной занятости женщины чувствуют себя ненужными, неполноценными, поскольку опухолевые процессы несут в себе риск удаления матки или(и) яичников, что является серьезным испытанием для телесной женской идентичности [5].

Оперативные вмешательства, выполняемые пациенткам при лечении доброкачественных новообразований органов женской половой сферы, в ряде случаев требуют последующего восстановления утраченных функций организма. Так, постгистерэктомический синдром, характеризующийся появлением соматических, нейроэндокринных и психических последствий, приводит к существенному снижению качества жизни больных, несмотря на отсутствие хирургических осложнений раннего послеоперационного периода. Нейровегетативные, эндокринно-метаболические нарушения и психоэмоциональный дискомфорт, развивающиеся на фоне гормонального дефицита, отражаются на состоянии общего здоровья, трудоспособности и качестве жизни женщины [6, 7, 8]. Все это позволяет говорить о важности соблюдения принципов непрерывности и преемственности лечения пациенток на всех этапах оказания медицинской помощи больным данной категории.

Оценка перспектив применения методик восстановительного и санаторно-курортного лечения при доброкачественных новообразованиях органов женской половой сферы проведена по результатам социологических опросов, в которых приняли участие пациентки на всех этапах оказания медицинской помощи (амбулаторном, стационарном и этапе восстановительного лечения), а также в качестве экспертного мнения изучено мнение врачей акушеров-гинекологов женских консультаций и стационаров.

Методика исследования

Для изучения мнения пациенток с доброкачественными новообразованиями органов женской половой сферы и врачей, участвующих в оказании им медицинской помощи, были составлены специальные анкеты для каждой из групп респондентов. Анкеты включали ряд закрытых и открытых вопросов, ответы на которые позволили оценить основные медико-статистические характеристики исследуемых групп респондентов, а также их мнение по вопросам оказания медицин-

ской помощи гинекологическим пациентам, в том числе применения методик восстановительного и санаторно-курортного лечения.

Сбор данных осуществлялся в 2013 г. методом анкетирования врачей акушеров-гинекологов и пациентов в отдельных женских консультациях и стационарах Санкт-Петербурга, являющихся самостоятельными медицинскими организациями.

При отборе врачей, участвующих в опросе, применялся сплошной метод наблюдения в рамках выбранных медицинских организаций. Характеристика врачей, заполнивших разработанные анкеты, соответствовала характеристикам врачей женских консультаций и стационаров Санкт-Петербурга в целом. Всего были опрошены 165 врачей акушеров-гинекологов женских консультаций и 150 врачей крупных многопрофильных стационаров.

Изучение мнения пациенток на амбулаторном и стационарном этапах оказания им медицинской помощи проведено выборочным методом.

Для определения размера выборочной совокупности использована формула, применяемая для расчета объема наблюдений при известной величине генеральной совокупности: $n = (N t^2 P q) / (N p^2 + t^2 P q)$, где: n – численность выборочной совокупности; N – численность генеральной совокупности; P – ориентировочный показатель по данным литературы, часто используют значение равное 50%, для получения максимально необходимого объема выборки; q – $100 - P$, если P выражен в процентах; t – доверительный коэффициент ($t=2$ при достоверности 95%); p – предельная ошибка показателя P , при данном P следует принять равную $\pm 2\%$. В 2012 г. всего в системе ОМС в Санкт-Петербурге было зарегистрировано 156 585 амбулаторных и 6884 стационарных пациента с доброкачественными новообразованиями органов женской половой сферы. Основываясь, на вышеприведенных расчетах определили величину выборочной совокупности. При проведении данного исследования изучено мнение 2500 пациенток женских консультаций и 1800 пациенток стационаров, страдающих доброкачественными новообразованиями органов женской половой сферы. Особенности этапа санаторно-курортного лечения пациенток интересующей нас группы изучены на примере санатория в Литве. В рамках выбранной медицинской организации изучение мнения пациенток с доброкачественными новообразованиями органов женской половой сферы проведено сплошным методом. Всего в 2013 г. изучено мнение 202 пациенток.

Полученные данные в дальнейшем были статистически обработаны, в целях чего применялся расчет средних величин, интенсивных и экстенсивных показателей, проводился корреляционный анализ.

Результаты исследования

По данным проведенного нами исследования объем проблемы психологического дискомфорта особенно значителен для пациенток, страдающих доброкачественными новообразованиями органов женской половой сферы. Только каждая третья пациентка женской консультации – участница опроса указала, что необходимость лечения по поводу доброкачественного новообразования в женской консультации никак не повлияла на её психологическое состояние. С частотой 25,7 на 100 опрошенных женщины указали на появившееся в связи с лечением ощущение неуверенности в себе, в своем женском здоровье, а 24,4 на 100 респондентов отметили появившуюся тревогу по поводу неясности прогноза заболевания в связи с недостаточностью информации, наиболее часто женщин тревожит необходимость проведения хирургического лечения в дальнейшем (48,9 на 100 опрошенных). По вопросу о возможных способах преодоления психологического дискомфорта женщины высказались не столько в пользу помощи профессионала психолога (только каждая десятая указала на то, что рассматривает такой вариант) сколько в пользу повышения эффективности взаимодействия с работниками женской консультации (68,9 из 100 опрошенных женщин указали, что успокоить их могли бы подробные разъяснения о диагнозе и лечении со стороны медицинского персонала).

Современные представления об организации стационарной медицинской помощи предполагают необходимость как можно большего сокращения периода госпитализации. Вместе с тем пациенты после краткосрочного пребывания в стационарных условиях в большинстве случаев не могут сразу вернуться к обычной жизни и требуют проведения реабилитационных мероприятий и долечивания на амбулаторном этапе. Не исключением являются и пациентки с доброкачественными новообразованиями органов женской половой сферы.

Пациентки, получавшие лечение по поводу доброкачественных новообразований органов женской половой сферы в стационаре, оценили уровень своего психологического комфорта в среднем на 3,5 балла. А после выписки из стационара и проведенного лечения только 37% опрошенных женщин отметили, что их психологическое состояние улучшилось.

С частотой 75,3 на 100 опрошенных пациентки стационаров отметили, что нуждаются в последующем амбулаторном наблюдении в женской консультации. Наряду с этим участницы опроса с частотой 10,1 на 100 опрошенных указали, что нуждаются в проведении долечивания с применением реабилитационных программ, и с частотой 15,9 на 100 опрошенных – что им необходимо санаторно-курортное лечение. В применении методик психологической реабилитации нуждаются, по их

мнению, 5 из 100 опрошенных женщин. Женщины – участницы исследования с частотой 4 на 100 опрошенных указали, что могут вернуться к повседневной жизни сразу после выписки из стационара. Затруднились с однозначным ответом на вопрос о дальнейшем лечении только отдельные пациентки (частота ответов – 5,8 на 100 опрошенных).

Опрошенные нами врачи акушеры-гинекологи женских консультаций указали на востребованность оказания психотерапевтической помощи пациентам, страдающим доброкачественными новообразованиями органов женской половой сферы. В рамках нашего исследования мы уточнили у врачей акушеров-гинекологов женских консультаций, считают ли они необходимым на амбулаторном этапе лечения женщин с доброкачественными новообразованиями женских половых органов применение методов, направленных на улучшение их психологического состояния. Результаты опроса показали, что большинство специалистов (85,8%) считают, что применение таких методов целесообразно (42,5% ответили «да», и 43,3% ответили «скорее да»). При этом сомневаются в эффективности указанных методик при лечении пациентов, страдающих доброкачественными новообразованиями органов женской половой сферы, не более 5,0% врачей, ведущих амбулаторный прием. Затруднились с ответом 9,2% опрошенных специалистов.

Развитие в последние годы методов восстановительного лечения в различных областях медицины не может оставить без внимания подходы к его применению при оказании медицинской помощи гинекологическим пациентам. В этой связи мы в нашем исследовании посчитали необходимым выяснить отношение врачей акушеров-гинекологов первичного звена к вопросу. При этом предложили оценить необходимость применения восстановительного лечения и/или реабилитационных методов, а также санаторно-курортного лечения у пациенток, страдающих доброкачественными новообразованиями органов женской половой сферы. В результате оказалось, что врачи акушеры-гинекологи женских консультаций активно поддерживают это направление оказания медицинской помощи. Более 65,0% выразили мнение о том, что применение у этой группы пациентов восстановительного лечения будет, безусловно, эффективным. Также 5,0% опрошенных нами специалистов отметили, что у этих больных целесообразно проведение санаторно-курортного лечения. Наряду с этим каждый третий опрошенный (30,0%) указал, что для больных доброкачественными новообразованиями органов женской половой сферы целесообразно сочетание восстановительного лечения, реабилитационных мероприятий и санаторно-курортного лечения.

В целях дальнейшей оценки подходов к своевременности проведения санаторно-курортного

лечения и применения методов восстановительного лечения для женщин с доброкачественными новообразованиями органов женской половой сферы в рамках нашего опроса мы установили, что большинство врачей (74,8%) считает целесообразным их применение только после проведения хирургического лечения. Однако, каждый четвертый опрошенный нами врач (25,2%) указал, что применение указанных методов у женщин с интересующей нас патологией целесообразно независимо от этапа и хода лечения.

Врачи стационаров, которые участвуют в оказании медицинской помощи пациенткам интересующей нас группы, с частотой 20,5 на 100 опрошенных указали, что пациентки могут сразу вернуться к повседневной жизни после выписки из стационара. С частотой 60,4 на 100 опрошенных врачи отметили, что такие пациентки нуждаются в непродолжительном амбулаторном наблюдении, проводимом непосредственно после выписки из стационара. Наряду с этим врачи акушеры-гинекологи стационаров с частотой 18,2 на 100 опрошенных указали, что пациентки нуждаются в проведении долечивания с применением реабилитационных программ и с частотой 9,1 на 100 опрошенных и им показано санаторно-курортное лечение. Затруднились с однозначным ответом на этот вопрос только отдельные специалисты (частота ответов – 3,6 на 100 опрошенных).

Отдельной задачей проводимого опроса врачей акушеров-гинекологов стационаров стало уточнение их мнения по вопросу эффективности применения при лечении женщин с доброкачественными новообразованиями органов женской половой сферы санаторно-курортного и восстановительного лечения. Оказалось, что все опрошенные нами специалисты подтвердили эффективность указанных методик. При этом 60,2% опрошенных врачей указали, что наиболее эффективным следует считать применение восстановительного лечения, 19,7% наиболее действенным считают необходимость долечивания на санаторно-курортном этапе оказания медицинской помощи, а в 20,1% случаев врачи указали в качестве эффективных оба вышеуказанных направления лечения. Однако врачи акушеры-гинекологи считают в большинстве своем целесообразным применение восстановительного и санаторно-курортного лечения только после проведенного в стационаре хирургического лечения доброкачественных новообразований органов женской половой сферы. На такую взаимосвязь указали 67,3% из опрошенных врачей стационаров. Однако 32,7% указали, что применение восстановительного и санаторно-курортного лечения эффективно вне зависимости от этапа лечения (амбулаторный или стационарный).

Изученная на примере санатория в Литве методика восстановительного лечения женщин с

интересующей нас патологией включает семь основных разделов: фармакотерапия (витамино-терапия), физиотерапия (электротерапия, лазеротерапия, магнитотерапия, светотерапия, лимфодренаж, ингаляции парами минеральной воды и кислородом, грязевые аппликации), лечебная физкультура (направленная на стимуляцию органов малого таза, укрепление мышц пояснично-крестцового отдела позвоночника, нижних конечностей), диетотерапия, климатотерапия (аэротерапия, гелиотерапия), психотерапия (менотерапия, библиотерапия, психорелаксация, ароматерапия), мануальная терапия и массаж (воротниковой зоны). В зависимости от медицинских показаний вышеуказанные методы лечения применяются пациентами в различных сочетаниях, а также сопровождаются медикаментозной терапией по поводу сопутствующих заболеваний.

Средний возраст опрошенных пациенток санатория составил 54,5 года. Большинство из них социально активны (62,5% работают). Большинство опрошенных женщин страдают доброкачественным новообразованием длительный период времени: половина – на протяжении нескольких лет, а 37,5% – нескольких месяцев. При этом 65% респондентов ранее не получали восстановительного лечения, в том числе по поводу рассматриваемой патологии.

Все опрошенные пациентки поступили на лечение в санаторий практически сразу после стационарного лечения (срок ожидания составил от нескольких дней до недели). Продолжительность предшествующего стационарного лечения у большинства опрошенных (61,8%) не превысила 7 дней, остальные отметили, что лечились в стационаре не более 10 дней. Это позволяет считать рассматриваемое восстановительное лечение в санатории этапом долечивания, позволяющим сократить длительность пребывания в стационаре до необходимого минимума.

Подавляющее большинство опрошенных женщин (97,3%) отметили, что полностью удовлетворены работой санатория, а 87,5% респондентов считают, что эффект от санаторно-курортного лечения полностью соответствовал их ожиданиям. Наиболее эффективными методами лечения в санатории пациентки считают физиотерапию и лечебную физкультуру – на это указали участницы опроса с частотой 63 на 100. Также среди методов, оказавших наибольшее положительное влияние на состояние здоровья, женщины отметили мануальную терапию и массаж (56 положительных ответов на 100). Следует отметить и довольно высокую частоту положительных ответов об эффективности психотерапевтических методик – 37 из 100 опрошенных указали на это. Климатотерапию и диетотерапию пациентки реже отмечали среди наиболее эффективных методов (19 и 12 на 100 респондентов соответственно).

Выводы

Соблюдение принципов непрерывности и преемственности при лечении пациенток с доброкачественными новообразованиями органов женской половой сферы является приоритетным направлением при организации медицинской помощи данной категории граждан. При этом применение методик восстановительного лечения важно на каждом из этапов.

Интересно отметить, что согласно правилам организации деятельности женской консультации, утвержденным Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.11.2012 № 572н, одной из установленных функций женской консультации является оказание правовой, психологической и медико-социальной помощи женщинам и членам их семей на основе индивидуального подхода с учетом особенностей личности.

Для этих целей вышеуказанным нормативным документом в структуре женской консультации рекомендуется наличие кабинета врача-психотерапевта (медицинского психолога или психолога). При этом согласно рекомендуемым штатным нормативам женской консультации (также утверждены Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.11.2012 № 572н) обеспеченность врачами-психотерапевтами (медицинскими психологами) должна соответствовать следующему показателю: 1 должность на 10 должностей врачей-специалистов.

На конец 2012 г. в женских консультациях Санкт-Петербурга имеется в целом 19,25 штатных должностей психотерапевтов, в том числе 2,5 должности – в штатах отделений платных медицинских услуг, имеющих в некоторых медицинских организациях. При этом следует отметить, что в половине женских консультаций (57,6%) такие должности не предусмотрены вовсе. Из предусмотренных штатных должностей психотерапевтов занятыми являются только 13, в том числе 0,75 должности – в отделениях платных медицинских услуг. Всего на указанных должностях осуществляли свою деятельность 11 специалистов (физических лиц), к которым в 2012 г. пациентами женских консультаций было выполнено 22,0 тыс. посещений (1,3% от всех посещений пациентами женских консультаций в 2012 г.). Таким образом, судя по всему, в настоящее время женские консультации остро нуждаются в специалистах психотерапевтического профиля, а объем посещений к работающим штатным врачам-психотерапевтам крайне велик.

Вопросы применения восстановительного лечения женщин с доброкачественными новообразованиями органов женской половой сферы после стационарного, в том числе хирургического, лечения остаются особенно актуальными в

свете поиска путей повышения эффективности лечения, а также рационального использования ограниченных ресурсов здравоохранения. Сокращение срока пребывания пациентов на дорогостоящей стационарной койке может привести к более рациональному расходованию ресурсов в здравоохранении только в случае эффективного применения методик долечивания: медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения.

Высокую эффективность медицинской помощи, полученной на этапе долечивания после стационарного лечения, подтвердили участницы опроса – пациентки санатория: большинство из них не считают, что в другой медицинской организации медицинская помощь им была бы оказана лучше (45%), либо сомневаются в этом (13%).

Необходимы детальное изучение данных вопросов и принятие управленческих решений по стимулированию предоставления медицинских услуг по восстановительному лечению женщин при доброкачественных новообразованиях гинекологической сферы в рамках программ государственных гарантий бесплатного предоставления гражданам медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горохова Л. М., Буренков Г. М., Кузьмин А. Г., Мартынова Н. А., Кочорова Л. В. Пути улучшения здоровья женщин фертильного возраста в Вологодской области // *Экология человека*. – 2008. – № 7. – С. 38 – 39.
2. Комличенко Э. В., Петрова Н. Г. Современные проблемы охраны репродуктивного здоровья женщин. – СПб: ПГУПС, 2010. – 222 с.
3. Горохова Л. М., Мартынова Н. А., Кочорова Л. В., Калинин А. Г. Медико-социальные особенности бесплодного брака // *Экология человека*. – 2008. – № 12. – С. 44 – 47.
4. Голешева Ю. М., Кулавский Е. В., Габидуллина Э. Р., Миянова Э. Н. Реабилитация пациенток, перенесших гистерэктомию без придатков по поводу миомы матки // *Урал. мед. журн.* – 2009. – № 3. – С. 75–78.
5. Потемкина Е. А. Личностные характеристики, ассоциированные с хроническими гинекологическими заболеваниями у женщин репродуктивного возраста // *Урал. мед. журн.* – 2009. – № 6. – С. 17–24.
6. Аржаненкова Л. С., Сидоров Г. А., Сычев М. Д. Социально-психологический портрет онкогинекологических больных // *Кубан. науч. мед. вестн.* – 2007. – № 1–2. – С. 15–16.
7. Молчанов С. В. Эффективность комплекса реабилитационных мероприятий после завершения противоопухолевого лечения онкогинекологических больных репродуктивного периода // *Сиб. онкол. журн.* – 2008. – Прил. 1. – С. 90–91.
8. Маркова М. В., Кришталь Е. В., Свиридова В. В. Система медико-психологической реабилитации женщин, перенесших оперативные вмешательства на внутренних половых органах: мишени, этапы, эффективность // *Психиатрия, психотерапия и клинич. психология*. – 2012. – № 3. – С. 35–45.

