

ISSN 2227-1848



УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



№ 1
—
2013



Учредитель
Федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего
профессионального образования
«УЛЬЯНОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)
(Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № ФС77-45552
от 16 июня 2011 г.)

ISSN 2227-1848

Распространяется на территории
Российской Федерации
и в зарубежных странах

Основан в 2011 году
Выходит 4 раза в год

Подписной индекс
в каталоге «Роспечать»:
44070

Очередной номер журнала
можно приобрести в редакции

Редакционная группа:
Е.Г. Туженкова, Е.П. Мамаева,
Н.В. Пенькова

Адрес редакции:
Россия, 432017, г. Ульяновск,
ул. Набережная реки Свияги,
д. 40, корп. 3
Тел.: 8(8422)32-10-23
E-mail: ulsubook@yandex.ru

Подписано в печать 29.03.2013.
Формат 60×84 1/8.
Усл. печ. л. 18,9. Тираж 500 экз.
Заказ № 36 /

УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 1

2013

Главный редактор – В.И. Мидленко
Зам. главного редактора – М.В. Балыкин, А.М. Шутов
Ответственный секретарь – И.В. Антипов

Редакционный совет

Е.С. Белозеров (Санкт-Петербург)
В.И. Горбунов (Ульяновск)
А.Г. Зарифьян (Бишкек)
Л.В. Кактурский (Москва)
М.В. Кукош (Нижний Новгород)
В.З. Кучеренко (Москва)
Е.И. Маевский (Пушино)
А.Л. Максимов (Магадан)
О.П. Мелехова (Москва)
А.Б. Песков (Ульяновск)
С.И. Сороко (Санкт-Петербург)
М.М. Танащян (Москва)
Б.П. Чураков (Ульяновск)
А.С. Шаназаров (Бишкек)

Редакционная коллегия

И.В. Благовещенский (Ульяновск)
М.И. Бочаров (Ухта)
А.С. Владыченский (Москва)
Н.И. Волков (Москва)
В.Х. Габитов (Бишкек)
Т.П. Генинг (Ульяновск)
В.Б. Кошелев (Москва)
С.Г. Кривошеков (Новосибирск)
А.И. Кусельман (Ульяновск)
В.Вл. Машин (Ульяновск)
А.И. Мидленко (Ульяновск)
В.К. Островский (Ульяновск)
В.Е. Радзинский (Москва)
Е.М. Романова (Ульяновск)
В.И. Рузов (Ульяновск)
В.И. Сергеев (Москва)
В.Г. Стороженко (Москва)
Л.И. Трубникова (Ульяновск)
М.М. Филиппов (Киев)
Р.М. Хайруллин (Ульяновск)
А.М. Чарышкин (Ульяновск)

© Ульяновский государственный университет, 2013

* Воспроизведение всего или части данного издания недопустимо без письменного разрешения редакции.

СОДЕРЖАНИЕ

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ	8
Машин В.В., Гришук Д.В., Альберт М.А. ФАКТОРЫ И МАРКЕРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПОДТИПОВ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА	8
Колотик-Каменева О.Ю., Белова Л.А. ДИНАМИКА АСТЕНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ С КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ПРОЦЕССЕ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ	15
Рузов В.И., Олезов Н.В., Мельникова М.А., Крестьянинов М.В., Скворцов Д.Ю., Щипанова Е.В. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТЕАЗЫ ПРИ КОНТРОЛИРУЕМОЙ И НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ	22
Медведев И.Н., Скорятина И.А. ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА НА АГРЕГАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ	30
Мензоров М.В., Шутов А.М., Макеева Е.Р., Саенко Ю.В., Гришенькин И.Ю. ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST	36
Пашенко И.Г., Камнев М.С., Марковцева М.В., Цымбал Н.А., Пашенко Н.Н. О КОРРЕЛЯЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ	43
Арямкина О.Л., Ахмедова В.К., Благовская М.А., Васильева И.В., Трифонова М.С. ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ В и С	50
Каладзе Н.Н., Сизова О.А., Кривой В.В. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СИНДРОМА ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА У БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ	59
ПЕДИАТРИЯ	65
Власенко С.В., Кушнир Г.М. КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ФОРМИРОВАНИЯ ДОЛГОСРОЧНОЙ ПРОГРАММЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ДЦП	65

ХИРУРГИЯ..... 70

Чарышкин А.Л., Солдатов А.А., Дементьев И.Н.
 СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
 БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАРАПРОКТИТОМ.....70

ОНКОЛОГИЯ..... 77

Родионов В.В., Богомолова О.А., Кометова В.В.
 МЕТОД ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ В ДИАГНОСТИКЕ
 ДИСSEМИНИРОВАННЫХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В КОСТНОМ МОЗГЕ
 У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....77

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНА 83

**Генинг Т.П., Антонеева И.И., Абакумова Т.В.,
 Воронова О.С., Долгова Д.Р., Генинг С.О.**
 ОПУХОЛЕВОАССОЦИИРОВАННАЯ ИММУНОПАТОЛОГИЯ
 ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ.....83

Федосейкин И.В.
 КРИОПРЕЦИПИТАТАФЕРЕЗ С ТРАНСФУЗИЕЙ УЛЬТРАФИОЛЕТОМ
 ОБЛУЧЕННОЙ АУТОЭРИТРОЦИТАРНОЙ МАССЫ В ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ
 МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ЭРИТРОЦИТОВ93

Герасимов В.Н., Кузнецова Т.И.
 АЛЬВЕОКОККОЗ ПЕЧЕНИ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ
 АНАЛИЗ АУТОПСИЙНОГО СЛУЧАЯ И ВОПРОСЫ
 ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ.....97

Михеева Л.А., Брынских Г.Т., Миронычева Т.С.
 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ КАЛЬЦИЯ
 В КАЛЬЦИЙСОДЕРЖАЩИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ
 И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВКАХ.....104

НОРМАЛЬНАЯ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ..... 109

Татаринцева Д.С., Маньшина Н.Г., Ведясова О.А.
 РЕАКЦИИ ДЫХАНИЯ ПРИ МИКРОИНЪЕКЦИЯХ ГАМК И ПЕНИЦИЛЛИНА
 В ОБЛАСТЬ ДОРСАЛЬНОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ГРУППЫ У КРЫС109

Джунусова Г.С.
 ГОРНЫЕ ЖИТЕЛИ КЫРГЫЗСТАНА: ОСОБЕННОСТИ
 НЕЙРОДИНАМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ МОЗГА116

Пупырева Е.Д., Балькин М.В.
 МЕХАНИЗМЫ КИСЛОРОДНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ОРГАНИЗМА
 СПОРТСМЕНОВ В ПОКОЕ И ПРИ НАГРУЗКАХ МАКСИМАЛЬНОЙ МОЩНОСТИ124

Филиппов М.М., Погодина С.В., Козлова С.Н.
 СТРЕСС-РЕАЛИЗУЮЩИЕ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА ВЕТЕРАНОВ
 ГИРЕВОГО СПОРТА ПРИ СОРЕВНОВАТЕЛЬНОМ УПРАЖНЕНИИ.....131

ЭКОЛОГИЯ..... 138

Сатаров Г.А.
 ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АГРОХИМИКАТОВ138

ХРОНИКА..... 148

Молофеев А.Н., Асанов Б.М.

ИСТОРИЯ ОРГАНИЗАЦИИ БОРЬБЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ

В УЛЬЯНОВСКОЙ ОБЛАСТИ В 1919–1942 гг.148

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ..... 155

Ключаров И.В., Трубникова Л.И., Хасанов А.А.

ГИСТЕРОСКОПИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ

ПОЛОСТИ МАТКИ И ЭНДОМЕТРИЯ.....155

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ..... 159

CONTENTS

INTERNAL MEDICINE.....	8
Mashin V.V., Grishchuk D.V., Albert M.A. THE RISK FACTORS AND MARKERS OF VARIOUS SUBTYPES OF ISCHEMIC STROKE	8
Kolotik-Kameneva O.Yu., Belova L.A. DYNAMICS OF ASTHENIC DISORDERS IN PATIENTS WITH HYPERTENSIVE ENCEPHALOPATHY WITH CONSTITUTIONAL PHLEBOPATHY IN THE COURSE OF NEUROPROTECTIVE THERAPY	15
Ruzov V.I., Olezov N.V., Melnikova M.A., Krestjyaninov M.V., Skvortsov D.Yu., Schipanova E.V. RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM AND ENDOTHELIAL NO-SYNTHETASE GENE POLYMORPHISM IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH CONTROLLED AND UNCONTROLLED HYPERTENSION.....	22
Medvedev I.N., Skorjatina I.A. EFFECT OF ATORVASTATIN ON AGGREGATIVE PROPERTIES OF NEUTROPHILS IN PATIENTS ARTERIAL HYPERTENSION WITH DYSLIPIDEMIA.....	30
Menzorov M.V., Shutov A.M., Makeeva E.R., Saenko Yu.V., Grishenkin I.Yu. PROBLEMS OF DIAGNOSTICS ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	36
Pashenko I.G., Kamnev M.S., Markovtseva M.V., Zimbal N.A., Pashenko N.N. ABOUT THE CORRELATION OF BLOOD FUNCTIONAL CONDITION AND INDICATORS OF THE SYSTEM OF PEROXIDE OXIDATION OF LIPIDS IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA	43
Aryamkina O.L., Achmedova V.K., Blagovskaja M.A., Vasilieva I.V., Trifonova M.S. CHRONIC PANCREATITIS and DIABETES MELLITUS IN CHRONIC HEPATITIS B AND C.....	50
Kaladze N.N., Sizova O.A., Kryvy V.V. THE PREVALENCE OF BACTERIAL OVERGROWTH SYNDROME IN PATIENTS WITH JRA.....	59
PEDIATRICS.....	65
Vlasenko S.V., Kushnir G.M. CLINICAL DIAGNOSTIC CRITERIONS FOR THE FORMATION OF LONG-TERM REHABILITATION OF MOTOR FUNCTION IN PATIENTS WITH CEREBRAL PALISY.....	65
SURGERY	70
Charyshkin A.L., Soldatov A.A., Dementyev I.N. COMPARATIVE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS CHRONIC PARAPROKTITIS.....	70