СТЕПЕНЬ ИНГИБИРОВАНИЯ СТИМУЛИРОВАННОЙ СУЛЬФАТОМ БАРИЯ ЛЮМИНОЛ-ЗАВИСИМОЙ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ КРОВИ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ТАРТРАЗИНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДАВНОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ДАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

¹кафедра общей патологии медико-биологического факультета

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет

им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ,

Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1; тел: 8 (495) 434-86-37. E-mail: svetlana_chau@mail.ru

²отделение Бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России,

Россия, г. Москва, Каширское шоссе, 24, корп. 2;

тел. (499) 618- 25-26. E-mail: bondarev-galina@yandex.ru

³кафедра ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития» лечебного факультета

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико- стоматологический университет

им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ,

Россия, 103473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1. E-mail: kgurevich@mail.ru;

кафедра патологической физиологии лечебного факультета,

Россия, 105275, г. Москва, ул. Бориса Жигуленкова, 23/1

Исследовали светосумму стимулированной сульфатом бария люминолзависимой хемилюминесценции (СЛХЛ) крови после предварительной инкубации проб крови с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), тартразином у здоровых доноров и больных с непереносимостью НПВП, тартразина с различными клиническими проявлениями. У пациентов с бронхиальными проявлениями непереносимости НПВП, тартразина степень подавления относительной светосуммы СЛХЛ крови возрастает при увеличении давности существования указанной непереносимости. У пациентов только с кожными проявлениями непереносимости НПВП (крапивница/отек Квинке) степень подавления СЛХЛ крови снижается при увеличении давности существования непереносимости данных соединений.

Ключевые слова: непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов, непереносимость тартразина, хемилюминесценция.

**S. V. CHAUSOVA¹, K. G. GUREVICH³, G. P. BONDAREVA²,
E. E. ARUTYUNOVA¹, I. Yu. MALYSHEV³**

**THE DEGREE OF INHIBITION OF BARIUM SULPHATE INDUCED LUMINOL-DEPENDENT
CHEMILUMINESCENCE OF BLOOD UNDER THE INFLUENCE OF NON-STEROIDAL
ANTI-INFLAMMATORY DRUGS, TARTRAZINE DEPENDING ON THE LIMITATIONS
OF INTOLERANCE TO THESE AGENTS**

¹Russian national research medical university, Moscow

АДРЕС ?????

²Institute of Immunology Moscow, Russia

АДРЕС ?????

³Moscow state medical and dental university, Moscow

АДРЕС ?????

We investigated the intensity of barium sulfate stimulated luminol-dependent chemiluminescence (SLCL) blood after pre-incubation of blood samples with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), food dye tartrazine in healthy donors and patients with intolerance to NSAIDs, tartrazine with different clinical manifestations. In patients with bronchial manifestations of intolerance to NSAIDs, tartrazine degree of suppression of SLHL blood increases with the age of the intolerance. Only patients with skin manifestations of intolerance to NSAIDs (urticaria/angioedema) the degree of suppression of SLHL blood degrades with the age of the intolerance of these agents.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs intolerance, tartrazine intolerance, chemiluminescence.

Введение

В 1985 г. В. И. Пыцким и соавторами [6] был открыт феномен специфического угнетения аллергеном стимулированной сульфатом бария люминолзависимой хемилюминесценции (СЛХЛ) периферической крови сенсibilизированных людей. На основе этого феномена был разработан тест для выявления специфической сенсibilизации к пыльцевым, бытовым, лекарственным (пенициллин) и другим аллергенам. Выявлено угнетение СЛХЛ у пациентов с atopическими заболеваниями в пробах крови со специфическим аллергеном при отсутствии изменений на неспецифические агенты. Позже нами было установлено изменение СЛХЛ крови и при псевдоаллергии. Так, добавление нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) к пробам крови пациентов с непереносимостью данных препаратов также вызывало угнетение СЛХЛ крови, которое оказалось дозозависимым [13], в то время как у здоровых доноров показатели СЛХЛ крови под воздействием НПВП были достоверно выше по сравнению с таковыми данных больных. По результатам исследований был разработан безопасный и экономичный тест *in vitro* для диагностики непереносимости аспирина, анальгина, диклофенака [13]. Доказано, что подавление СЛХЛ цельной крови связано с изменением активности НАДФН-оксидазы ПМЛ при воздействии на кровь больных НПВП [8, 9]. Позднее при исследовании нами влияния пищевого красителя тартразина, выступающего в роли псевдоаллергена, на СЛХЛ крови пациентов с непереносимостью тартразина в сочетании с непереносимостью НПВП также было установлено дозозависимое ингибирование СЛХЛ крови под влиянием тартразина у данных пациентов [12]. Кроме того, было доказано, что при воздействии НПВП, тартразина на суспензию ПМЛ показатели СЛХЛ выделенных ПМЛ не имеют достоверных отличий ($p > 0,1$) у доноров и больных с непереносимостью данных псевдоаллергенов, что свидетельствует об отсутствии каких-либо особенностей в работе ферментов окислительного метаболизма ПМЛ, проявляющихся под воздействием НПВП, тартразина у больных с их непереносимостью, по сравнению с донорами [10, 14]. Исходя из этого, мы предположили, что различия в показателях СЛХЛ цельной крови больных с непереносимостью НПВП, тартразина по сравнению с донорами при прединкубации проб крови с указанными псевдоаллергенами [13] связаны с влиянием на ферменты окислительного метаболизма находящихся в плазме крови биологически активных веществ (медиаторов), содержание и соотношение которых различны у доноров и больных с непереносимостью НПВП. Наше предположение хорошо соотносится с результатами экспериментальных и клинических исследований, доказывающих, что на фоне стимуляции аспирином

in vitro увеличивается высвобождение сульфидо-лейкотриенов лимфоцитами периферической крови у пациентов с непереносимостью аспирина по сравнению с толерантными к указанному препарату лицами [17]. Более того, при непереносимости ацетилсалициловой кислоты аспирин провоцирует синтез и высвобождение лимфоцитами периферической крови 15-гидроксизикозатетраеновой кислоты *in vitro*, стимулирует высвобождение гистамина из тромбоцитов, базофилов, тучных клеток [18]. Последнее подтверждается тем фактом, что у больных реакция на НПВП нередко сопровождается увеличением гистамина в плазме крови и его выведением с мочой [5]. Наше предположение об участии биологически активных веществ в подавлении СЛХЛ цельной крови под влиянием НПВП у больных с непереносимостью данных препаратов подтверждают также ранее полученные В. И. Пыцким и соавт. [23] данные об участии гистаминового механизма в подавлении СЛХЛ крови больных с непереносимостью аспирина и/или анальгина при прединкубации проб крови с салицилатом натрия или анальгином. По-видимому, медиаторы, воздействуя на ПМЛ, способны изменять активность ферментов окислительного метаболизма ПМЛ и, следовательно, модифицировать СЛХЛ крови. В частности, при изучении влияния гистамина, используемого в различных концентрациях, на окислительный метаболизм ПМЛ было выявлено, что гистамин дозозависимо изменяет активность НАДФН-оксидазной и миелопероксидазной ферментных систем ПМЛ [3].

Вместе с тем остается неизвестно, как влияет давность возникновения непереносимости НПВП, тартразина на степень угнетения СЛХЛ крови под влиянием данных псевдоаллергенов у пациентов с их непереносимостью с различными клиническими проявлениями. Для выяснения этого вопроса было проведено настоящее исследование.

Материалы и методы

Исследование проведено с участием 58 человек с непереносимостью НПВП в возрасте от 20 до 62 лет (38 женщин, 15 мужчин), из них 33 человека страдали аспириновой астмой, и повышенная чувствительность к НПВП у данных пациентов проявлялась клинически в виде бронхоспазма/ринита; 20 человек страдали хронической псевдоаллергической крапивницей/отеком Квинке, обостряющейся после приема НПВП. У всех пациентов с непереносимостью НПВП в анамнезе отмечалась непереносимость 2 или более НПВП разных химических групп. У 6 пациентов непереносимость НПВП сочеталась с непереносимостью тартразина, из них у 3 пациентов непереносимость тартразина проявлялась реакциями со стороны органов дыхания (бронхоспазм), у 3- только со стороны кожных покровов (крапивница/отек Квинке).

Показания к включению пациентов в исследование: приступы экспираторного диспноэ, ринит, крапивница, отек Квинке при приеме НПВП, при употреблении пищевых продуктов, напитков, лекарственных препаратов, окрашенных тартразином.

Противопоказания к включению пациентов в исследование: прием антигистаминных, антисекреторных, антилейкотриеновых препаратов, интала, НПВП, продуктов и напитков, окрашенных тартразином, за 1 неделю до исследования. Контрольная группа здоровых доноров состояла из 45 человек, не принимавших антигистаминные препараты, НПВП, а также продукты и напитки, окрашенные тартразином, в ближайшие 2 недели до эксперимента.

Для исследования использовали гепаринизированную венозную кровь объемом 1,0 мл (концентрация гепарина – 50 ЕД/мл). Все пациенты и доноры перед началом исследования подписали добровольное информированное согласие на проведение исследования. Клиническое исследование одобрено Межвузовским комитетом по этике, протокол от 17.05.2012 г. № 05-12. Непосредственно перед проведением исследования во взятых образцах цельной крови производили подсчет лейкоцитарной формулы с определением количества и жизнеспособности ПМЛ. Из образцов крови отбирали объемы, содержащие 1×10^6 лейкоцитов, и доводили их до 0,69 мл средой Хенкса. К полученным образцам добавляли 0,01 мл раствора салицилата натрия, метамизола натрия, диклофенака натрия или тартразина в конечных концентрациях 3 мМ, 6 мкМ, 6 мкМ, 4 мкМ соответственно. На указанных концентрациях наблюдались наибольшие различия показателей СЛХЛ крови у пациентов с непереносимостью данных препаратов по сравнению со здоровыми донорами [12, 13]. Салицилат натрия (порошок, Екатеринбургская фарм. фабрика, Россия), метамизол натрия (порошок, «Медокеми Лтд», Кипр) и тартразин (порошок, «Baker Flavors», Индия) растворяли в физиологическом растворе, диклофенак натрия (порошок, «Фарм-стандарт», Россия) – в воде для инъекций. В контрольные пробы вместо используемых препаратов добавляли физиологический раствор или воду для инъекций в том же объеме. Каждую пробу инкубировали в течение 45 мин при 37°C при постоянном перемешивании. Жизнеспособность ПМЛ, определяемая окрашиванием трипановым синим, за время инкубации существенно не изменялась. После инкубации проводили измерение интенсивности хемилюминесценции (ХЛ) проб на 36-куветном биохемилюминесцентном анализаторе БЛМ 3606-01 (г. Красноярск), сигнал от которого поступал на персональный компьютер и анализировался с помощью про-

граммы «BLM-Obrab». В качестве активатора свечения использовали люминол (регистрирует суммарную продукцию активных форм кислорода) [1]. В кювету хемилюминометра вносили 0,7 мл пробы после инкубации и 0,15 мл активатора (2 мМ). Далее измеряли уровень спонтанной ХЛ. После регистрации спонтанной ХЛ добавляли 0,15 мл стимулятора свечения – сульфата бария (2 мг/мл) и регистрировали уровень стимулированной ХЛ. Измерение ХЛ крови проводили в режиме постоянного перемешивания при температуре 37°C. С помощью компьютерной программы BLM-Obrab определяли площадь под кривой ХЛ, отражающую светосумму ХЛ. При оценке влияния НПВП на ХЛ ПМЛ рассчитывали относительную светосумму свечения или индекс соотношения площадей (ИП) как отношение светосумм свечения опытной и контрольной проб.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением программ «STATISTICA», версия, 7.0 и «Excel 2007». Все результаты в данной работе представляли в виде $M \pm m$ (M – среднее арифметическое для анализируемой группы показателей, m – ошибка среднего). Соответствие закона распределения нормальному устанавливали с помощью λ -критерия Колмогорова-Смирнова. Статистическую достоверность отличия измеряемых величин определяли, используя критерий Манна-Уитни. Различия считали достоверно значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования представлены в таблицах 1, 2.

Как видно из данных таблицы 1, у пациентов с бронхиальными проявлениями непереносимости НПВП, тартразина прослеживается тенденция к уменьшению относительной светосуммы СЛХЛ крови под влиянием НПВП, тартразина при увеличении давности существования их непереносимости. Так, у пациентов с непереносимостью аспирина, проявляющейся реакциями со стороны органов дыхания, с давностью возникновения заболевания до 2 лет, прединкубация образцов крови с салицилатом натрия сопровождалась умеренным ингибированием СЛХЛ крови, и ИП был равен $0,83 \pm 0,02$, в то время как у пациентов с длительно существующей непереносимостью аспирина (более 10 лет) наблюдалось выраженное ингибирование СЛХЛ и ИП составлял $0,42 \pm 0,03$.

У пациентов с кожными проявлениями непереносимости НПВП, тартразина, напротив, самые низкие показатели ИП при прединкубации образцов крови с НПВП, тартразином отмечались при давности возникновения непереносимости данных препаратов до 2 лет, самые высокие – у пациентов, страдающих заболеванием более 10 лет. Так, у пациентов с кожными проявлениями непереносимости аспирина при давности возникновения за-

Зависимость относительной светосуммы СЛХЛ (ИП) от давности появления непереносимости НПВП, тартразина у пациентов с реакциями на данные препараты со стороны органов дыхания (бронхоспазм, ринит)

Тестируемые агенты	Относительная светосумма СЛХЛ, отн. ед.				
	Больные с непереносимостью НПВП, тартразина				Доноры
	Продолжительность непереносимости НПВП, тартразина				
	До 2 лет	3–5 лет	6–10 лет	Более 10 лет	
Салицилат натрия	0,83±0,02*	0,72±0,03*	0,66±0,04*	0,42±0,03*	1,01±0,09
Метамизол натрия	0,83±0,04*	0,76±0,02*	0,64±0,03*	0,44±0,04*	1,17±0,08
Диклофенак натрия	1,03±0,05*	0,93±0,04*	0,87±0,06*	0,78±0,04*	1,78±0,17
Тартразин	0,82±0,03*	0,75±0,04*	0,65±0,04*	0,42±0,02*	1,06±0,05

Примечание; * – $p < 0,05$ относительно аналогичной точки здоровых доноров.

болевания до 2 лет прединкубация образцов крови с салицилатом натрия сопровождалась выраженным ингибированием СЛХЛ крови и ИП был равен $0,52 \pm 0,06$, в то время как у пациентов с длительно существующей непереносимостью аспирина (более 10 лет) наблюдалось умеренное ингибирование СЛХЛ крови и ИП составлял $0,87 \pm 0,03$.

У пациентов с непереносимостью тартразина отмечалась аналогичная тенденция в изменении СЛХЛ крови под влиянием тартразина в зависимости от времени, прошедшего с момента возникновения непереносимости этого красителя, у разных клинических групп.

Таким образом, степень подавления СЛХЛ крови под влиянием НПВП, тартразина у пациентов с их непереносимостью зависит от времени, прошедшего с момента возникновения данной непереносимости. У пациентов с бронхиальными проявлениями непереносимости НПВП, тартразина степень подавления относительной светосуммы СЛХЛ крови возрастает при увеличении длительности существования указанной непереносимос-

ти. У пациентов только с кожными проявлениями непереносимости НПВП (крапивница/отек Квинке) степень подавления СЛХЛ крови снижается при увеличении давности возникновения непереносимости данных препаратов.

Мы можем предположить следующее объяснение полученным результатам.

Установлено, что ведущим патогенетическим звеном псевдоаллергической крапивницы, в том числе крапивницы в связи с повышенной чувствительностью к НПВП, тартразину, является нарушение функции гепатобилиарной системы в изолированном виде или в сочетании с заболеваниями желудочно-кишечного тракта [5, 15]. Вместе с тем, у пациентов с псевдоаллергической крапивницей нередко выявляется повышенная чувствительность базофилов, тучных клеток и ряда других клеток к различным ирритантам, в том числе НПВП, тартразину, что сопровождается высвобождением из них медиаторов [5, 15]. Кроме того, у пациентов с хронической крапивницей и непереносимостью НПВП, также как и у

Таблица 2

Зависимость относительной светосуммы СЛХЛ (ИП) от давности появления непереносимости НПВП, тартразина у пациентов с реакциями на данные препараты со стороны кожных покровов (крапивница/отек Квинке)

Тестируемые агенты	Относительная светосумма СЛХЛ, отн. ед.				
	Больные с непереносимостью НПВП, тартразина				Доноры
	Продолжительность непереносимости НПВП, тартразина				
	До 2 лет	3–5 лет	6–10 лет	Более 10 лет	
Салицилат натрия	0,52±0,06*	0,71±0,06*	0,81±0,05*	0,87±0,03*	1,01±0,09
Метамизол натрия	0,63±0,06*	0,73±0,05*	0,79±0,05*	0,94±0,06*	1,17±0,08
Диклофенак натрия	0,84±0,07*	0,99±0,06*	1,23±0,07*	1,34±0,06*	1,78±0,17
Тартоазин	0.45±0.04*	0.61±0.05*	0.69±0.04*	0.84±0.07*	1.06±0.05

Примечание. * - $p < 0,05$ относительно аналогичной точки здоровых доноров.