ONCOLOGY 77**Rodionov V.V., Bogomolova O.A., Kometova V.V.**FLOW CYTOMETRY METHOD IN DIAGNOSTICS OF DISSEMINATED TUMOR CELLS
IN BONE MARROW IN BREAST CANCER PATIENTS.....77**FUNDAMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE..... 83****Gening T.P., Antoneeva I.I., Abakumova T.V., Voronova O.S., Dolgova D.R., Gening S.O.**TUMOR-ASSOCIATING IMMUNOPATHOLOGY IN CASE
OF THE WIDESPREAD CANCER YAICHNIKOV83**Fedoseikin I.V.**CRYOPRECIPITATOPHERESIS WITH TRANSFUSION OF
ULTRAVIOLET-TREATED AUTOERYTHROCYTIC MASS
TO DIFFERENTIATION MORPHOLOGICAL STRUCTURALLY ERYTHROCYTE.....93**Gerasimov V.N., Kuznetsova T.I.**ALVEOCOCCOSIS LIVER: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL AUTOPSY CASE
ANALYSIS AND ISSUES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS.....97**Mikcheeva L.A., Brynsky G.T., Mironicheva T.S.**COMPARATIVE ANALYSIS OF THE CONTENT OF CALCIUM IN CALCIUM
OF THE CONTAINING PHARMACEUTICAL PREPARATIONS
AND BIOLOGICALLY ACTIVE ADDITIVES.....104**NORMAL AND PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY..... 109****Tatarintzeva D.S., Manshina N.G., Vedyasova O.A.**THE RESPIRATORY REACTIONS TO MICROINJECTIONS OF GABA
AND PENICILLIN INTO THE DORSAL RESPIRATORY GROUP IN RATS109**Dzhunusova G.S.**MOUNTAIN INHABITANTS OF KYRGYZSTAN: FEATURES
OF NEURODYNAMIC PARAMETERS OF THE BRAIN.....116**Pupyreva E.D., Balykin M.V.**MECHANISM OF OXYGEN SUPPLY IN SPORTSMEN
AT THE REST AND MAXIMAL PHYSICAL EXERCISES.....124**Filippov M.M., Pogodina S.V., Kozlova S.N.**STRESS-REALIZING REACTIONS ORGANISM VETERANS
IN KETTLEBELL SPORTS AT COMPETITION EXERCISE.....131**ECOLOGY..... 138****Satarov G.A.**

ECOLOGICAL ASPECTS OF APPLICATION OF AGROCHEMICALS.....138

CHRONICLE..... 148**Molofeev A.N., Asanov B.M.**

THE HISTORY OF ANTITUBERCULOSIS MEASURES IN ULYANOVSK REGION IN 1919-1942...148

SHORT MESSAGES 155**Klyucharov I.V., Trubnikova L.I., Hassanov A.A.**HYSTEROSCOPY IN COMPLEX DIAGNOSIS OF THE INTRAUTERINE
AND ENDOMETRIAL PATHOLOGY.....155

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.831-005.1

ФАКТОРЫ И МАРКЕРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПОДТИПОВ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

В.В. Машин, Д.В. Грищук, М.А. Альберт

Ульяновский государственный университет

В работе представлены результаты обследования 60 больных, перенесших ишемический инсульт, в возрасте от 38 до 68 лет. Всем больным проведено суточное мониторирование артериального давления (АД). Артериальная гипертензия (АГ) была выявлена у всех больных. Кризовое течение АГ более часто встречалось у больных с лакунарным подтипом ишемического инсульта. Недостаточное ночное снижение АД (группа non-dipper) является фактором риска развития атеротромботического, кардиоэмболического и лакунарного инсультов. В то же время чрезмерное ночное снижение АД (группа over-dipper) является фактором риска развития атеротромботического инсульта. Максимальная скорость утреннего подъема АД отмечена у больных с лакунарным инсультом, а также в группах non-dipper и over-dipper. Статистически значимо более частое развитие лакунарного инсульта в период с 4 до 10 ч.

Ключевые слова: ишемический инсульт, фактор риска, суточное мониторирование артериального давления.