пациентов с аспириновой астмой, базальный уровень ЛТЕ4 повышен, при этом уровень последнего значительно увеличивается в ответ на прием аспирина [20, 21]. Нарушение функции гепатобилиарной системы сопровождается нарушением инактивации медиаторов: снижением связывания гистамина белками плазмы крови у таких больных, а также уменьшением синтеза гепатоцитами ферментов, инактивирующих медиаторы, в частности, гистамин, другие биогенные амины, лейкотриены. Сложение этих нарушений обычно приводит к развитию крапивницы при приеме НПВП, тартразина у таких больных.

Мы склонны полагать, что снижение ингибирования СЛХЛ крови под влиянием НПВП, тартразина при увеличении давности существования их непереносимости у пациентов с псевдоаллергической крапивницей, возможно, связано с нормализацией функции гепатобилиарной системы с течением времени и, следовательно, увеличением мощности инактивирующих медиаторы механизмов. В частности, увеличением в плазме крови белков и гликопротеинов, связывающих медиаторы (в первую очередь гистамин), в результате чего снижается влияние последних на окислительный метаболизм ПМЛ.

Для пациентов с бронхиальными проявлениями непереносимости НПВП, тартразина мы можем предложить следующее объяснение эффекту возрастания ингибирования СЛХЛ крови под влиянием НПВП, тартразина при увеличении давности развития непереносимости НПВП, тартразина. У пациентов с аспириновой астмой в слизистой оболочке дыхательных путей обнаруживается большое количество тучных клеток [19, 22]. Дегрануляция тучных клеток обеспечивает повышение в сыворотке крови базальных уровней их медиаторов, в частности, триптазы, стабильных метаболитов простагландина D₂, гистамина [16]. Значительное увеличение количества тучных клеток связано с активной выработкой эпителиальными клетками назальных полипов фактора стволовых клеток (SCF), отвечающего за дифференцировку, хемотаксис, выживание и активацию тучных клеток [19]. Вместе с тем у больных с аспириновой астмой также отмечается повышенная чувствительность тучных клеток, базофилов, тромбоцитов и ряда других клеток к действию различных раздражителей, включая НПВП, тартразин [4, 7], что сопровождается дегрануляцией клеток с выбросом цитотоксических и провоспалительных медиаторов. Последнее сопровождается изменением хемилюминесценции крови. Кроме того, нами были установлены снижение фагоцитарной активности ПМЛ периферической крови данных больных, а также снижение способности ПМЛ к праймингу под воздействием бактериальных антигенов [11]. Доказано, что

одним из механизмов упомянутых нарушений функциональной активности ПМЛ является подавление активности НАДФН-оксидазы ПМЛ [11]. Мы предполагаем, что подавление активности НАДФН-оксидазы ПМЛ может быть обусловлено наследственным дефектом работы данной ферментной системы. Однако нельзя исключать также угнетающее влияние глюкокортикостероидных гормонов (ГКС), применяемых для лечения аспириновой астмы, на ферменты окислительного метаболизма ПМЛ [2]. Таким образом, у данных пациентов в опытных пробах крови повышен уровень медиаторов, как базальный, так и стимулированный (при воздействии НПВП, тартразина). Медиаторы угнетают активность ферментов окислительного метаболизма ПМЛ у данных больных, что в условиях нарастающего снижения активности НАДФН-оксидазы ПМЛ в результате частых обострений хронического бронхита и астмы (снижается функциональная активность ПМЛ), а также под влиянием регулярной терапии ГКС будет сопровождаться более выраженным подавлением светосуммы СЛХЛ крови под влиянием НПВП, тартразина по мере увеличения времени, прошедшего от начала заболевания. Однако мы не можем также исключать возможного изменения экспрессии рецепторов для медиаторов на ПМЛ у больных с аспириновой астмой.

Заключение

Степень подавления СЛХЛ крови под влиянием НПВП, тартразина у пациентов с их непереносимостью зависит от времени, прошедшего с момента возникновения данной непереносимости. У пациентов с бронхиальными проявлениями непереносимости НПВП, тартразина степень подавления относительной светосуммы СЛХЛ крови возрастает при увеличении длительности существования указанной непереносимости. У пациентов только с кожными проявлениями непереносимости НПВП, тартразина (крапивница/отек Квинке) степень подавления СЛХЛ крови снижается при увеличении давности возникновения непереносимости данных препаратов. С нашей точки зрения, этот феномен может использоваться для диагностики давности заболевания в тех случаях, когда данные анамнеза противоречивы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю. А., Проскурина Е. В. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция // Успехи биологической химии. – 2009. – Т. 49. – С. 341–388.
2. Владимиров Ю. А., Шерстнев М. П. Хемилюминесценция клеток животных. Итоги науки и техники, сер. «Биофизика». – том 24. – М.: ВИНТИ, 1989. – 176 с.
3. Искусных А. Ю., Башарина О. В., Артюхов В. Г., Алабовский В. В. Влияние гистамина на функциональные свойства нейтрофилов и интенсивность процесса пероксидного

окисления нейтрофилов в крови доноров. Журнал «Вестник ВГУ». Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2008. – № 1. – С. 93–96.

4. Княжевская Н. П. Аспириновая бронхиальная астма и антагонисты лейкотриенов // Русский медицинский журнал. – 2000. – № 12. – С. 505–509

5. Пыцкий В. И. и др. Аллергические заболевания. – издательство «Триада-Х». 3-е изд., перераб. и доп. – М. – 1999. – 470 с.

6. Пыцкий В. И., Сюсюкин Ю. П., Филатов О. Ю., Шерстнев М. П. Способ выявления сенсибилизации организма при аллергических заболеваниях. Авторское свидетельство № 1436643. Приоритет 13.12.85. Зарегистрир. 8.07.88.

7. Пыцкий В. И. Механизмы возникновения и развития бронхиальных астм и основные принципы их лечения. – М.: «Фармарус Принт Медиа», 2008. – 56 с.

8. Чаусова С. В., Балякин Ю. В., Пыцкий В. И., Арутюнова Е. Э., Усанова Е. А. Вклад миелопероксидазной и НАДФН-оксидазной ферментных систем в изменение стимулированной люминолзависимой хемилюминесценции лейкоцитов крови больных с непереносимостью анальгина и/или аспирина под действием анальгина и салицилата натрия // В сборнике материалов научно-практической конференции «Медико-биологические науки для теоретической и клинической медицины», Москва, 28 ноября 2008 г. – С. 99.

9. Чаусова С. В., Бондарева Г. П., Усанова Е. А., Евстратова В. С., Малышев И. Ю. Влияние диклофенака натрия на окислительные функции полиморфно-ядерных лейкоцитов периферической крови здоровых доноров и больных с повышенной чувствительностью к диклофенаку // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9. № 1. – С. 73–76.

10. Чаусова С. В., Гуревич К. Г., Усанова Е. А., Арутюнова Е. Э., Балякин Ю. В., Малышев И. Ю. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на хемилюминесценцию полиморфно-ядерных лейкоцитов у пациентов с непереносимостью данных препаратов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Т. 77. № 5. – С. 28–31.

11. Чаусова С. В., Бондарева Г. П., Усанова Е. А., Синельникова А. Н., Дмитриева Е. А., Малышева Е. В., Гуревич К. Г. Изменение функциональной активности полиморфно-ядерных лейкоцитов периферической крови у больных с астматической триадой // Медицина критических состояний. – 2014. – № 2. – С. 30–35.

12. Чаусова С. В., Бондарева Г. П., Гуревич К. Г., Усанова Е. А., Арутюнова Е. Э., Малышев И. Ю. Возможность применения метода стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции для диагностики непереносимости пищевого красителя тартразина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 4. – С. 136–140.

13. Чаусова С. В., Гуревич К. Г., Бондарева Г. П., Филатов О. Ю., Малышев И. Ю. Возможность диагностики непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов по изменению хемилюминесцентного свечения полиморфно-ядерных лейкоцитов периферической крови // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2014. – № 4. – С. 121–132.

14. Чаусова С. В., Гуревич К. Г., Бондарева Г. П., Арутюнова Е. Э., Малышев И. Ю. Влияние пищевого красителя тартразина на хемилюминесценцию полиморфно-ядерных лейкоцитов периферической крови у пациентов с непереносимостью тартразина // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2014. – № 2. – С. 73–78.

15. Хаумов Р. М. и др. Клиническая аллергология: Рук-во для практических врачей. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 624 с.

16. Bochenek G., Nizankowska E., Gielicz A., Swierczynska M., Szczeklik A. Plasma 9alpha,11beta-PGF2, a PGD2 metabolite, as a sensitive marker of mast cell activation by allergen in bronchial asthma // Thorax. – 2004. – № 59. – P. 459–464.

17. Kim M. S., Cho Y. J. Flow Cytometry-assisted basophil activation test as a safe diagnostic tool for aspirin/NSAID hypersensitivity. – 2012. – V. 4. – № 3. – P. 137–142.

18. Kowalski M. L., Makowska J. S. Аспирин-зависимые заболевания органов дыхания. Современные подходы к диагностике и лечению. Allergy clin. immunol. int. // J. world allergy org. russ. ed. – 2007. – V. 2. – № 1. – P. 12–22.

19. Kowalski M. L., Lewandowska-Polak A., Wozniak J., Ptasińska A., Jankowski A., Wagrowska-Danilewicz M., Danilewicz M., Pawliczak R. Association of stem cell factor expression in nasal polyp epithelial cells with aspirin sensitivity and asthma // Allergy. – 2005. – № 60. – P. 631–637.

20. Mastalerz L., Setkowicz M., Sanak M., Szczeklik A. Hypersensitivity to aspirin: common eicosanoid alterations in urticaria and asthma // J. allergy. clin. immunol. – 2004. – № 113. – P. 771–775.

21. Mastalerz L., Setkowicz M., Szczeklik A. Mechanism of chronic urticaria exacerbation by aspirin // Curr. allergy. asthma rep. – 2005. – № 5. – P. 277–283.

22. Nasser S., Christie P. E., Pfister R., Sousa A. R., Walls A., Schmitz-Schumann M., Lee T. H. Effect of endobronchial aspirin challenge on inflammatory cells in bronchial biopsy samples from aspirin-sensitive asthmatic subjects // Thorax. – 1996. – № 51. – P. 64–70.

23. Pytsky V. I., Filatov O. Ju., Chaushova S. V. Role of histamine in inhibition of stimulated luminol-depended chemiluminescence of blood leucocytes induced by salicylate sodium or metamizole sodium (analgin) in aspirin or/and analgin sensitive patients // Eur. j. of clin. che. & clin. biochem. – 1997. – V. 35. № 9. – P. 94–95.

Поступила 07.05.2015

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии, кафедра неврологии и нейрохирургии
ФПК и ППС Ростовский государственный медицинский университета,
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.
E-mail: olempieva@yandex.ru; dr.khadzieva@mail.ru

Традиционное представление о болезни Паркинсона, как об исключительно двигательном расстройстве претерпело за последние десятилетия существенные изменения. Установлено, что клинические проявления болезни Паркинсона многообразны и включают в себя вегетативные, сенсорные и нервно-психические расстройства. В настоящее время этот спектр немоторных проявлений рассматривается как предиктор болезни Паркинсона, опережающий двигательные симптомы более чем на 10–20 лет.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, премоторные проявления.

I. V. CHERNYKOVA, Z. A. GONCHAROVA, Kh. I. KHADZIEVA, E. A. RABADANOVA

TRADITIONAL PERCEPTION, OF PARKINSONS DISEASE AS A MOTION DISORDER ONLY, HAS

Clinical predictors of Parkinson disease Rostov state medical university
Russia, 344022, Rostov-on-Don, str. Nakhichevan, 29. E-mail: olempieva@yandex.ru; dr.khadzieva@mail.ru

Dramatically changed for the last decades. It is commonly known that clinical manifestations of Parkinsons disease are diverse and consist of autonomic, sensory and neuro-psychiatric disorders. Now days this spectrum of non motional manifestations is considered as a predictor of Parkinsons disease, which show up 10–20 years earlier than motional symptoms appear.

Key words: parkinsons disease, non motional manifestations.

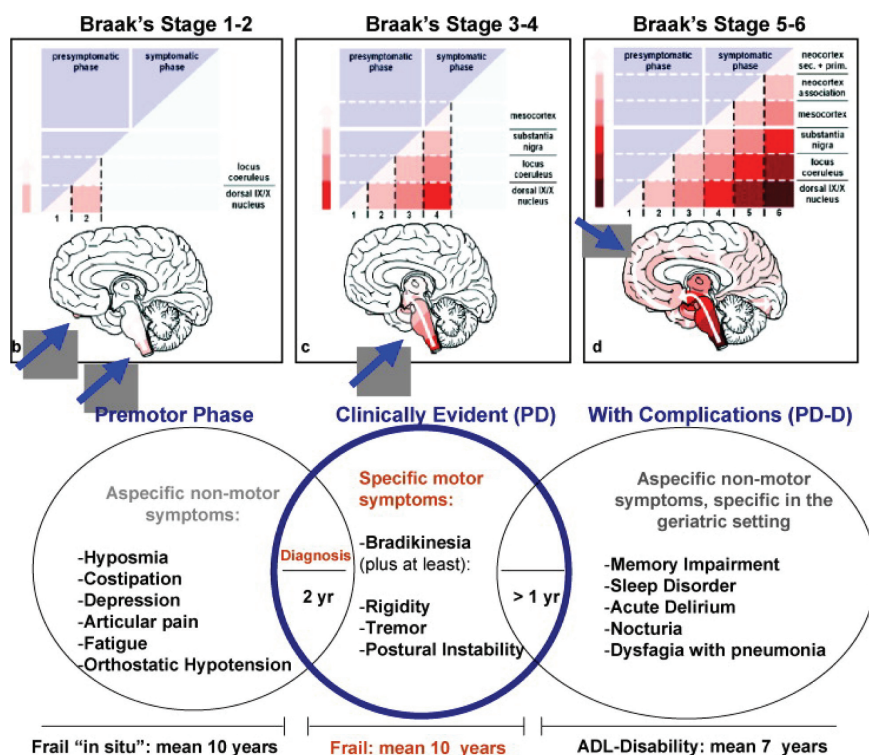
Болезнь Паркинсона – актуальная проблема в современной медицине в связи с тенденцией роста числа страдающих этим заболеванием: среди лиц старше 60 лет – 1%, старше 80 лет – 4 % (1). Болезнь Паркинсона относится к группе заболеваний, проявляющихся расстройствами движений. Развитие характерного для него синдрома паркинсонизма (акинетико-ригидного синдрома) обусловлено резким снижением количества дофамина в черной субстанции и полосатом теле.

Разработанная английским врачом Cotzias заместительная леводопатерапия стала самым большим прорывом в области БП, и? несмотря на то что этот метод уменьшает выраженность основных симптомов и улучшает качество жизни пациентов, L-ДОФА терапия несет с собой множество побочных эффектов, не предотвращает и не замедляет процессы нейродегенерации.

На сегодняшний день известно, что болезнь Паркинсона является мультифакториальным заболеванием, на развитие которого оказывают влияние как экзогенные, так и эндогенные факторы [20]. Воздействие этих факторов приводит к формированию нейротоксических агрегатов альфа-синуклеина [11], который является основным

структурным компонентом телец Леви (патоморфологический маркер БП) [22].

Судя по данным работы Н. Braak и его коллег, синуклеин – позитивные включения при БП встречаются не только в нейронах черной субстанции, они также идентифицированы в экстраингральных структурах, в частности, в обонятельной системе, нижних отделах ствола мозга и периферических отделах вегетативной нервной системы [7] Более того, выявляются патологические агрегаты альфа-синуклеина в ранних и даже латентных периодах развития БП [8]. На основании этих данных была предложена стадийность в течении нейродегенеративного процесса при БП: 1, 2-я стадии – премоторные – поражаются дорсальное ядро п. vagus, ядра шва, обонятельные луковицы, голубоватое пятно, что клинически проявляет себя констипацией, нарушением обоняния, эмоциональными расстройствами. 3, 4 стадии – моторные – поражаются черная субстанция, ядра шва, височный мезокортекс, что клинически приводит к развитию моторных проявлений, нарушению сна, ослаблению памяти, аффективным расстройствам. При 5-й и 6-й стадиях процесс переходит на неокортекс, что приводит к усугублению когнитивных нарушений, психотическим расстройствам [9].



Корреляция между стадиями развития болезни Паркинсона (с указанием пораженного анатомического субстрата) и спектром клинических проявлений.
Источник: 100 years of Lewy pathology/ M. Goedert et al. Nature reviews neurology. 9, 13–24 (January 2013)

Ключевым моментом является то, что длительность премоторной стадии составляет от 10 до 25 лет [2] (рисунок 1). Такая особенность развития нейродегенеративного процесса противоречит синдромальной диагностике самого паркинсонизма как клинического понятия. Ведь паркинсонизм подразумевает сочетание гипокинезии с одним из дополнительных трех симптомов (ригидность, тремор покоя, постуральная неустойчивость), а, по концепции Н. Braak развитие моторных симптомов – результат многолетнего течения болезни. В действительности доказано, что развитие типичных моторных симптомов коррелирует с гибелью свыше 50% дофаминергических нейронов. Именно это выводит на первый план задачу верификации заболевания до проявления акинетико-ригидного синдрома (3, 4-я стадии по Braak), поиск премоторных симптомов, специфических биомаркеров, позволяющих поставить диагноз на ранней стадии дегенерации, когда нейропротекторная терапия может иметь успех в лечении болезни Паркинсона. [10].

В настоящее время к основным премоторным симптомам относят: сенсорные (снижение обоняния, нарушение цветового зрения, болевой синдром), нервно-психические (нарушение поведения в фазе с быстрыми движениями глаз, депрессия и др.), вегетативные (сердечно-сосудистые желудочно-кишечные нарушения, мочеполовые нарушения, нарушения терморегуляции, слезо-

отделения, зрачковой иннервации, кожно-трофические нарушения).

Связь между нарушением обоняния и БП была отмечена более 30 лет назад [5]. По данным нескольких исследований, у 90% больных БП наблюдаются нарушения обонятельной функции: от аносмии до повышенного порога восприятия запахов [12, 13]. G. Webster Ross с коллегами из Гавайского университета обследовали 2276 практически здоровых мужчин японского происхождения с гипосмией и выявили, что пациенты, у которых показатель обонятельного теста (UPSIT) падал до уровня 25%, были в 5 раз более склонны к развитию БП. В течение четырех лет наблюдения у 7% участников развилась БП, и еще у 7% – другие двигательные расстройства [14]. На сегодняшний день считается, что гипосмия на 4–7 лет опережает моторную симптоматику [18]. Весьма интересными представляются данные о взаимосвязи между наличием гипосмии и развитием когнитивных нарушений, зрительный галлюцинаций, что немаловажно при определении тактики ведения пациентов [24]. Для точной оценки нарушения обоняния существуют специальные тесты, обладающие высокой чувствительностью (86%): Sniffin. Sticks- тест; University of Pennsylvania Smell Identification Test, UPSIT (обонятельный идентификационный тест Университета Пенсильвания).

Зрительные нарушения широко распространены при БП. К ним относят нарушение цветово-

го зрения, мигательного и зрачкового рефлекса, движений глаз, пространственного восприятия, распознавания лиц, зрительные галлюцинации [6]. С целью их выявления существуют такие методы, как электроретинография, электроокулография, исследование зрительных вызванных потенциалов, оптическая когерентная томография. Наиболее информативным методом исследования для зрительной системы считается оптическая когерентная томография, обладающая высокой разрешающей способностью в визуализации структуры сетчатки. При помощи ОКТ выявлено значимое истончение толщины сетчатки у пациентов с БП уже на ранних стадиях [23]. ОКТ широко используется в научных работах по изучению латентной стадии БП и претендует на место диагностического маркера нейродегенеративных болезней.

По современным данным, вегетативные нарушения (сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, мочеполовые нарушения, нарушения терморегуляции, слезоотделения, зрачковой иннервации, кожно-трофические нарушения) выявляются у 70–100% больных с БП. Наиболее высокой чувствительностью обладают проявления со стороны желудочно-кишечного тракта, а именно запоры (79%). Дисфункция ЖКТ не ограничивается запорами, она также включает задержку опорожнения желудка, дисфагию и аноректальную дисфункцию. И это неудивительно, так как результаты вскрытия пациентов с БП выявили наличие телец Леви и нейритов Леви во всех вегетативных нейронах сплетений кишечника, от бессимптомной до клинически развернутой стадии. Обнаружение альфа-синуклеина в нейронах блуждающего нерва в латентном периоде позволило предположить самую актуальную на сегодня теорию «двойного удара», согласно которой развитие БП обусловлено воздействием неизвестного нейротропного возбудителя, проникающего в центральную нервную систему через обонятельную луковицу из носовой полости или по волокнам блуждающего нерва из ЖКТ [17]. Конечно, эта теория еще не подтверждена и имеет много противоречий. Но первичное поражение ЖКТ за много лет до развития моторных симптомов доказано как клинически, так и патоморфологически: 1) по данным исследования HAAS, люди с частотой дефекации менее одного раза в день в 2,7 раза больше подвержены риску развития БП [3]; 2) у пациентов с положительной окраской на альфа-синуклеин биоптатов подслизистого слоя толстого кишечника через 2–5 лет развилась БП [21].

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы можно считать самыми инвалидизирующими проявлениями БП. Обнаружение телец Леви в сердце и звездчатых ганглиях при их отсутствии в ЦНС при аутопсии позволило рассматривать вегетативные нарушения со стороны ССС в качестве

преморального симптома [15]. К вегетативным нарушениям со стороны сердечно-сосудистой системы относятся: ортостатическая гипотензия, снижение вариабельности сердечного ритма, симпатическая денервация сердца. Имеются данные о неврологически здоровой группе пациентов с ослабленной реакцией сердечного ритма при кардионагрузке, у которых впоследствии (в среднем через четыре года) развилась БП. В ретроспективной оценке клинических данных группы из 35 человек с БП и ортостатической гипотензией, у 21 (60%) человека зарегистрирована ортостатическая гипотензия до, одновременно или в течение года после развития моторной симптоматики. Особый интерес представляют результаты исследования симпатической денервации сердца у пациентов с БП, в ходе проведения сцинтиграфии миокарда обнаружено снижение поглощения радиоизотопа MIBG на ранних стадиях болезни. Каких-то масштабных исследований с выявлением симпатической денервации сердца в премоторной стадии БП еще нет, но исследования бессимптомного носителя точечной мутации подтвердило снижение поглощения MIBG миокардом [16].

По результатам многолетнего исследования (с 1986 г. по 2002 г.) большой когорты мужчин показано, что эректильная дисфункция почти в четыре раза увеличивает риск развития БП [25].

Для исследования вегетативных нарушений существуют специализированные шкалы: шкала вегетативных расстройств у больных с паркинсонизмом, шкала вегетативных симптомов у пациентов с БП (Scale for Outcomes in PD). Для оценки вариабельности сердечного ритма используют ЭКГ (изменчивость интервалов R-R, последовательность циклов сердечных сокращений). Хотя считается, что в качестве скрининга лучше использовать шкалы, специфичные для отдельного немоторного проявления. К более специфичным методам определения поражения периферической нервной системы относятся биопсия подслизистого слоя толстого кишечника, пункционная биопсия кожи и слюнных желез для выявления альфа-синуклеина. Внедрение этих методов в практику остается предметом дискуссий, хотя они вполне могут претендовать на методы массового скрининга.

Еще одним немоторным симптомом БП считают нарушение цикла «сон-бодрствование». К самым частым проявлениям относят расстройство поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз. Этот вид парасомнии характеризуется яркими, часто страшными снами, сопровождающимися двигательными феноменами [4]. В последнее время нарушение сна в фазу с быстрыми движениями глаз признается как предвестник развития нейродегенеративных заболеваний, особенно БП. По данным ряда исследований, расстройство по-

Спектр доступных дополнительных методов исследования при болезни Паркинсона

Биомаркеры	Объект исследования	Методы исследования	Значимость метода
Симпатическая денервация миокарда	Вегетативная система	Сцинтиграфия миокарда изотопом MIGB	Выявляется на ранней стадии БП, недостаточно специфична, дорога
Снижение дофамина в стригмате или снижение дофаминового переносчика	Нигростриарная дисфункция	ПЭТ с $[^{18}\text{F}]$ флюородопой, ОФЭКТ с препаратами на основе тропана	Выявляется на ранней стадии БП, достоверный метод, дорог и малодоступен
Гиперэхогенность черной субстанции	Черная субстанция	Транскраниальное ультразвуковое сканирование головного мозга	Выявляется на ранней стадии, неинвазивный, доступный метод
Истончение и дегенерация сетчатки глаза	Сетчатка глаза	Оптическая когерентная томография	Выявляется на ранней стадии, неспецифичный метод
Уровни: *общего альфа-синуклеина; *соотношения олигомерного и общего альфа-синуклеина *DJ-1 *уратов	ЦСЖ	Иммуноферментный и ферментативный анализы	Противоречивые результаты относительно специфичности и чувствительности, уровень уратов может стать предиктором прогрессирования БП
Панель белков (DJ-1, альфа-синуклеина, общ тау, фосфор. тау, В-амилоида 42, Flt3 лиганд и фракталкин)		Иммуноанализ (Luminex)	Хорошая чувствительность и специфичность, не проверяется
Уровни * олигомер. альфа-синуклеина * DJ-1 изоформы * уратов * маркеров окис. стресса	ЦСЖ	Иммуноанализ, ферментативный анализ	Недостаточно чувствителен и специфичен, перспективный метод
Уровни 8-OHdG	Цельная кровь, сыворотка, плазма или элементы крови	Иммуноанализ	Предиктор прогрессирования заболевания, очень маленькая доказательная база
Иммуно-реактивная ткань: *альфа-синуклеин	Моча Биоптаты периферических тканей (толстой кишки, кожи, слюнной железы)	Иммуногистохимия	Предиктор премоторной стадии, маленькая доказательная база

Источник: Proteomics as a new paradigm to tackle Parkinsons disease research challenges / V. Licker, P. Burkhard. – Translational Proteomics, 2014. – V. 4–5. – P. 1–17.

ведения в фазу быстрого сна может предшествовать развитию БП за 5–10 лет у 38–81% пациентов [19]; по другим данным – предшествовать развитию нейродегенеративных (БДЛ, БП) заболеваний за 12 лет у 52% пациентов [26]. Некоторые исследователи утверждают о повышении риска (почти в 12 раз) развития деменции у пациентов с БП при наличии нарушений поведения в фазу быстрого сна. Для выявления этого вида парасомнии разработаны опросники (RBD1Q, MSQ), обладающие высокой специфичностью – до 87,2%. С 2005 г. нарушение поведения в ФБС диагностируется при помощи полисомнографического исследования, которое выявляет отсутствие физиологической атонии в ФБС, увеличение мышечного тонуса, а также плотности быстрых движений глаз.

Безусловно, упомянутые выше премоторные клинические проявления не обладают высокой специфичностью, встречаются при многих других дегенеративных заболеваниях и требуют дальнейшего изучения. Однако уже сегодня понятно, что комплекс таких клинических симптомов у пациента требует пристального внимания практикующего врача и диктует необходимость дальнейшего наблюдения и обследования. Представленные нашему вниманию скрининговые программы по выявлению лиц с высоким риском развития БП, несмотря на различные методы обследования, в принципе работают по одной схеме: 1) выявление претендентов на БП; 2) более детальное обследование одним или несколькими доступными методами. В таблице изложен более полный список методик кандидатов для выявления ранней стадии БП.

Таким образом, диагностирование премоторных симптомов дает возможность выявить группы населения с повышенным риском развития БП. По мнению многих ученых, наблюдение и обследование этой группы лиц являются ключевым направлением в идентификации надежных биомаркеров, которые могут быть использованы в целях диагностики болезни на доклинической стадии, помогут отслеживать прогрессирование болезни, необходимое для объективной оценки эффективности симптоматической или нейропротективной терапии. Система премоторных признаков на сегодняшний день является одним из концептуальных и перспективных направлений в изучении болезни Паркинсона, требует тесной взаимосвязи клиницистов и науки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иллариошкин С. Н., Власенко А. Г., Федотова Е. Ю. Современные возможности идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса // *Анналы клин. и эксперим. неврологии*. – 2013. – № 2. – С. 39–50.
2. Л. Левин О. С., Докадина В. Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона // *Неврологический журнал*. – 2005. – № 5. – С. 41–49.

3. Abbott R. D., Petrovich H et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinsons disease // *J. neurol.* – 2001. Aug. – № 57 (3). – P. 456–462.
4. Abnimanu Mahajan, Liana S. Rosenthal et al. REM sleep behavior and motor findings in PD: A Cross-sectional analysis // *Tremor other hyperkinet mov (NY)*. – 2014. – № 4. – P. 245.
5. Ansari K. A., Johnson A. Olfactory function in patients with Parkinson's disease // *Journal of chronic diseases*. – 1975. – № 28 (9). – P. 493–497.
6. Armstrong R. A. *Visual Symptoms in P. D.* Parkinsons Dis. – 2011.
7. Braak H., Sastre M., Bohl J. R., et al. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons // *Acta neuropathol.* – 2007. – № 113. – P. 421–429.
8. Braak H., Del Tredici K. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinsons disease. – 2003. – № 24 (2). 2 P. 197–211.
9. Braak H., Del Tredici K., Bratzke H., et al. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages) // *J. neurol.* – 2002. – № 249 (suppl 3). – P. 1–5.
10. Breen D. P., Michell A. W., Barker R. A. Parkinson's disease – the continuing search for biomarkers // *Clin. chem. lab. med.* – 2011.
11. Cookson M. R., Bandmann O. Parkinsons disease: insight from pathways // *Human molecular genetics*. – 2010. – № 19. – P. 21–27.
12. Doty R. L. Olfactory dysfunction in parkinsons disease // *Nat. rev. neurol.* – 2012. May. – № 8 (6). – P. 329–339.
13. Herting B., Schulze S. et al. A longitudinal study of olfactory function in patients with idiopathic PD // *J. neurol.* – 2008. – № 255. – P. 367–370.
14. Haehner A., Hummel T. et al. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic PD // *Mov. disord.* – 2007. – № 22. – P. 839–842.
15. Jose-Alberto Palma and Horacio Kaufman. Autonomic disorders predicting Parkinson disease // *Parkinsonism relat disord.* – 2014. Jan. – № 20 (01). – P. 94–98.
16. Kim J. S, Lee K. S. et al. Cardiac sympathetic denervation is correlated with parkinsonian midline motor symptoms // *J. neurol. sci.* – 2008. Jul. – № 270 (1–2). – P. 122–126.
17. Naomi P Visanji et al. The prion hypothesis in PD: Braak to the future // *Acta neuropathol. commun.* – 2013. – № 1, 2.
18. Ponsen M. M, Stoffers D et al. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of PD // *An. neurol.* – 2004. – № 56. – P. 173–181.
19. Sanju P. Joy. et al. Alterations in Polysomnographic (PSG) profile in drug-naïve PD // *An. indian. acad. neurol.* – 2004. Sep. – № 17 (3). – P. 287–291.
20. Schapira A. H., Jenner P. Etiology and pathogenesis of parkinsons disease // *Mov. disord.* – 2011. May. – № 26 (6). – P. 1049–1055.
21. Shanon K. M., Keshavarzian A et al. Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor PD? Evidence from 3 cases // *Mov. disord.* – 2012. – № 27. – P. 716–719.
22. Stefanis L. Alpha-synuclein in parkinsons disease // *Cold spring harbor persptives in med*, 2012. Feb. – № 2 (2).

23. Swanson E. A., Izatt J. A. et al. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography // Opt. lett. – 1993. – № 18. – P. 1864–1866.

24. Toru baba at al severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with PD: a 3 year longitudinal study // Brain a jour of neur. – 2012. Jan. – P. 161–169.

25. Xiang Gao, Honglei Chen et al. Erectile function and risk of parkinsons disease // Am. j. epidemiol. – 2007. Dec. – № 166 (12). – P. 1446–1450.

26. Wu Y., Le W., Jankovic J. Preclinical biomarkers of parkinson disease // Arch. neurol. – 2011. – № 68. – P. 22–30.

Поступила 17.03.2015

**В. И. ЯКУШЕВ, В. В. ГУРЕЕВ, М. В. ПОКРОВСКИЙ,
М. В. КОРОКИН, О. С. ГУДЫРЕВ, Т. Г. ПОКРОВСКАЯ,
Е. А. БЕСХМЕЛЬНИЦЫНА, А. С. ЛИТВИНОВА, В. В. ЕЛАГИН**

ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТИВНАЯ И КАРДИОПРОТЕКТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ СЕЛЕКТИВНОГО ИНГИБИТОРА АРГИНАЗЫ II В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*Кафедра фармакологии ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный
исследовательский университет»,*

Россия 30500, г. Белгород, ул. Победы 85; тел: (4722) 30-13-73. E-mail: vladi-yakus@yandex.ru

Исследована эндотелиопротективная и кардиопротективная активность селективного ингибитора фермента аргиназы II, вещества под шифром ZB49-0010C, на модели L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота в эксперименте. Результаты исследований доказывают наличие у селективного ингибитора фермента аргиназы II, вещества под шифром ZB49-0010C, дозозависимой эндотелиопротективной и кардиопротективной активности, выраженность которой усиливается с увеличением дозы.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, селективный ингибитор аргиназы II, оксид азота, L-NAME.

**V. I. YAKUSHEV, V. V. GUREEV, M. V. POKROVSKII, M. V. KOROKIN, O. S. GUDYREV,
T. G. POKROVSKAYA, E. A. BESKHMELNITSYNA, A. S. LITVINOVA, V. V. ELAGIN**

**ENDOTHELIOPROTECTIVE AND CARDIOPROTECTIVE ACTIVITY
OF SELECTIVE ARGINASE II INHIBITOR**

*Department of pharmacology Belgorod state national research university
Russia, Belgorod, street Victory, 85. tel. (4722) 30-13-73. E-mail: vladi-yakus@yandex.ru*

They researched endothelioprotective and cardioprotective activity of arginase II selective inhibitor (substance code ZB49-0010C) in model of L-NAME-induced deficit of nitric oxide. The results of studies of arginase II selective inhibitor (substance code ZB49-0010C) show the presence dose-dependent endothelioprotective and cardioprotective activity, the severity of which sincreases with increasing dose.