Введение. Профилактика, ранняя диагностика и лечение сосудистых заболеваний головного мозга представляют одну из самых актуальных проблем и составляют наиболее приоритетное направление современной неврологии [1, 8].

В то время как в западных странах и Японии смертность неуклонно снижается, продолжительность жизни и активной дееспособности населения увеличивается из года в год, в России сохраняется тенденция к повышению смертности, все более ранней инвалидности населения от инсультов, инфарктов миокарда, других сосудистых заболеваний мозга и сердца [4, 7].

Доказано ведущее значение артериальной гипертонии (АГ) как фактора риска в отношении поражения органов-мишеней и развития ряда осложнений: инсульта, энцефалопатии, сердечной недостаточности, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), хронической почечной недостаточности (ХПН), ретинопа-

тии, ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ) и внезапной остановки сердца [9, 10].

У лиц с АГ расстройства мозгового кровообращения встречаются значительно чаще, чем у лиц с нормальным артериальным давлением (АД), и смертность среди них выше. АГ увеличивает риск смерти от ИБС в 3 раза, от инсультов – в 6 раз [5].

В связи с тем что ишемические инсульты развиваются в 5–6 раз чаще, чем геморрагические, приоритетным направлением ангионеврологии стала разработка проблемы защиты мозга от очаговой ишемии, способов уменьшения величины инфаркта мозга и улучшения исхода ишемического инсульта. Определяющую роль в ангионеврологии стала играть современная концепция гетерогенности ишемических инсультов, сформулированная в самом начале 1990-х гг. В ее основе лежат представления о многообразии причин и механизмов развития острого очагового

ишемического повреждения мозга. Инсульт оказался исходом многих различных по характеру патологических состояний системы кровообращения. При этом общими для них в итоге становились лишь территории и структуры мозга, в которых разворачивались финальные деструктивные процессы, в то время как патогенез их был различен. В настоящее время среди основных механизмов развития ишемических нарушений мозгового кровообращения принято выделять атеротромботический, гемодинамический, кардиоэмболический, лакунарный инфаркты, гемореологическую микроокклюзию [3].

В литературе имеются данные о взаимосвязи развития отдельных подтипов ишемического инсульта с различной кардиальной патологией [6], особенностями свертывающей системы крови. Однако мы не встретили данных о характеристиках суточного профиля АД у больных с различными подтипами ишемического инсульта.

Цель исследования. Изучение связи гемодинамических (степень, длительность, характер течения, суточный профиль и вариабельность АД) и негемодинамических (возраст, пол, семейный анамнез, гиперфибриногенемия, сопутствующая патология) факторов с подтипами ишемического инсульта.

Материалы и методы. В работе представлены результаты обследования 60 больных, перенесших ишемический инсульт и находившихся на лечении в неврологическом отделении ЦК МСЧ г. Ульяновска. В их числе было 34 мужчины в возрасте 38–68 лет и 26 женщин в возрасте 48–61 года. Средний возраст мужчин составил 56,7 года, женщин – 54,0 года.

Частота встречаемости различных подтипов ишемического инсульта была следующей: кардиоэмболический инсульт – у 30 % (n=18), атеротромботический – у 36,6 % (n=22), лакунарный – у 33,3 % (n=20) больных.

Суточное мониторирование АД (СМАД) осуществлялось в течение 24 ч в условиях

свободного двигательного режима с интервалами между регистрациями 15 мин в период бодрствования и 30 мин в период сна. Использовалась портативная система АВРМ Meditech 04 (Венгрия). СМАД начинали проводить не ранее чем через сутки после отмены плановой антигипертензивной терапии (если она была ранее назначена).

Проведение мониторирования в условиях стационарного режима позволило использовать при расчете фиксированное время сна (пассивный период – с 22 до 6 ч) и бодрствования (активный период – с 6 до 22 ч).

При проведении СМАД анализировались усредненные показатели систолического, диастолического, среднего АД и ЧСС за 24 ч и более короткие промежутки времени (активный, пассивный и специальный периоды). Были определены максимальные и минимальные значения АД, рассчитывалось стандартное отклонение, скорость утреннего повышения АД (с 4 до 10 ч), суточный индекс.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc.) и Excel.

Достоверность различия определялась с применением метода углового преобразования Фишера. Данные представлены в виде среднего арифметического, среднего квадратического отклонения (σ).

Результаты и обсуждение. По литературным данным ишемический инсульт встречается наиболее часто в утренние часы, что связывают с резким подъемом АД в период с 4 до 10 ч.

Частота возникновения инсультов в разных временных периодах представлена в табл. 1.

Ишемический инсульт чаще развивался в утренние часы, однако вероятность его возникновения в дневное и ночное время оставалась высокой. Статистически значимо более частое развитие лакунарного инсульта в период с 4 до 10 ч ($p < 0,002$).

Таблица 1

**Распределение подтипов ишемического инсульта
по времени развития заболевания**

Подтип ишемического инсульта	Временной период, ч								
	4–10			10–22			22–4		
	%	n	p	%	n	p	%	n	p
Кардиоэмболический	33,3	6	–	33,3	6	–	33,3	6	–
Атеротромботический	25,0	4	>0,15	62,5	12	0,028	12,5	6	>0,5
Лакунарный	77,8	14	<0,002	11,1	2	–	11,1	4	>0,002

Ишемические инсульты у обследованных больных в 70 % случаев приходились на систему сонных артерий и в 30 % случаев – на вертебрально-базиллярный бассейн. Все ишемические инсульты в каротидном бассейне приходились на ветви средних мозго-

вых артерий. Различные подтипы ишемического инсульта в правой и левой средних мозговых артериях встречались с разной частотой. Распределение подтипов ишемического инсульта в указанных бассейнах представлено в табл. 2.

Таблица 2

**Частота встречаемости подтипов ишемического инсульта
в различных зонах кровоснабжения**

Подтип ишемического инсульта	Зона кровоснабжения				
	Левая СМА		p	Правая СМА	
	%	n		%	n
Кардиоэмболический	50	10	0,03	12,5	2
Атеротромботический	40	8	0,044	75,0	12
Лакунарный	10	2	0,88	12,5	2

Статистически значимо более часто кардиоэмболический инсульт встречался в левой средней мозговой артерии, чем в правой ($p<0,03$), атеротромботический инсульт – в правой ($p<0,05$). У больных с церебральным инсультом чаще выявлялись пирамидный и псевдобульбарный синдромы.

Были рассмотрены следующие факторы риска развития ишемического инсульта: возраст (для мужчин – более 55 лет, для женщин – более 65 лет), наличие атеросклероза, сахарного диабета, кардиоваскулярной патологии, заболеваний почек, отягощенного семейного анамнеза, гипертрофии левого желудочка, повышенного уровня фибриногена. АГ как основной фактор риска сосудистых поражений головного мозга была рассмотре-

на более подробно: учитывался стаж гипертензии, характер течения заболевания.

АГ была выявлена у всех больных. Преобладали больные с III степенью повышения АД – 70 %, больные со II степенью АГ составили 26,6 %, с I степенью – 3,3 %.

Как оказалось, стаж АГ имеет принципиальное значение. Нами установлено, что у 80 % больных ишемический инсульт развился при стаже артериальной гипертензии до 10 лет.

Кроме того, важное значение имеет характер течения заболевания. Частота встречаемости кризового течения АГ у обследованных больных составила 33 %; у женщин процент встречаемости кризового течения был статистически значимо выше (53,8 %), чем у мужчин (17,8 %) ($p<0,02$). Кризовое те-

чение АГ более часто встречалось у больных с лакунарным подтипом ишемического инсульта. Вероятно, это связано с тем, что резкие подъемы АД при кризовом течении вызывают плазморрагии в стенке сосудов, фибриноидный некроз, гиалиноз и склероз. Данные деструктивные изменения наиболее выражены в корково-медуллярных артериях, артериях базальных ядер, таламуса, моста мозга и мозжечка диаметром 100–300 мкм. Таким образом, формируется лакунарное состояние головного мозга [1, 2].

Церебральный инсульт у мужчин старше 55 лет развивался чаще (70,5 %), чем у женщин старше 65 лет (38,5 %) ($p < 0,04$), следовательно, возраст как фактор риска для мужчин являлся более значимым.

У женщин статистически более значим семейный анамнез, отягощенный по сердечно-сосудистой патологии, выявленный у 85 % женщин (у 41 % мужчин; $p < 0,004$). Также достоверна более частая встречаемость ГЛЖ у женщин (85 %), чем у мужчин (47 %) ($p < 0,02$). Сахарный диабет как фактор

риска был выявлен в 23,5 % случаев у мужчин и в 15,3 % случаев у женщин; заболевания почек – у 17,6 % мужчин и 23 % женщин. Гиперфибринемия (фибриноген более 4 г/л) выявлена у 23,5 % мужчин и 38,5 % женщин. У 20 % больных в анамнезе уже были инсульты. У 26 % больных имелось атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга и сердца.

Как известно, данные амбулаторного мониторинга АД лучше соотносятся с риском поражения органов-мишеней, чем результаты разовых измерений [11]. Всем больным проводили СМАД, при анализе результатов которого были выявлены закономерности в распространенности факторов риска у пациентов с различными подтипами ишемического инсульта. По СИ для систолического АД к группе dipper относилось 36,6 % больных, non-dipper – 50 %, night-peaker – 6,6 %, over-dipper – 6,6 %.

Распределение больных по суточному индексу в зависимости от подтипа ишемического инсульта представлено в табл. 3.