Key words: endothelial dysfunction, arginase II selective inhibitor, nitric oxide, L-NAME.

Введение

На сегодняшний день смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы занимает лидирующие позиции в развитых странах мира. Основным предиктором данной группы заболеваний выступает эндотелиальная дисфункция, которая проявляется нарушением релаксационных, антиагрегационных и ряда других свойств сосудистого эндотелия [1, 2, 4, 5, 6]. Ключевым звеном патогенеза эндотелиальной дисфункции выступает дефицит эндогенного оксида азота. Оксид азота (NO) – это ведущий гуморальный фактор релаксации сосудов, вырабатываемый эндотелием [3,

7, 9, 10]. В организме человека и животных оксид азота синтезируется из аминокислоты L-аргинина под действием фермента эндотелиальной NO-синтазы (e-NOS). При этом фермент аргиназа II катализирует процесс перехода L-аргинина в L-орнитин, что приводит к уменьшению содержания субстрата для синтеза оксида азота. Именно поэтому селективная блокада фермента аргиназы II будет способствовать повышению содержания L-аргинина, что приведет к увеличению выработки оксида азота [11, 15]. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение эндотелиопротективной и кардиопротективной активности

селективного ингибитора фермента аргиназы II в широком диапазоне доз.

Материалы и методы

Опыты проводились на белых крысах-самцах линии Wistar массой 200–250 г. Для моделирования эндотелиальной дисфункции N-нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME) вводился внутривентриально в дозе 25 мг/кг 1 раз в сутки в течение 7 дней. В эксперименте были использованы следующие группы животных: 1) интактные – внутрижелудочное введение 1%-ной крахмальной слизи раствора хлорида натрия в дозе 10 мл/кг в течение 7 суток (n=10); 2) контрольные – внутривентриальное введение L-NAME в дозе 25 мг/кг 1 раз в сутки в течение 7 дней (n=10); 3) селективный ингибитор фермента аргиназы II, вещество ZB49-0010C внутривентриально в дозе 1 мг/кг 1 раз в сутки в течение 7 дней подряд; 4) селективный ингибитор фермента аргиназы II, вещество ZB49-0010C внутривентриально в дозе 5 мг/кг 1 раз в сутки в течение 7 дней подряд; 5) селективный ингибитор фермента аргиназы II, вещество ZB49-0010C внутривентриально в дозе 10 мг/кг 1 раз в сутки в течение 7 дней подряд. Селективный ингибитор фермента аргиназы II, вещество ZB49-0010C вводилось в течение 7 дней за 30 минут до введения L-NAME (n=10).

На 8-й день от начала эксперимента под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) вводили катетер в левую сонную артерию для регистрации показателей артериального давления (АД), болюсное введение фармакологических агентов осуществляли в бедренную вену. Показатели гемодинамики: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и

частоту сердечных сокращений (ЧСС) – измеряли непрерывно посредством датчика TSD104A и аппаратно-программного комплекса MP150 производства «Biosas System, Inc.», США. Помимо измерения АД проводили ряд функциональных тестов с последующей оценкой изменения параметров гемодинамики (САД, ДАД, ЧСС) на эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) и на эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭЗВД) [8].

Степень эндотелиальной дисфункции, а также эффективность ее коррекции у экспериментальных животных исследуемыми препаратами оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД) [8].

Для оценки функциональных возможностей миокарда у животных, находящихся на управляемом дыхании, катетеризировали полость левого желудочка и проводили нагрузочные пробы на адренореактивность и нагрузку сопротивлением [8].

Уровень стабильных метаболитов NO (т. е. суммарную концентрацию нитратов и нитритов, NOx) определяли колориметрическим методом в плазме крови крыс.

Статистическую обработку результатов исследования проводили по общепринятым методам, рассчитывая средние значения показателей (M) и ошибку средней арифметической ($\pm m$). Достоверность различий между средними значениями определяли по непарному t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования

Моделирование патологии с помощью блокады эндотелиальной NO-синтазы N-нитро-L-аргинин метиловым эфиром (L-NAME) приводило к развитию артериальной гипертензии (САД – 190,3 $\pm$ 6,7;

Таблица 1

Показатели артериального давления, коэффициента эндотелиальной дисфункции и концентрации стабильных метаболитов оксида азота (Total NOx) при моделировании и коррекции L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота селективным ингибитором фермента аргиназы II, веществом под шифром ZB49-0010C (n=10, M $\pm$ m)

Группы животных	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	КЭД, у. е.	Total NOx, мкМ
Интактные	137,7 $\pm$ 3,7	101,9 $\pm$ 4,3	1,1 $\pm$ 0,1	114,0 $\pm$ 3,4
Получавшие L-NAME (25 мг/кг) 7 дней	190,3 $\pm$ 6,7*	145,0 $\pm$ 3,9*	5,4 $\pm$ 0,6*	55,0 $\pm$ 2,9*
Получавшие L-NAME + ZB49-0010C (1 мг/кг)	201,5 $\pm$ 10,0*	151,3 $\pm$ 4,9*	4,0 $\pm$ 0,5**	75,2 $\pm$ 3,6**
Получавшие L-NAME + ZB49-0010C (5 мг/кг)	174,1 $\pm$ 5,9**	132,7 $\pm$ 5,0**	3,3 $\pm$ 0,5**	89,5 $\pm$ 2,5**
Получавшие L-NAME + ZB49-0010C (10 мг/кг)	159,5 $\pm$ 7,4**	129,0 $\pm$ 5,8**	2,3 $\pm$ 0,3**	100,8 $\pm$ 3,0**

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, * – достоверное различие с группой интактных животных (p<0,05); ** – достоверное различие с группой животных, получавших L-NAME (p<0,05).

Влияние селективного ингибитора фермента аргиназы II, вещества под шифром ZB49-0010C на функциональные возможности миокарда при проведении нагрузочных проб на фоне моделирования L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота ($M \pm m$, $n=10$)

Группа животных	Адренореактивность (мм рт. ст.)	Исчерпание миокардиального резерва (%)
Интактные	$199,2 \pm 8,3$	$83,6 \pm 4,3$
Получавшие L-NAME (25 мг/кг) 7 дней	$247,3 \pm 4,8^*$	$66,0 \pm 4,6^*$
Получавшие L-NAME + ZB49-0010C (1 мг/кг)	$239,1 \pm 10,0$	$73,7 \pm 7,4^{**}$
Получавшие L-NAME + ZB49-0010C (5 мг/кг)	$195,5 \pm 12,0^{**}$	$82,0 \pm 7,8^{**}$
Получавшие L-NAME + ZB49-0010C (10 мг/кг)	$183,0 \pm 8,3^{**}$	$89,7 \pm 7,6^{**}$

Примечание: * – достоверное различие с группой интактных животных ($p < 0,05$); ** – достоверное различие с контрольной группой ($p < 0,05$).

ДАД $-145,0 \pm 3,9$ мм рт. ст.). Тогда, как у интактных животных значения САД и ДАД находились в пределах физиологической нормы. Влияние селективного ингибитора фермента аргиназы II, вещества под шифром ZB49-0010C на исходные показатели артериального давления, коэффициента эндотелиальной дисфункции и концентрацию стабильных метаболитов оксида азота (Total NOx) в плазме крови у наркотизированных крыс при моделировании L-NAME-индуцированной патологии представлено в таблице 2.

Обнаружено, что ежедневное введение селективного ингибитора фермента аргиназы II, вещества под шифром ZB49-0010C на фоне моделирования L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота предотвращает повышение КЭД и снижение концентрации стабильных метаболитов оксида азота. При этом данные эффекты носили дозозависимый характер. Так в дозе 10 мг/кг селективный ингибитор фермента аргиназы II, вещество под шифром ZB49-0010C, наиболее выраженно предотвращал повышение КЭД и снижение концентрации стабильных метаболитов оксида азота на фоне моделирования L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции, тогда как в дозе 1 мг/кг воздействие на данные показатели было незначительным, а в дозе 5 мг/кг эффективность была промежуточной между дозой 1 и 10 мг/кг (табл. 1). Также установлено, что селективный ингибитор фермента аргиназы II, вещество под шифром ZB49-0010C предотвращает повышение АД, причем в дозе 10 мг/кг наиболее выраженно, тогда как в дозе 1 мг/кг не оказывает влияния на данный показатель.

Для оценки влияния селективного ингибитора фермента аргиназы II, вещества под шифром

ZB49-0010C на функциональные показатели сократимости миокарда левого желудочка на фоне моделирования L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота проводились пробы на адренореактивность и нагрузку сопротивлением, результаты которых представлены в таблице 2.

Проба на адренореактивность характеризовалась выраженным повышением абсолютных значений ЛЖД в группе животных, получавших L-NAME, в сравнении с группой интактных животных. При этом ежедневное введение селективного ингибитора фермента аргиназы II, вещества под шифром ZB49-0010C на фоне моделирования L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота предотвращало повышение адренореактивности, причем наиболее выраженно в дозе 10 мг/кг, тогда как в дозе 1 мг/кг не отмечено статистически достоверных отличий по сравнению с контрольной группой.

При проведении пробы на нагрузку сопротивлением установлено, что введения селективного ингибитора фермента аргиназы II, вещества под шифром ZB49-0010C предотвращало падение сократимости миокарда левого желудочка от 5-й до 25-й секунды пережатия восходящей аорты. При этом влияние носило дозозависимый характер. Так, в дозе 10 мг/кг отмечалось наиболее выраженное предотвращение падения миокардиального резерва, тогда как в дозе 1 мг/кг влияние на сократительную активность миокарда было минимальным.

Обсуждение

Таким образом, проведенные исследования показали, что селективный ингибитор фермента аргиназы II, вещество под шифром ZB49-0010C

обладает выраженной дозозависимой эндотелиопротективной активностью, которая проявляется в предотвращении нарушений взаимоотношения эндотелиозависимой и эндотелионезависимой вазодилатации и улучшении NO-синтезирующей функции эндотелия на ADMA-подобной модели патологии. При этом данные эффекты наиболее выражены в дозе 10 мг/кг. Исследование влияния селективного ингибитора аргиназы II на сократимость миокарда выявило его выраженное дозозависимое кардиопротективное действие, которое проявлялось в уменьшении чувствительности миокарда к адреналину и сохранении миокардиального резерва при проведении пробы на нагрузку сопротивлением. При этом также данные эффекты были максимальны в дозе 10 мг/кг. Данные эффекты в первую очередь связаны с повышением биодоступности L-аргинина как основного субстрата для синтеза оксида азота за счет блокирования его биотрансформации аргиназой II.

Полученные данные полностью перекликаются с результатами, полученными другими авторами [12, 13, 14, 16] и свидетельствуют о перспективности создания лекарственных препаратов, подавляющих активность аргиназы II. Селективность исследуемого препарата делает его более предпочтительным, т. к. нет влияния на обмен мочевины [11, 15].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабко А. В. Влияние сочетанного применения ингибитора аргиназы L-норвалина и фиксированной комбинации лозартана и гидрохлоротиазида в одной таблетке на эндотелиальную дисфункцию при экспериментальном моделировании L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота / А. В. Бабко, М. В. Покровский, Е. Г. Терехова и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 4. – С. 24–28.
2. Бокарев И. Н. Артериальная гипертензия – болезнь или фактор риска? // Клинич. медицина. – 2004. – № 9. – С. 69–71.
3. Покровская Т. Г. Использование L-аргинина в профилактике нарушений функции эндотелия в условиях ингибирования эндотелиальной и индуцибельной NO-синтаз / Т. Г. Покровская, В. И. Кочкаров, М. В. Покровский и др. // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т. 9. № 3. – С. 328.
4. Покровская Т. Г. Роль фармакологической коррекции метаболического пути L-аргинин/NO при моделировании дефицита оксида азота // Кубанский науч. мед. вестн. – 2008. – № 4. – С. 122–125.
5. Покровская Т. Г. Эндотелиопротективное действие L-аргинина при фармакологическом способе моделирования дефицита оксида азота / Т. Г. Покровская, В. И. Кочкаров, Л. М. Даниленко и др. // Научные ведомости Белгородского гос. ун-та. – 2006. – № 3 (23). Вып. 4. – С. 43–51.

6. Покровский М. В. Эндотелиопротективные эффекты L-аргинина при экспериментальном моделировании дефицита оксида азота / М. В. Покровский, Т. Г. Покровская, В. И. Кочкаров, Е. Б. Артюшкова // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2008. – Т. 71. № 2. – С. 29–31.

7. Покровский М. В. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте / М. В. Покровский, В. И. Кочкаров, Т. Г. Покровская и др. // Кубанский научно-медицинский вестник. Краснодар, 2006. № 10. С. 72–77.

8. Солонин Д. Л. Роль оксида азота в регуляции растяжимости артериальных сосудов у нормо- и гипертензивных крыс / Д. Л. Солонин, А. В. Сыренский, М. М. Галагудза и др. // Артериальная гипертензия. – 2002. – № 6. – С. 57–64.

9. Цепелева С. А. Кардио- и эндотелиопротективные эффекты ингибитора аргиназы L-норвалина при моделировании L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота / С. А. Цепелева, М. В. Покровский, Т. Г. Покровская и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 4. – С. 185–187.

10. Якушев В. И. Аргиназа – новая мишень для фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции / В. И. Якушев, М. В. Покровский, М. В. Корокин и др. // Научные ведомости БелГУ. Сер. «Медицина. Фармация». – 2012. – № 22 (141). Вып. 22/3. – С. 36–41.

11. Arginase inhibition mediates renal tissue protection in diabetic nephropathy by a nitric oxide synthase 3-dependent mechanism / H. You, T. Gao, T. K. Cooper (et al.) // Kidney int. – 2013. – Vol. 84 (6). – P. 1189–1197. doi: 10. 1038/ki. 2013. 215.

12. Arginase inhibition improves endothelial function in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus / A. Shemyakin, O. Kövamees, A. Rafnsson (et al.) // Circulation. – 2012. – Vol. 126 (25). – P. 2943–2950. doi: 10. 1161/Circulationaha. 112. 140335.

13. Arginase II inhibition prevents nitrate tolerance / S. M. Khong, K. L. Andrews, N. N. Huynh (et al.) // Br. j. pharmacol. – 2012. – Vol. 166 (7). – P. 2015–2023. doi: 10. 1111/j. 1476–5381. 2012. 01876. x.

14. Bivalacqua T. Increased expression of arginase II in human diabetic corpus cavernosum in diabetic-associated erectile dysfunction / T. Bivalacqua, W. Hellstrom, P. Kadowitz et al // Biochem biophys. res. commun. – 2001. – Vol. 283. – P. 923–927.

15. Effect of arginase inhibition on ischemia–reperfusion injury in patients with coronary artery disease with and without diabetes mellitus / O. Kövamees, A. Shemyakin, J. Pernow // PLoS one. – 2014. – Jul. 29. – № 9 (7). – P. 103–260. doi: 10. 1371/journal. pone. 0103260.

Исследование выполнено при поддержке гранта Президента РФ № МД-4711. 2015.7 и Министерства образования и науки РФ (соглашение № 14. 578.21.0012, уникальный идентификатор соглашения RFMEFI57814X0012).

Поступила 23.04.2015

**И. В. БАЛЯЗИН-ПАРФЕНОВ¹, Э. Е. РОСТОРГУЕВ¹, С. С. ТОДОРОВ¹,
С. Э. КАВИЦКИЙ¹, Д. П. АТМАЧИДИ¹, Е. А. ФЕДОСОВ¹, И. А. КРАСНОЧЕНКО²**

МЕТАСТАЗ РАКА ЛЕГКОГО В НАМЕТ МОЗЖЕЧКА, СИМУЛИРУЮЩИЙ МЕНИНГИОМУ

¹ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России,
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63;
тел. +7928 2267155. E-mail: balyazinparfenov@mail.ru;

²Центр МРТ «Черноземье»,
Россия, 347935 г. Таганрог, ул. Ломакина, 57

В литературе уже описаны случаи метастазирования в твердую мозговую оболочку (ТМО) рака различной локализации. В нашем наблюдении у больной 43 лет метастаз рака легкого (по данным МРТ) симулировал менингиому латеральной поверхности намета мозжечка с компрессией медиобазальных отделов правой височной доли. Больная оперирована, гистологическое исследование – метастаз папиллярной аденокарциномы легкого в ТМО намета мозжечка с участками инвазии опухоли в твердую мозговую оболочку. Сделаны выводы о довольно частом бессимптомном течении первичных опухолей с манифестацией их метастазами в головной мозг. У пациентов с выявленными новообразованиями головного мозга обязателен поиск первичной опухоли для исключения метастатического поражения головного мозга и своевременного начала адекватного комплексного лечения.

Ключевые слова: метастаз рака, намет мозжечка.