Таблица 3

Распределение больных по суточному индексу в зависимости от подтипа ишемического инсульта

Группы больных	Подтип ишемического инсульта					
	Атеротромботический		Кардиоэмболический		Лакунарный	
	%	n	%	n	%	n
Dipper	36,4	8	33,3	6	40	8
Non-dipper	45,5	10	55,5	10	50	10
Night-peaker	0	0	11	2	10	2
Over-dipper	18	4	0	0	0	0

Таким образом, недостаточное ночное снижение АД (группа non-dipper) является фактором риска для развития атеротромботического, кардиоэмболического и лакунарного инсультов. В то же время чрезмерное ночное снижение АД (группа over-dipper) является фактором риска развития атеротромботического инсульта. Редукция мозгового кровотока, вызванная избыточным ночным снижением

АД, обуславливает атеросклеротические изменения сосудов головного мозга [1].

Повышенная вариабельность АД связана с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [3, 4, 11]. Степень вариабельности АД оценивали с помощью индекса BAP1 (STD), характеризующего стандартное отклонение АД от его среднего значения. За норму были приняты значения, предложен-

ные Российским кардиологическим центром: не более 15/14 мм рт. ст. днем, 15/12 мм рт. ст. ночью для систолического и диастолического АД соответственно.

Распределение больных с повышенной вариабельностью АД в подгруппах ишемического инсульта было неодинаково (см. табл. 4).

Таблица 4

**Распространенность больных с повышенной вариабельностью АД
(по данным стандартного отклонения от среднего значения), %**

Подтип ишемического инсульта	Время суток			
	День		Ночь	
	САД	ДАД	САД	ДАД
Атеротромботический	73,0	18,2	36,0	27,0
Кардиоэмболический	37,5	25,0	25,0	0
Лакунарный	63,0	12,5	37,5	12,5

Согласно полученным данным, повышенную вариабельностью САД в дневное время можно считать отдельным фактором риска развития атеротромботического инсульта. Также была отмечена высокая вариабельность систолического АД в дневное время в подгруппе лакунарного инсульта (63 % больных), что говорит о роли этого показате-

ля суточного профиля АД в развитии артериосклероза и деструктивных изменений сосудистой стенки артерий малого калибра вещества головного мозга.

Важное прогностическое значение имеет также оценка скорости утреннего подъема АД (табл. 5).

Таблица 5

**Скорость утреннего подъема АД
при различных подтипах ишемического инсульта**

Подтип ишемического инсульта	Скорость подъема, мм рт. ст./ч			
	САД		ДАД	
	n	σ	n	σ
Атеротромботический	24,2	16,6	16,2	5,9
Кардиоэмболический	22,4	16,8	13,5	6,4
Лакунарный	31,0	13,2	28,5	25,0

Среди всех подтипов ишемического инсульта скорость утреннего подъема АД, как систолического, так и диастолического, превышала принятые за норму 10 мм рт. ст./ч. Однако максимальные значения скорости утреннего подъема АД были зарегистрированы в группе лакунарного инсульта, что говорит о ведущем значении высокой скорости утреннего подъема АД при поражении корково-медуллярных артерий перивентрикулярной области. Эти параметры суточного профиля

АД объясняют достоверно более частое развитие лакунарного инсульта в утренние часы (специальный период). Резкие колебания АД при гипертонических кризах вызывают аналогичные изменения сосудов головного мозга, что проявляется более частым формированием лакунарных инсультов у пациентов с кризовым течением АГ.

Значения скорости утреннего повышения АД в группах больных по суточному индексу представлены в табл. 6.

Таблица 6

**Скорость утреннего подъема АД в группах больных,
распределенных по суточному индексу**

Группы больных	Скорость подъема, мм рт. ст./ч			
	САД		ДАД	
	n	σ	n	σ
Dipper	22,5	14,2	15,0	5,7
Non-dipper	28,0	13,7	17,2	7,2
Over-dipper	29,0	16,1	19,8	14,3

Максимальная скорость утреннего подъема АД отмечена у больных с лакунарным инсультом, а также в группах non-dipper и over-dipper. Высокая скорость утреннего подъема АД, вероятно, приводит к срыву механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения, перивазальному отеку головного мозга и формированию лакунарного состояния головного мозга.

Таким образом, полученные параметры СМАД, характеризующие нестабильный циркадный ритм АД и вариабельное АД в определенные временные интервалы суток, были наиболее высоки в подгруппах атеротромботического и лакунарного ишемических инсультов, патогенез которых связан с поражением сосудистого русла, в то время как при кардиоэмболическом инсульте, патогенез которого связан с кардиальной патологией, данные параметры были менее значимы.

Выводы:

1. Ишемический инсульт более часто развивается в утренние часы. Статистически значимо более частое развитие лакунарного инсульта в период с 4 до 10 ч.