**I. V. Balyazin-Parfenov¹, E. E. Rostorguev¹, S. S. Todorov¹, S. E. Kavitskiy¹,
D. P. Atmachidi¹, E. A. Fedosov¹, I. A. Krasnochenko²**

METASTASIS OF LUNG CANCER IN THE TENTORIUM OF THE CEREBELLUM, SIMULATING A MENINGIOMA

¹Rostov state research oncology institute,
Russia, 344037, Rostov-on-don, street 14- Line, 63; tel. +7928 2267155. E-mail: balyazinparfenov@mail.ru

²center MRI «Chernozemye»,
Russia, 347935, Taganrog, str. Lomakina, 57

In the literature already described cases of metastasis to the dura (dura) of various cancers. In our observation, the patient was 43 years metastasis of lung cancer (MRI) faked a meningioma of the lateral surface of the Tentorium of cerebellum with compression mediobasal divisions of the right temporal lobe. The patient was operated, histological studies metastasis of papillary adenocarcinoma of the lung in the dura of the Tentorium of cerebellum with areas of tumor invasion into the dura. Conclusions on a fairly frequent asymptomatic course of primary tumors, with the manifestation of their brain metastases. The patients with known brain tumors are subject to mandatory search of the primary tumor to exclude metastatic brain lesions and timely initiation of adequate comprehensive treatment.

Ключевые слова

В последние годы мы довольно часто сталкиваемся с манифестацией первичной опухоли только с появлением метастатического поражения головного мозга. Современная визуализация (МРТ) диагностирует объемные образования головного мозга. Их структура, локализация, зона роста опухоли, неврологический статус больных позволяют утверждать наличия первичной опухоли головного мозга.

В литературе уже описаны случаи метастазирования в твердую мозговую оболочку (ТМО) рака молочной железы, предстательной железы, гортани, толстой кишки, эндометрия, желудка, мочевого пузыря, лимфом, лейкозов, нейроblastомы, легкого [1, 2]. Но мы не встретили случаев, иллюстрирующих метастатическое поражение намета мозжечка, симулирующее менингиому,

хотя встречались литературные данные, в которых метастазы в ТМО сначала рассматривались как менингиомы и даже сопровождались субдуральными гематомами [3, 4]. В связи с этим приводим клиническое наблюдение метастаза рака верхней доли левого легкого в намет мозжечка у 43-летней женщины, который по данным МРТ симулировал менингиому латеральной поверхности намета мозжечка с компрессией медиобазальных отделов правой височной доли. Больная П., 43 года (история болезни № 9825/б), поступила в отделение нейроонкологии ФГБУ РНИОИ Минздрава России (директор института, профессор О. И. Кит) 26.06.2012 г. с жалобами на головокружение, головную боль, периодическую шаткость при ходьбе. Из анамнеза: в течение месяца беспокоили головная боль, головокружение, шаткость при ходьбе, обонятельные галлюцинации в виде постоянного ощущения неприятных запахов, которые сочетались со снижением обоняния и вкуса справа. Спустя три недели после появления вышеуказанной симптоматики был генерализованный эпилептический приступ с аурой (со слов больной) в виде звука летящего шмеля, в связи с чем пациентка обратилась на консультацию к неврологу с подозрением на объемное образование ЗЧЯ справа. На МР-томограмме головного мозга в Центре МРТ «Черноземье» врачом МРТ И. А. Краснотенко визуализировано солидное объемное образование, исходящее из латеральной поверхности намета мозжечка справа, с компрессией медиобазальных отделов правой височной доли, дислокацией срединных структур влево на 16 мм, деформирующее правый боковой желудочек. Больная направлена в отделение нейроонкологии ФГБУ РНИОИ. При поступлении состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые, сухие. В легких – дыхание везикулярное, слева ослаблено. АД 120/80 мм рт. ст., ЧСС 78 в мин. Живот мягкий, безболезненный. В неврологическом статусе – общемозговой, атактический, эпилептический синдромы, вкусовые и обонятельные галлюцинации. Пирамидная симптоматика была представлена оживлением рефлексов и снижением чувствительности на противоположной опухоли левой стороне, что было выявлено только при клинико-неврологическом исследовании. В день поступления выполнено общеклиническое дообследование: СКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, где выявлен периферический с централизацией рак верхней доли левого легкого с метастазами во внутригрудные л/у, правого корня, средостения. Фибробронхоскопия – кровоточащий периферический узелок в верхней доли левого легкого. УЗИ органов брюшной полости, малого таза – патологии не выявлено. Гинеколог – патологии не выявлено. Консультация офтальмолога

не выявила ни снижения остроты и нарушения поля зрения, ни застойных дисков зрительных нервов, что свидетельствовало о небольшом сроке роста и развития опухоли, не повлекшей гипертензионных изменений. Больная консультирована торакальными онкологами. Решено консилиумом первым этапом выполнить удаление опухоли намета мозжечка.

02.07.2012 г. из субтемпорального доступа выполнена подвисочная костно-пластическая трепанация черепа (оперировал д. м. н., И. В. Балязин-Парфенов). Решение идти субтемпоральным доступом было основано на отсутствии прорастания его нижнего листка и ростом опухоли из верхнего листка дубликатуры ТМО намета мозжечка. Данный вид доступа описан Осама Аль-Мефти [5]. Твердая мозговая оболочка напряжена, после капельного введения 15%-ного маннита 400 мл, вскрыта радиарно, с основанием нижнего треугольника к базису. Ретрактором приподнята височная доля и обнаружена опухоль 3,5х3,5х3 см, бугристая, серовато-розового цвета, мягкой консистенции, растущая из намета мозжечка, компримирующая задние отделы височной доли. Микрохирургически опухоль удалена радикально вместе с зоной роста из верхнего листка намета мозжечка с резекцией верхнего листка дубликатуры ТМО намета. Обратило на себя внимание, что мягкая консистенция не характерна для менингиомы, а при отделении диатермией зоны роста опухоли верхний листок с зоной роста опухоли легко удален от нижнего листка намета. При морфологическом исследовании (г/а № 40387-393/12) – метастаз папиллярной аденокарциномы. После проведения операции швы сняты на 10-е сутки, заживление первичное, неврологический дефицит полностью регрессировал на 1-е сутки послеоперационного периода. Больная активизирована на вторые сутки. Консультирована радиологом и химиотерапевтом, решено провести курс полихимиотерапии (ПХТ), пациентка переведена в отделение химиотерапии. После 3 курсов ПХТ рекомендовано выполнить контрольную СКТ органов грудной клетки и фибробронхоскопию для определения дальнейшей тактики ведения больной. Приводим пример МР-томограмм больной П. (рис.1) где по виду опухоли можно судить о менингиоме латерального края намета мозжечка. Ниже мы приводим гистологические препараты удаленного метастаза. На рисунке 2 – Метастаз папиллярной аденокарциномы легкого в твердую мозговую оболочку намета мозжечка. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x100.

Данный клинический случай демонстрирует метастатическое поражение намета мозжечка, симулирующее на МРТ менингиому намета мозжечка. Кроме того, до появления неврологической

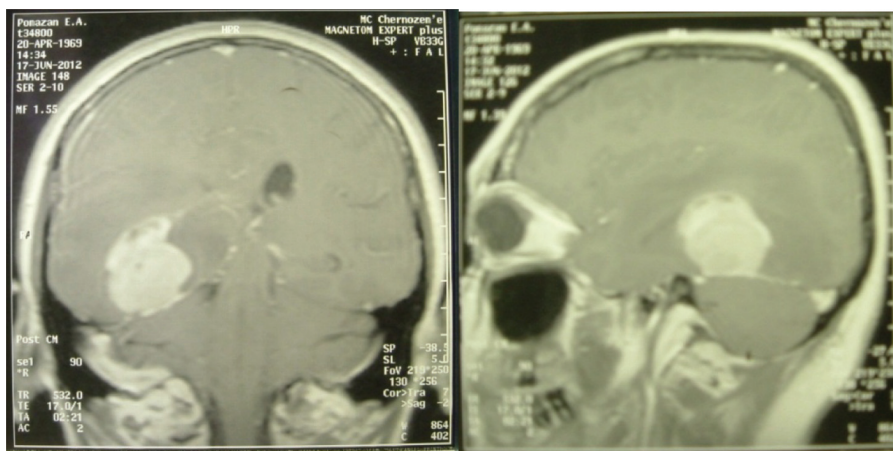


Рис.1

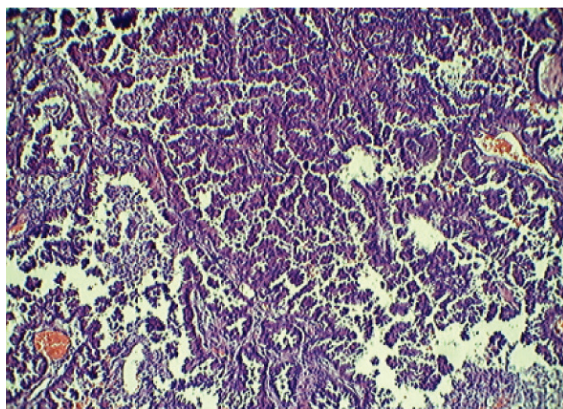


Рис. 2. Метастаз папиллярной аденокарциномы легкого в твердую мозговую оболочку намента мозжечка. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. x100

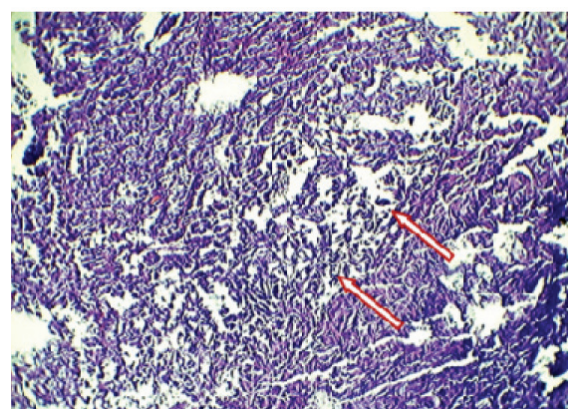


Рис. 3. Участки инвазии опухоли в твердую мозговую оболочку. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. x100

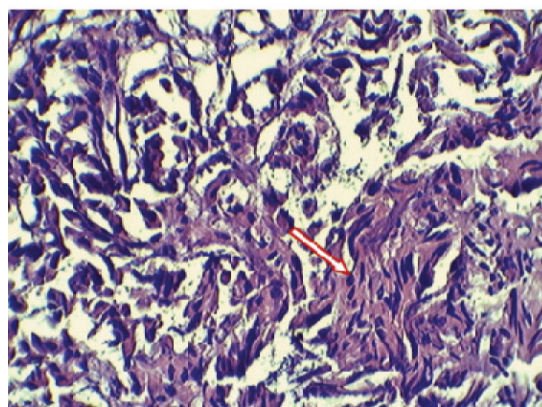


Рис. 4. Опухолевый тромб в просвете кровеносного сосуда твердой мозговой оболочки. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. x400

симптоматики рак легкого протекал бессимптомно. Предполагалось первично множественное опухолевое поражение, сочетание рака легкого и менингиомы намента мозжечка. Можно сделать выводы: 1) первичные опухоли довольно часто протекают бессимптомно и манифестируют с появлением метастазов в головной мозг; 2) быстрое нарастание неврологической симптоматики и отсутствие нейроофтальмологических изменений могут быть признаками метастатического поражения; 3) пациенты с выявленными на МРТ новообразованиями

головного мозга, напоминающими менингиому, подлежат обязательному онкопоиску (РКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, фибробронхоскопии, фиброгастроскопии, УЗИ щитовидной железы) с целью исключения метастатического поражения головного мозга и своевременного начала адекватного комплексного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мацко Д. Е., Иванцов А. О., Гафтон Г. И., Носов А. К., Артемьева А. С., Воробьев Н. А., Пономарева О. И. «Метастаз

рака предстательной железы в твердую мозговую оболочку.
- Российский нейрохирургический журнал им. Профессора
А. Л. Поленова. – 2010. – Т. II. № 1. – С. 76–81.
2. Kleinschmidt-DeMasters B. K. Dural metastases.
A retrospective surgical and autopsy series // Arch. path. lab.
med. – 2001. – Vol. 125. – P. 880–887.
3. Laigle-Donadey F., Taillibert S., Mokhtari K. et. al. Dural
metastases // J. neuro-oncol. – 2005. – Vol. 75. – P. 57–61.

4. N' dri Oka D., Varlet G., Boni N. et. al. Dural metastasis of
prostatic adenocarcinoma presenting as acute intracranial subdural
hematoma: a case report // J. neuroradiol. – 2000. – Vol. 27. –
P. 282–284.
5. Al-Mefty O. Meningiomas. – New York: Raven Press,
1991.

Поступила 15.04.2015

О. Н. РОСТОВЦЕВА¹, Л. С. МАЛЫГИНА¹, Т. А. МИСЕРБУЛATOVA¹, С. В. КОЛОЯН²

СУБКЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ЦИКЛИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО-КУШИНГА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

¹Кафедра эндокринологии ФПК и ППС Кубанского государственного
медицинского университета Минздрава России (КубГМУ),
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. (861) 2521744. E-mail: endocrinkgmu@mail.ru;
²ООО «Краснодарский медико-биологический центр»,
Россия, 350042, г. Краснодар, ул. 40 лет Победы, 34; (861) 252777602. E-mail: kmbsc.ru

В последние годы классификацию гиперкортицизма дополняет циклическая форма болезни Иценко-Кушинга (БИК), причиной которой в большинстве случаев является опухоль гипофиза – кортикотропинома. У некоторых пациентов с циклической формой БИК клинические признаки могут быть непостоянными или отсутствовать, «случайно» выявляясь при лабораторном исследовании в виде высокого уровня кортизола [1]. Изложенная ниже история пациентки демонстрирует редко встречающуюся форму циклического гиперкортицизма у девушки 18 лет.

Ключевые слова: циклическая болезнь Иценко-Кушинга, кортикотропинома, кортизол.

O. N. ROSTOVTSOVA¹, L. S. MALYGINA¹, T. A. MISERBULATOVA¹, S. V. KOLOYAN²

НАЗВАНИЕ ???

¹Endocrinology department Kuban state medical university,
Russia, 350063, Krasnodar, 4, Sedina str.; tel. (861) 2521744. E-mail : endocrinkgmu@mail.ru;
²Medico-biological center of Krasnodar,
Russia, 350042, Krasnodar, 34, 40 Let Pobedy str.; tel. (861) 252777602. E-mail: kmbsc.ru.

In recent years, the classification of Cushing complements the cyclic form of Cushing's disease (BIC), the cause of which in most cases is a pituitary tumor – kortikotropinomy. Some patients with cyclic form BIC clinical signs may be unstable or absent, «accidentally» revealed by laboratory study of high levels of cortisol [1]. Set out below shows the history of the patient is rarely found form cyclic Cushing girl 18 years.

Key words: cyclic Cushing's disease, kortikotropinomy, cortisol.

Введение

Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) – это тяжелое эндокринное заболевание, обусловленное образованием аденомы гипофиза и/или гиперплазией кортикотрофов, продуцирующих избыточное количество адренокортикотропного гормона (АКТГ), и развитием синдрома гиперкортицизма [1]. Клинические проявления БИК хорошо изучены, широко известны врачам разных специальностей и включают следующие синдромы: артериальную гипертонию, системный остеопороз, нарушение половой функции, трофические изменения кож-

ных покровов, энцефалопатию, миопатию, иммунодефицит, нарушение углеводного обмена и другие. Однако в последние годы в классификации гиперкортицизма [1] была отдельно выделена редкая форма БИК – циклическая [2]. Общепринятыми критериями для диагностики циклической формы БИК является наличие трех пиков и двух спадов секреции кортизола. Причиной циклической БИК в 54% случаев является кортикотропинома, в 26% – АКТГ-эктопическая опухоль, в 11% – опухоль надпочечников [3]. Циклическая форма БИК может иметь классические проявления, но

у незначительной части пациентов клинические признаки БИК могут быть непостоянными или отсутствовать, поэтому заболевание легко пропустить. Результаты высокого уровня кортизола могут быть получены случайно [1]. Так, описаны циклический синдром БИК, зависимый от приема пищи, а также циклический гиперкортицизм, имевший место только во время четырех беременностей у женщины с двусторонней узловой гиперплазией надпочечников, что было связано с аномальной рецепторной экспрессией лютеинизирующего гормона и хорионического гонадотропина человека [5].

Больная А., 18 лет, обратилась на кафедру эндокринологии КубГМУ 18 сентября 2014 г. с жалобами на отсутствие менструаций, повышенный рост волос на спине и бедрах.

Из анамнеза известно, что данные жалобы появились у пациентки 2 года назад, в 16 лет, когда впервые обратилась к врачу-гинекологу по поводу вторичной аменореи. Пациентка получала лечение препаратами прогестерона без стойкого эффекта. С 16 лет наблюдалась у эндокринолога, был установлен гиперинсулинизм, принимала метформин 850 мг по 1 таблетке в 2 раза в день, похудела на 8 кг. Менструальный цикл не восстановился. Для уточнения диагноза была неоднократно госпитализирована в больницу г. Геленджика и эндокринологическое отделение детской краевой клинической больницы г. Краснодара.

С 9 лет диагностированы: долихосигма, перегиб желчного пузыря, дополнительная хорда в полости левого желудочка, сколиоз позвоночника. Несколько раз было зарегистрировано повышение систолического артериального давления до 140–150 мм рт. ст. Менархе в 13 лет. Менструальный цикл носил регулярный характер до 16 лет. В настоящее время учится в техникуме, на уроках физкультуры занимается в общей группе, нагрузки переносит хорошо.

Объективный статус на момент обращения. Физическое развитие соответствует возрасту и полу. Рост соответствует генетически прогнозируемому – 159 см, вес 53 кг, объем талии 76 см, индекс массы тела 21 кг/м². По сравнению, фотографией на паспорте четырехлетней давности в настоящее время имеет место слабо выраженный матронизм (округлость лица, легкий рубеоз щек). Отмечается мраморный рисунок на коже дистальных отделов конечностей. Едва заметна повышенная сальность центральной части лица и волосистой части головы. Отмечается низкий рост волос на шее с переходом на верхнюю треть спины в виде «дорожки». Также усилен рост волос на лице (по типу бакенбард), крестце и внутренней поверхности бедер (14 баллов по шкале Галвея). Над гребнями подвздошных костей, на внутренней поверхности бедер небольшое коли-

чество тонких стрий без атрофии подкожно-жирового слоя, «перламутрового» и бледно-розового цветов. Молочные железы достаточно развиты, при надавливании на соски выделяется капля молочно-белого цвета. Мышечная сила достаточная. Тоны сердца звучные, ритмичные. Результаты ортостатической пробы: в положении лежа АД 111/70 мм рт. ст., пульс 70 уд. в мин, в положении сидя АД 126/76 мм рт. ст., пульс 73 уд. в мин, в положении стоя АД 123/83 мм рт. ст., пульс 79 уд в мин.

Результаты общего, биохимического анализа крови, общего анализ мочи, орального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы, электролиты крови в пределах допустимых значений. В ходе ночного теста после приема 1 мг дексаметазона в 23 часа уровень кортизола в плазме крови, исследованного на следующее утро, составил 18,4 мкг/дл (при эндогенном гиперкортицизме составляет ≥ 2 мкг/дл) [4]. При супрессивной пробе с 2 мг дексаметазона (2014 г.) уровень кортизола уменьшился до 2,4 мкг/дл, что составило >60% от исходного уровня (характерно для гипофизарного происхождения эндогенного гиперкортицизма). Тем не менее диагноз «болезнь Иценко-Кушинга» не был установлен в течение 2 лет, поскольку клинические проявления были незначительны, а результаты лабораторных тестов (табл. 1) и дополнительных исследований дискордантны: у пациентки периодически нормализовывались уровень кортизола и ритм суточной секреции.

В 2013 г. на боковом снимке черепа турецкое седло «корытообразной» формы, имеются остеопороз спинки, явления эндокраниоза, усиление рисунка пальцевых вдавлений, венозно-диплопического рисунка в лобно-теменной области, участки обызвествления черепных швов, сглаженность каскада черепных ямок. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и гипофиза (2013 г.) имеются признаки начального увеличения размеров гипофиза, отклонение воронки гипофиза влево, не исключается микроаденома гипофиза. По результатам компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости (2013 г.) патологических изменений не выявлено.

Однако, учитывая наличие неоспоримых фактов, свидетельствующих в пользу БИК: 1) органическое происхождение гиперкортицизма (отсутствие подавления в ходе ночного теста с 1 мг дексаметазона); 2) косвенные признаки микроаденомы, выявленные методами топической диагностики, – пациентке был сформулирован окончательный диагноз: «Микроаденома гипофиза (кортикотропинома). Болезнь Иценко-Кушинга, циклическая форма. Гиперинсулинизм. Вторичная аменорея, галакторея. Не исключен стероидный остеопороз». Больная была направлена на дальнейшее обследование и лечение в Рос-

Таблица 1

Гормональные исследования крови больной А.

Показатель	Годы исследований					Норма
	2013			2014		
Кортизол крови, мкг/дл	30,3 ¹	17,4 ²	22,6 ¹	—	24,7 ¹	1–22,0
– утро (8.00)	—	—	11,42	—	20,0	1,5–16,6
– вечер (23.00)						
Кортизол суточной мочи, мкг/дл	—	348*	—	—	85,62	4,3–176
Адренокортикотропный гормон, пг/мл	—	—	65,8	68	56,0	<46,0
Лютеинизирующий гормон, мМЕд/мл	2,29	1,02	0,52	—	0,57	0,5–15,0
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕд/мл	5,85	3,59	2,13	—	—	1–9,2
Эстрадиол, пг/мл	32,0	—	14,0	—	32,0	5–200,0
Тестостерон общий, нг/мл	1,47	1,73	1,20	—	2,1	0,4–1,4
Дегидроэпиандростерона сульфат, мкг/дл	—	412	337,0	—	902,9	200–400
Инсулин, МЕ/мл						
– базальный	11,6	17,3	—	10	54,7	6–27,0
– через 2 ч после нагрузки глюкозой	251,0	—	—	—	—	2,0–28,4
Тиреотропный гормон, мМЕ/мл	1,18	1,37	1,15	—	2,24	0,4–4,9
Свободный тироксин, нг/дл	0,92	—	0,88	—	0,88	0,7–1,7
Пролактин, мМЕ/мл	—	240,1	253,3	—	371	65–690

Примечание: ¹ – пики повышения уровня кортизола, ² – нормальные значения кортизола.

Таблица 2

Изменение функциональной активности оси «гипофиз – надпочечники» в раннем послеоперационном периоде у пациентки А.

Показатель (плазма крови)	Часы забо- ра крови	Сутки после операции				Референтный интервал
		1-е	3-и	8-е	9-е	
Адренокортикотропный гормон, мг/мл	8–00	15,0	6,57	4,12	3,09	7,0–66,0
Адренокортикотропный гормон, пг/мл	23–00	—	7,25	1,67	1,0	0,0–30,0
Кортизол, нмоль/л	8–00	51,53	19,6	23,98	56,18	123,0–626,0
Кортизол, нмоль/л	23–00	—	142,6	326,4	790,6	46,0–270,0

сийский эндокринологический научный центр (г. Москва), где в 2015 г. был подтвержден гиперкортицизм центрального генеза (кортикотропинома). На МРТ в правой части аденогипофиза выявлена микроаденома гипофиза размерами 3,5 x 4,0 мм. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) надпочечников патологические изменения отсутствовали. При денситометрии отмечалось снижение минеральной плотности костной ткани в области поясничных позвонков, соответствующее остеопорозу (Z-критерий: -3,0 SD).

16 февраля 2015 г. больной выполнена трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия: удалена опухоль кремового цвета, которая располагалась на дне и в правой половине аденогипофиза, общий объем 1,5 мл. Был иссечен участок гиперплазированных кортикотрофов в центрально-правой половине турецкого седла. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Лабораторно-клинические призна-

ки вторичной надпочечниковой недостаточности выявлены на 1-е сутки после операции (табл. 2). Проводилась заместительная терапия по индивидуальной схеме с учетом клинико-лабораторных проявлений недостаточности надпочечников: солу-кортеф внутримышечно, в течение 7 дней. В 1-е сутки после операции (17.02.2015 г.) принимала кортеф 20 мг утром, 10 мг в обед в течение 7 дней, затем 20 мг утром, 20 мг в обед, 10 мг вечером. При выписке было рекомендовано продолжить прием глюкокортикоидов. Пациентка была обучена при развитии симптомов надпочечниковой недостаточности, а также при простудных заболеваниях, сопровождающихся высокой температурой, в стрессовых ситуациях увеличивать дозу кортефа в 2 раза, при малых оперативных вмешательствах однократно вводить солу-кортеф 50 мг внутримышечно.

В раннем послеоперационном периоде у пациентки развился несахарный диабет. Был назначен

минирин по 0,1 мг утром или вечером под контролем суточного диуреза. Рекомендовано принимать эзомепразол, 40 мг утром в течение месяца, кальция карбонат 500 мг, холекальциферол, 400 МЕ, альфакальцидол 0,5 мкг в сутки. При выписке было рекомендовано использовать спрей в нос аквалор 6 раз в день 14 дней, ежедневный туалет полости носа с использованием персикового масла. Для профилактики назальной ликвореи в течение 3–4 месяцев ограничение физических нагрузок и других ситуаций, способствующих повышению внутричерепного давления. Контроль в динамике: МРТ головного мозга через 6 месяцев.

Заключение

Особенностью представленного клинического случая являются малосимптомность клинических проявлений БИК (отсутствие задержки роста, атрофии мышц, нетипичные стрии) и цикличность лабораторных показателей (периодическая нормализация продукции кортизола и его суточного ритма). История пациентки А. подтверждает, что основополагающими в современной диагностике БИК являются не клинические симптомы, а доказательство органического гиперкортицизма (увеличение суточной продукции свободного кортизола и отсутствие его подавления в пробе с 1 мг дексаметазона).

Дальнейший прогноз зависит от регресса послеоперационного несахарного диабета и вторичного гипокортицизма, а также от вероятности рецидива заболевания, вероятность которого после нейрохирургического лечения циклической БИК выше по сравнению с классической формой БИК и составляет 75% против 20% соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арапова С. Д., Гончаров Н. П., Марова Е. И., Рожинская Л. Я. и соавт. Болезнь Иценко-Кушинга. изд. «УП Принт», Москва, 2011. – 342 с.
2. Арапова С. Д., Астафьева Л. И., Бабарина М. Б., Белая Ж. Е. и соавт. Клиническая нейроэндокринология. Под ред. Дедова И. И. Изд. «УП Принт», Москва, 2011. – 343 с.
3. Meinardi J. R., Wolfenbutte B. H. R., Dullaart R. P. F. Cyclic Cushing's syndrome: a clinical challenge // *European journal of endocrinology*. – 2007. – Vol. 157. Issue 3. – P. 245–254.
4. Neiman L. K., Biller B. M., Findling J. W., Newell-Price J. et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. clin. endocrinol. metab.* – 2008. – Vol. 93. – P. 2454–2462.
5. Zacrox A., Ndiayen et al. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome // *Endocrine reviews*. – 2001. – № 22. – P. 75–110.

Поступила 26.03.2015

П. А. ГАЛЕНКО-ЯРОШЕВСКИЙ¹, А. В. УВАРОВ¹, С. К. БОГУС¹, К. Ф. СУЗДАЛЕВ²

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ИНДОЛА SS-68 НА ГЛАДКОМЫШЕЧНЫЕ КЛЕТКИ ИЗОЛИРОВАННОЙ ТРАХЕИ МОРСКИХ СВИНОК

¹Кафедра фармакологии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. (8612) 262-34-99. E-mail: kybfarma@rambler.ru;
²кафедра химии природных и высокомолекулярных соединений химического факультета ЮФУ, Россия, 344090, г. Ростов-на-Дону, ул. Зорге, 7; тел. 8-918-856-71-00. E-mail: konsuz@gmail.com

Соединение SS-68 оказывает *in vitro* расслабляющее влияние на гладкие мышцы колец трахеи морской свинки. Такое действие является β_2 -адреноселективным, а характер его проявления зависит от способа стимуляции препарата трахеи. Продолжительность действия соединения SS-68 не так длительно (около 15 мин на восстановление тонуса после воздействия концентрации 10^{-7} М и около 60 мин после максимальной концентрации) по сравнению с суперселективным β_2 -адреномиметиком индакатерола малеатом (тонус колец трахеи после отмывания не восстанавливался). Амплитуда расслабления гладких мышц под влиянием соединения SS-68 в концентрации 10^{-7} М составила около 47% от амплитуды расслабления, вызываемого индакатерола малеатом.

Ключевые слова: соединение SS-68, гистамин, серотонин, ацетилхолин, изолированная трахея морских свинок, β_2 -адренорецепторы

P. A. GALENKO-YAROSHEVSKY¹, A. V. UVAROV¹, S. K. BOGUS¹, K. F. SUZDALEV²

THE INFLUENCE OF INDOL DERIVATIVE SS-68 ON SMOOTH MUSCLE CELLS OF INSULATED TRACHEA OF GUINEA PIGS

¹Department of pharmacology of the ISBEI HPE «Kuban State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4; tel. (8612) 262-34-99. E-mail: kybfarma@rambler.ru;
²department of chemistry of natural and macromolecular compounds of chemistry faculty of the SFU Russia, 344099, Rostov-on-Don, Zorge str., 7; tel. 8-918-856-71-00. E-mail: konsuz@gmail.com

The substance SS-68 relaxes smooth muscles cells of tracheal rings of guinea pig *in vitro*. Such effect is selective for β_2 -adrenergic receptors, and type of this influence depends on method of stimulation on insulated trachea. The duration of effect substance SS-68 is not so long (about 15 min for toning after this exposure in concentration 10^{-7} M or about 60 min after maximum concentration in compare to super selective β_2 -adrenomimetic substance indacaterol maleate (the tonus of tracheal rings after washing away the substance SS-68 was not resorted. An amplitude of relaxation smooth-muscle cells on influence of the substance SS-68 in concentration 10^{-7} M is about 47% of the amplitude of relaxation witch has been maded by indacaterol maleate.

Key words: substance SS-68, histamine, serotonin, acetylcholine, insulated trachea of guinea pigs, β_2 -adrenergic receptors.

Введение

В ранее проведенных нами исследованиях было показано, что производное индола с лабораторным шифром SS-68 обладает выраженным антиаритмическим [3] и антиангинальным [2] действием, а также проявляет α - и β -адреноблокирующие свойства [1].

Известно, что одним из побочных явлений β -адреноблокаторов является бронхоконстрикторное действие, однако отдельные представители этой группы веществ, например, цефирлол, наряду с β_1 -адреноблокирующим эффектом могут проявлять β_2 -адреностимулирующие свойства, оказывая при этом бронхолитическое действие [4].

Цель исследования – выявление возможного β_2 -адреномиметического действия соединения SS-68 в условиях моделирования бронхоспазма.

Материалы и методы исследования

Для проведения экспериментов была избрана трахея морских свинок, которая является наиболее адекватной моделью исследования сократительной активности мускулатуры дыхательных путей [6].

Животные подвергались эвтаназии путём декапитации с последующим обескровливанием. Выделенная трахея переносилась в буферный раствор Кребса следующего состава (в mM): 133 NaCl, 16,3 NaHCO₃, 4,7 KCl, 1,05 MgCl₂ × 6H₂O, 1,38 NaH₂PO₄, 2,75 CaCl₂, 7,82 глюкоза, 10 HEPES (pH 7,4), при комнатной температуре. Кольцевые препараты с гладкомышечными полосами были получены в процессе препарирования трахеи под визуальным микроскопическим (МБС-2) контролем.

Полученные кольца трахеи размещались на крючках в проточной термостатированной при 35° С камере. Для получения оптимальных условий сокращения препаратам придавалось изначальное натяжение, составляющее около 2 г. Предварительно препараты на протяжении 1 часа подвергались подготовительной «раскачке» в виде 3 циклов сокращение/расслабление, вызванных гистамином, серотонином или ацетилхолином.

Регистрацию сократительной активности изолированных колец трахеи производили при помощи емкостных датчиков напряжения (Danish Myo Technology, Aarhus, Дания), сигнал от которых усиливался и фильтровался, далее преобразовывался в аналогово-цифровом преобразователе LabTrax 4/16, записывался и обрабатывался при помощи компьютерной программы DataTrax2 (World Precision Instruments, Inc., США).

Бронхолитическое действие оценивали по степени расслабления предварительно сокращенных препаратов, выраженной в процентах. В качестве

стимулирующих агентов использовались гистамин (30 мкМ), серотонин (10 мкМ) и ацетилхолин (10 мкМ). В качестве дополнительных подтверждений участия β_2 -адренорецепторов в реализации бронхорасслабляющего действия исследуемого вещества были применены современные суперселективные антагонист (бутоксамин) и агонист (индакатерола малеат) β_2 -адренорецепторов в концентрациях 0,1 и 1 мкМ.

В исследованиях были использованы ацетилхолин, бутоксамин, серотонин, гистамин, HEPES (все Sigma Chemicals Co. St. Lois, MO, США), индакатерола малеат (Novartis International AG, Switzerland).

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи программ Origin 6.1 (OriginLab Corporation, США) и EXEL 5.0 (Microsoft, США).

Результаты и обсуждение

Существует множество способов стимуляции гладких мышц дыхательных путей, в зависимости от целей исследований и поставленных задач. Наши испытания соединения SS-68 были проведены в трех сериях опытов с различными видами стимуляции (гистамином, серотонином, ацетилхолином). Такой выбор обусловлен наиболее частым повышением уровня этих агентов при развитии патологических состояний, сопровождающихся бронхоспазмом.

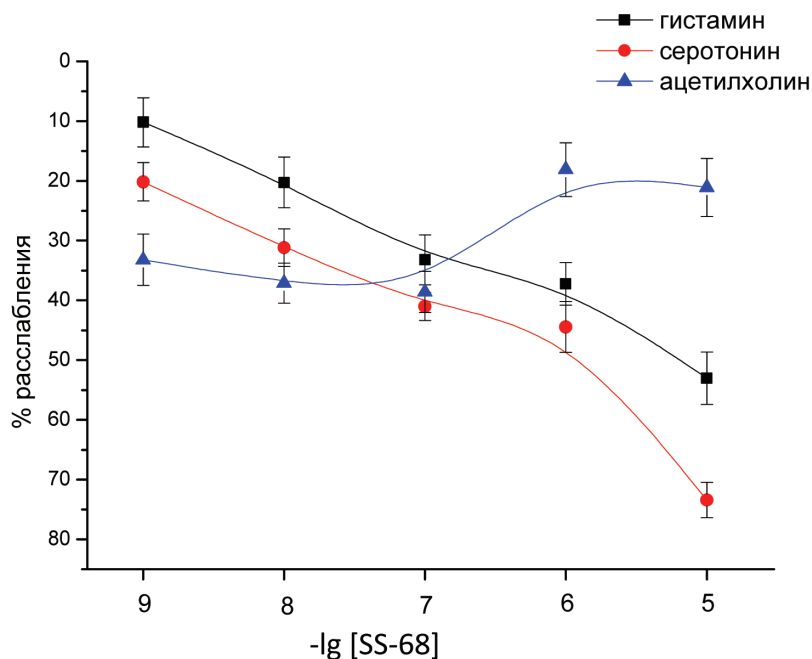
Результаты исследований представлены в таблице и на рисунке.