2. Частота встречаемости различных подтипов ишемического инсульта не одинакова в бассейнах правой и левой средних мозговых артерий: кардиоэмболический инсульт более часто встречается в зоне кровоснабжения левой, а атеротромботический – правой средней мозговой артерии.

3. Среди факторов риска у мужчин более значим возрастной фактор, у женщин – отягощенный семейный анамнез, наличие гипертрофии левого желудочка. Артериальная гипертензия выявлена у всех пациентов. Отме-

чено более частое возникновение инсультов при стаже гипертензии до 10 лет. Кризовое течение артериальной гипертензии более часто встречалось у больных с лакунарным подтипом ишемического инсульта.

4. Маркером риска в развитии всех изученных подтипов ишемического инсульта является недостаточное ночное снижение АД, в то время как чрезмерное снижение АД ночью ассоциировано с развитием атеротромботического инсульта. Атеротромботический инсульт ассоциирован с высокой вариабельностью САД в дневное время, лакунарный инсульт – с высокой скоростью утреннего подъема артериального давления.

1. Верещагин Н. В., Моргунов В. А., Гулевская Т. С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии с позиций системного подхода // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2001. № 1. С. 23–25.

2. Гогин Е. Е., Шмырев В. И. Цереброваскулярные осложнения гипертонической болезни: дисциркуляторная энцефалопатия, инсульты // Терапевтический архив. 1997. № 4. С. 5–10.

3. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики / под ред. Н. В. Верещагина, М. А. Пирадова, З. А. Суслиной. М. : Интермедика, 2002. 208 с.

4. Кобалава Ж. Д. Международные стандарты по артериальной гипертонии: согласованные и несогласованные позиции // Кардиология. 1999. № 11. С. 78–91.

5. Небиеридзе Д. В. Контроль мягкой артериальной гипертонии – важная задача практического врача // Кардиология. 1998. № 11. С. 59–65.

6. Фоякин А. В., Гераскина Л. А., Суслина З. А. Течение коронарной болезни у больных с ишеми-

ческим инсультом и атеросклеротическим поражением сонных артерий // Неврологический журн. 2001. № 4. С. 23–26.

7. *Gusev E.* Epidemiology of Cerebral Stroke in Russia; trends in incidence and mortality, risk factors // Thessaloniki Conference. 10 th. Vienna. 1994. P. 48.

8. *Hademenos G. J.* The Biophysics of Stroke // American Scientist. 1997. Vol. 85. P. 226–235.

9. *Kannel W. B., Sorlie P.* Hypertension:

relationship with other risk factors // Drugs. 1986. Vol. 3. Suppl. I. P. 1–11.

10. *Mahon S. W., Cutler J. A., Furberg C. D.* The effects of drug treatment for hypertension on morbidity and mortality from cardiovascular disease: a review of randomised trials // Prog Cardiovascular Diseases. 1986. Vol. 29. Suppl. I. P. 99–118.

11. *Verdecchia P.* Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications // Hypertension. 2000. Vol. 35. P. 844–51.

THE RISK FACTORS AND MARKERS OF VARIOUS SUBTYPES OF ISCHEMIC STROKE

V.V. Mashin, D.V. Grishchuk, M.A. Albert

Ulyanovsk State University

In total, 60 ischemic stroke patients aged 38–68 years were examined. All participants underwent 24-hour BP monitoring. Arterial hypertension (AH) was diagnosed in all participants. AH crises were more frequent in patients with lacunar stroke subtype. By night BP decrease, 36,6 % of the patients were identified as dippers, 50 % – non-dippers, 6,6 % – night-peakers, and 6,67 % – over-dippers. Too low and too great BP decline (non-dippers, over-dippers) were risk factors for atherothrombotic, cardioembolic and lacunar strokes. Maximal speed of morning BP surge was typical for patients with lacunar stroke, non-dippers, and over-dippers. Ischemic stroke usually happened in the morning; lacunar stroke developed significantly more often at 4–10 am.

Keywords: ischemic stroke, risk factors, the daily profile of blood pressure.

УДК 616.831-005.4

ДИНАМИКА АСТЕНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ С КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ПРОЦЕССЕ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

О.Ю. Колотик-Каменева, Л.А. Белова

Ульяновский государственный университет

В работе рассмотрены характер астенических расстройств, их динамика в процессе нейропротективной терапии у больных гипертонической энцефалопатией с конституциональной венозной недостаточностью. Обследовано 140 больных гипертонической энцефалопатией I–III стадий с конституциональной венозной недостаточностью, средний возраст которых составил $46,7 \pm 7,7$ года. Больные основной группы получали цитофлавин 380 мг в дозе 2 табл. 2 раза в день на фоне стандартной базисной терапии (антиагрегантные и антигипертензивные препараты в дозах, рекомендованных кардиологом), 30 больных группы сравнения – только базисную терапию. В начале исследования выявлены выраженные астенические расстройства. На 25 день исследования в основной группе по сравнению с группой сравнения установлено уменьшение частоты астенических жалоб, снижение показателей астении.