Гистаминовая стимуляция. На фоне сокращения, вызванного аппликацией 30 мкМ гистамина, ступенчатое повышение концентрации соединения SS-68 в концентрациях 10⁻⁹ – 10⁻⁵ М приводило к последовательному расслаблению препаратов трахеи. Следует отметить проявление двухфазного характера релаксирующего влияния, а именно: быстрое расслабление с последующим частичным восстановлением тонуса. Такая реакция начинала регистрироваться уже во время

Влияние соединения SS-68 на тонус гладкомышечных клеток трахеи морской свинки, предварительно сокращенных гистамином, серотонином и ацетилхолином

Констриктор	Концентрация соединения SS-68, М				
	10 ⁻⁹	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵
Гистамин, 30 мкМ	10,21±4,110	20,28±4,256	33,215±4,190	37,23±3,573	53,01±4,380
Серотонин, 10 мкМ	20,17±3,190	31,18±3,120	41,04±2,330	44,45±4,250	73,40±2,960
Ацетилхолин, 10 мкМ	33,2±4,300	37,11±3,359	38,60±3,420	18,11±4,493	21,11±4,850

Примечание. Результаты представлены как % расслабления гладкомышечных клеток от уровня их сокращения, вызванного констриктором.



Кривые «доза-эффект» для релаксирующего действия соединения SS-68, полученные на изолированных препаратах гладких мышц колец трахеи морских свинок на фоне различных способов их предварительной активации

воздействия соединения SS-68 в концентрации 10^{-8} М, возрастала с увеличением его концентрации и может быть истолкована как проявление феномена десенситизации.

Стимуляция серотином. Реакции гладкомышечных клеток колец трахеи на расслабляющее влияние соединения SS-68 на фоне стимуляции серотином (10 мкМ) были наиболее показательными (и наиболее легко интерпретируемыми).

Ацетилхолиновое сокращение. Расслабление колец трахеи под влиянием соединения SS-68 на фоне ацетилхолиновой (10 мкМ) стимуляции было наиболее любопытным. Как и в случае с гистамином, реакция расслабления была двухфазной (сильное расслабление/восстановление), но степень восстановления тонуса, следующего за расслаблением, зачастую превышала базовый уровень стимуляции.

Для того, чтобы убедиться в возможности участия β_2 -адренорецепторов в процессе расслабления и дать предварительную сравнительную оценку соединения SS-68, нами был применен суперселективный β_2 -адреномиметик длительного действия индакатерол малеат в концентрациях 10^{-7} и 10^{-6} М.

Далее для подтверждения влияния соединения SS-68 на β_2 -адрено-рецепторы мы использовали селективный β_2 -адреноблокатор бутоксамин в концентрациях 0,1 и 1 мкМ.

Установлено, что релаксирующее действие соединения SS-68 на фоне блокады β_2 -адренорецепторов бутоксамином и стимуляции препаратов трахеи гистамином или ацетилхолином не регистрировалось. Полученные в этой се-

рии опытов данные свидетельствуют о том, что релаксирующее влияние соединения SS-68 осуществляется посредством стимуляции β_2 -адренорецепторов.

Значения pD_2 , рассчитанные для гистамина и серотонина, составили $6,71 \pm 0,17$ и $7,32 \pm 0,21$ М соответственно. Для ацетилхолинового сокращения pD_2 не рассчитывалась.

В результате проведенных нами экспериментов были получены данные, представляющие как научный, так и практический интерес. Релаксирующее действие соединения SS-68 подтвердилось в трех сериях опытов с различными способами стимуляции колец трахеи морских свинок и оказалось дозозависимым. Характер проявления расслабляющего влияния соединения SS-68 был различным в каждой конкретной серии, что связано, очевидно, с различными механизмами активации сократительного аппарата гладких мышц. Так, в случае ацетилхолинового сокращения, снижение тонуса в ответ на соединение SS-68 быстро сменялось восстановлением прежнего уровня, или даже превышало его. Известно, что конформационные изменения МЗ-холинорецепторов, посредством которых передается действие ацетилхолина в гладкомышечных клетках дыхательных путей, приводят к активации G-белков. Активированная α -субъединица гетеротримера Gq стимулирует мембраносвязанную фосфолипазу C, гидролизующую фосфатидилинозитол 4,5-бифосфат на инозитол 1,4,5-трифосфат (IP3) и диацилглицерол (DAG). IP3 путь приводит к освобождению Ca^{2+} из внутриклеточных запасников. Существуют также сведения о возможности

прямой стимуляции Ca^{2+} каналов L – типа активированными M3-холинорецепторами, что также приводит к повышению уровня внутриклеточного кальция. DAG вызывает активацию протеинкиназы C, а ряд ее изоформ обладает способностью прямо фосфорилировать актин-связывающие белки кальпонин, облегчая тем самым актомиозиновое взаимодействие, или же влияя на актомиозиновое связывание через киназу легкой цепи миозина [7, 8]. Соединение SS-68, очевидно, оказывает влияние посредством комплекса реакций, связанных с β_2 -адренорецепторами, а определяющими факторами расслабления гладких мышц трахеи являются его влияние на уровень внутриклеточного Ca^{2+} и фосфорилирования киназы легкой цепи миозина.

Серотониновое сокращение стимулируется активацией 5-HT_{2A} рецепторов, которые также считаются сопряженными с Gq-белком, и дальнейшим гидролизом фосфоинозитидного комплекса. Однако именно для гладкомышечных клеток трахеи морской свинки было показано отсутствие связи 5-HT_{2A} с гидролизом 4,5-бифосфата и непосредственное участие активированных 5-HT_{2A} как в повышении внутриклеточного уровня Ca^{2+} , так и в стимуляции протеинкиназы C [7, 9]. Реакция на соединение SS-68 у гладкомышечных клеток колец трахеи, стимулированных серотином, была наиболее ярко выраженной, а ее характер может быть следствием отсутствия дополнительных путей регуляции сокращения, кроме как общих для β_2 -адрено- и 5-HT_{2A}-рецепторных структур.

Гистаминовая стимуляция опосредуется влиянием на H₁-рецепторы, являющиеся также связанными с системой Gq-белка и дальнейшим расщеплением 4,5-бифосфата [7]. Характер действия соединения SS-68 на серотониновое сокращение в определенной степени схож с реакцией при ацетилхолиновой стимуляции, что объясняется общностью путей стимуляции, но в то же время он не так ярко выражен. Причиной этого может быть существование в гладких мышцах дыхательных путей гистаминовых H₃-рецепторов [5], стимуляция которых оказывает расслабляющее влияние.

Следует упомянуть наличие в гладкомышечных клетках дыхательных путей киназы G-протеинсвязанного рецептора, кратковременная стимуляция которой может приводить к эффекту, схожему с десенсибилизацией и к переходу к расслаблению.

Подтверждением влияния соединения SS-68 непосредственно на β_2 -адренорецепторы послужило устранение каких-либо проявлений расслабления препаратов трахеи после воздействия селективного блокатора β_2 -адренорецепторов бутоксамина даже в малой концентрации (10^{-7} M).

Таким образом, соединение SS-68 оказывает in vitro расслабляющее влияние на гладкие мышцы

трахеи морской свинки. Такое действие является β_2 -адреноселективным, а характер его проявления зависит от способа стимуляции трахеи. Продолжительность действия соединения SS-68 не столь выражена (около 15 мин на восстановление тонуса после воздействия концентрации 10^{-7} M и около 60 мин после максимальной концентрации) по сравнению с суперселективным β_2 -адреномиметиком индакатерола малеатом (тонус колец трахеи после отмывания не восстанавливался). Амплитуда расслабления гладких мышц колец трахеи под влиянием соединения SS-68 в концентрации 10^{-7} M составила около 47% от амплитуды расслабления, вызываемого индакатерола малеатом.

Производное индола соединения SS-68 синтезировано в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации № 4.129.2014/К.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богус С. К., Галенко-Ярошевский П. А., Духанин А. С., Шимановский Н. Л. Влияние производного индола SS-68, обладающего антиаритмическими и антиангинальными свойствами, на α_1 -, β_1 - и β_2 -адренорецепторы // Новые технологии. – Майкоп, 2012. – Вып. 4. – С. 232–235.
2. Богус С. К., Галенко-Ярошевский П. А. Исследование антиангинальных свойств производного индола SS-68 // Новые технологии. – Майкоп, 2012. – Вып. 4. – С. 265–269.
3. Богус С. К., Галенко-Ярошевский П. А., Суздаев К. Ф. Антиаритмическая активность производного индола SS-68 при желудочковых и предсердных формах нарушений ритма сердца // Новые технологии. – Майкоп, 2012. – Вып. 4. – С. 274–279.
4. Машковский М. Д. Лекарственные средства. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна: издатель Умеренков, 2010. – 1216 с.
5. Cardell L. O., Edvinsson L. Characterization of histamine receptors in guinea-pig lung: evidence for relaxant histamine H₃ receptors in the trachea // Br. j. pharmacol. – 1994. – Vol. 111 (2). – P. 445–454.
6. Muccitelli R. M., Tucker S. S., Hay D. W. et al. Is the guinea pig trachea a good in vitro model of human large and central airways? Comparison on leukotriene-, methacholine-, histamine- and antigen-induced contractions // J. pharmacol. exp. ther. – 1987. – Vol. 243 (2). – P. 467–473.
7. Peter J. Barnes, K. Fan Chung, Clive P. Page. Inflammatory Mediators of Asthma: An update // Pharmacological reviews. – 1998 – Vol 50 (4). – P 515–582.
8. Roffel A. F., Meurs H., Elzinga C. R., Zaagsma J. Characterization of the muscarinic receptor subtype involved in phosphoinositide metabolism in bovine tracheal smooth muscle // Br. j. pharmacol. – 1990. – Vol. 99. – P. 293–296.
9. Watts S. W., Cox D. A., Johnson B. G. et al. Contractile serotonin-2A receptor signal transduction in guinea pig trachea: importance of protein kinase C and extracellular calcium but not phosphoinositide hydrolysis // J. pharmacol. exp. ther. – 1994. – Vol. 271 (2). – P. 832–844.

ЛЕБЕДЕВ ВАСИЛИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ



5 июня 2015 года скоропостижно скончался заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета, главный внештатный инфекционист МЗ РФ в Южном федеральном округе, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕ Василий Васильевич Лебедев.

Василий Васильевич Лебедев родился в г. Краснодаре. В 1976 г. окончил Кубанский медицинский институт им. Красной Армии по специальности «лечебное дело», затем клиническую интернатуру по терапии, вслед за тем работал врачом и главным врачом поселковой больницы в Калужской области. После 1980 г. прошел обучение в клинической ординатуре и аспирантуре на кафедре инфекционных болезней Кубанского государственного медицинского института. В последующем работал на этой же кафедре ассистентом, доцентом до 1992 г. С 1992 г. по 1996 г. заведовал курсом инфекционных болезней на последипломной кафедре внутренних болезней. С 1996 г. по июнь 2015 г. заведовал организованной им кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС. В 2002 – 2008 гг. работал проректором по лечебной работе и последипломному обучению Кубанского государственного медицинского университета. Кандидатскую дис-

сертацию «Клинико-цитохимические показатели в диагностике лептоспироза» защитил в 1986 г., докторскую диссертацию «Клинико-цитохимическая характеристика и лечение тяжелых форм иктерогеморрагического лептоспироза» – в 1996 г. В 1998 г. ему было присвоено ученое звание профессора, в 2005 г. – ученое звание академика Российской академии естествознания.

Научные исследования В.В. Лебедева были посвящены эндемичному для Краснодарского края лептоспирозу. В.В. Лебедев сформировал и руководил научной школой, изучающей проблемы данного заболевания. Полученные результаты позволили уточнить патогенез и патоморфоз лептоспироза, сформулировать критерии ранней диагностики, обосновать новые подходы патогенетической терапии лептоспироза и его осложнений, что способствовало существенному снижению летальности от этой инфекции в Краснодарском крае. Другими важными направлениями научных исследований В.В. Лебедева являются ВИЧ-инфекции и оппортунистические заболевания, вирусные гепатиты, иммунология инфекционного процесса, неотложные состояния при инфекционных заболеваниях. На кафедре и в базовой клинике В.В. Лебедев выполнял обязанности главного исследователя в международных проектах по оценке эффективности препаратов для лечения больных вирусными гепатитами.

Под руководством В.В. Лебедева защищены 2 докторские и 9 кандидатских диссертаций, им опубликовано более 300 научных работ, в том числе 4 монографии, 4 изобретения, 30 учебных пособий для врачей и студентов. С 2004 г. Лебедев В.В. был членом диссертационного совета Д 208.082.02 Ростовского государственного медицинского университета. Входил в состав редакционного совета научно-практических журналов «Инфекционные болезни», «Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы», «Терапевтический архив». Был участником Программы библиотеки Конгресса США «Открытый мир» (2007).

С 1993 г. Лебедев В.В. возглавлял ассоциацию инфекционистов и эпидемиологов Кубани, с 2004 г. – являлся главным внештатным инфекционистом МЗ РФ в Южном федеральном округе и членом правления Всероссийского общества инфекционистов, с 2009 г. – членом правления Национального научного общества инфекционистов. По актуальным вопросам инфекционных болезней В.В. Лебедев организовал десять науч-

но-практических конференций Южного федерального округа с международным участием, которые вызывают огромный интерес врачей, сотрудников ВУЗов и НИИ нашей страны. В 2014 году В.В. Лебедев провел важный семинар по проблемам особо опасных инфекций для инфекционистов и эпидемиологов нашей страны.

С 2008 г. был членом рабочей группы Экспертного Совета МЗ РФ по подготовке проектов стандартов и порядка оказания медицинской помощи инфекционным больным. С 2012 г. В.В. Лебедев возглавлял экспертную группу по присвоению квалификационных категорий по специальностям «инфекционные болезни», «эпидемиология», «бактериология» министерства здравоохранения Краснодарского края, членом и председателем подкомиссии которой был с 2003 г. С 2006 г. В.В. Лебедев входил в состав аттестационной комиссии при Управлении Роспотребнадзора по Краснодарскому краю.

Под руководством В.В. Лебедева на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС реализовался комплексный подход в подготовке врачебных кадров Краснодарского края, внедрялись инновационные технологии обучения курсантов, проводились тренинги врачей России «Консультирование по вопросам ВИЧ-инфекции» при непосредственном участии Фонда ООН в области народонаселения (ЮНФПА) и Департамента медико-социальных проблем семьи материнства и детства МЗ и СР РФ. От Представителя Фонда ООН в области народонаселения в РФ получил благодарственное письмо.

В.В. Лебедев награжден медалями «Изобретатель СССР» (1984), «Имени академика С.П.

Королева» (2002), «Золотой медалью имени В.И. Вернадского» (2007), «90 лет Кубанскому государственному медицинскому университету» (2010), орденом «*Labore et scientia* –Трудом и знанием» (2013), знаком «Отличнику здравоохранения» (2003 г.), почетным званием «Заслуженный работник здравоохранения Кубани» (2004 г.), почетным званием Российской Академии Естествознания «Заслуженный деятель науки и образования» (2007), почетной грамотой департамента науки и образования Краснодарского края (2008), Орденом Петра Великого РАЕ (2015). Имеет благодарность Главы администрации Краснодарского края (2004 г.), министра здравоохранения Российской Федерации (2012).

Василий Васильевич был человеком с большой буквы, прекрасным педагогом, врачом, руководителем и организатором, другом, семьянином. Он спас жизни многим людям, дал путевку в жизнь многим своим ученикам, всегда подставлял свое плечо знакомым и друзьям.

Его отличали исключительная порядочность и доброта, тактичность и выдержанность, чувство радости не за себя, а за других. Он не боялся ничего нового, был инициатором и участником самых актуальных проектов в здравоохранении, образовании и науке.

Ушел из жизни талантливый врач и ученый, прекрасный человек, умелый организатор, мудрый руководитель.

Коллектив кафедры, университета и медицинская общественность понесли невосполнимую утрату. Василий Васильевич Лебедев навсегда останется в наших сердцах и памяти!

Журнал
«Кубанский научный медицинский вестник»
№ 3 (152) 2015

Рег. № РО382

Адрес редакции:

350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4.
Тел. (861) 268-55-02. <http://pokrovskii.kuban.ru/pravila.html>
E-mail address: kubmedvestnik@gmail.com

Editorial office:

350063, Krasnodar, Sedin' street, 4.
Ph. (861) 268-55-02. <http://pokrovskii.kuban.ru/pravila.html>
E-mail: kubmedvestnik@gmail.com

Гл. редактор	В. Покровский
Технический редактор	Л. Демская
Корректор	М. Скорик
Компьютерная верстка	С. Мещерякова

Подписано в печать .07.2015.
Формат 60х90 1/8. Бумага офсетная. Печать офсетная.
Объем 19,5 усл. печ. л. Тираж 500. Заказ .

ЗАО «Информационный центр Южный федеральный»:
г. Краснодар, ул. Красная, 113, каб. 702

Отпечатано с оригинал-макета в ООО «МС-Центр»:
г. Краснодар, ул. Ф. Лузана, 6

Адрес редакции: 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4