Ключевые слова: астения, гипертоническая энцефалопатия, нарушение церебрального венозного кровообращения, цитофлавин.

Введение. Гипертоническая энцефалопатия (ГЭ) представляет собой медленно прогрессирующее диффузное и очаговое поражение головного мозга, обусловленное хроническим нарушением кровоснабжения, связанное с длительно существующей неконтролируемой артериальной гипертензией [8, 9, 12, 14, 22].

Ранее выделялось два варианта ГЭ в зависимости от макроскопических изменений: субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия (болезнь или синдром Бинсвангера) и гипертоническая мультиинфарктная энцефалопатия [16, 22]. Учитывая многообразие форм и патогенетических вариантов развития цереброваскулярных заболеваний, в настоящее время актуальным является выделение патогенетических подтипов ишемических поражений головного мозга [18, 23]. Ранее были рассмотрены патогенетические варианты ишемического инсульта [11]. В настоящее время выделен патогенетический подтип ГЭ, в формировании которого играет роль конституциональная венозная недостаточность (КВН) [3]. Данный подтип обладает

характерным клинико-неврологическим симптомокомплексом, особенностями церебральной гемодинамики [4, 7].

Одним из основных проявлений начального этапа ГЭ являются астенические расстройства [5, 16], ведущая роль в развитии которых принадлежит нарушению функции ретикулярной активирующей системы (РАС) [14]. Изменения активности РАС влияют на функционирование гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, являющейся ключевой нейрогормональной системой в реализации стресса, в т.ч. через гуморальные, гормональные и иммунные реакции. Истощение и перегрузка при астении в этом случае служат признаками декомпенсации указанного регуляторного механизма.

Астенические расстройства (от греч. *asthénēia* – бессилие, слабость) – возникающие без физической нагрузки повышенная утомляемость и истощаемость с крайней неустойчивостью настроения [14, 25], ослабление самообладания, нетерпеливость, неусидчивость, утрата способности к длительному умственному и физическому напряжению,

непереносимость громких звуков, яркого света, резких запахов [17], нарушение сна в виде постоянной сонливости или упорной бессонницы, вегетативные расстройства [14].

Астенические расстройства гипертонической этиологии характеризуются чувством усталости с утра, еще до начала работы, и восстановлением работоспособности к середине дня или к вечеру, так как они обусловлены нарушением кровоснабжения, гипоксией тканей мозга. В результате нарушается качество выполняемой работы (повышается отвлекаемость, отсутствует терпение, быстро наступает разочарование своей деятельностью [5]). Люди с астеническими расстройствами гипертонического генеза легко загораются, увлекаются новыми идеями, новой работой, с эмоциональным подъемом берутся за нее, но вскоре отвлекаются, разочаровываются, не доводят намеченное до конца. Преобладают раздражительность, беспокойство, тревога, суетливость, быстрая физическая и умственная утомляемость [4]. Больные с астеническим синдромом часто предъявляют жалобы на снижение памяти, которое может быть связано с нарушением концентрации внимания или с быстрой психической истощаемостью [21]. Однако данные расстройства при астении носят обратимый характер и по мере уменьшения выраженности астенического синдрома при адекватном лечении восстанавливаются [12].

Со второй стадии ГЭ церебрастения приобретает гиподинамическую форму (вялость, быстрая утомляемость, плаксивость, подавленное настроение, ослабление внимания, снижение памяти, расстройство сна), к которой могут присоединяться выраженные дисмnestические и интеллектуальные расстройства. В тяжелых случаях астенические расстройства могут сопровождаться апонтононостью, пассивностью, апатией [14].

В клинических проявлениях астении наряду с эмоциональным компонентом обнаруживаются выраженные соматовегетативные нарушения, когнитивные и конативные (поведенческие) изменения [17].

Астенический синдром при ГЭ часто встречается не изолированно, а в комплексе с другими синдромами: астенодепрессивным,

астеноневротическим и астеноипохондрическим.

Для формирования астенических расстройств имеет значение и соматическая предрасположенность в виде конституциональных особенностей [19], одной из которых является конституциональная венозная недостаточность.

Проявления астенических расстройств при ГЭ с КВН и без нее имеют схожий характер, однако есть и некоторые различия. При ГЭ наблюдается уменьшение выраженности астении по мере прогрессирования заболевания [6]. Включение венозного компонента в виде конституциональной венозной недостаточности ведет к венозной дисциркуляции головного мозга, при длительном существовании которой нарушается микроциркуляция, нарастают гипоксия и гиперкапния. Данный компонент отягощает течение ГЭ и, вероятно, способствует появлению нарастающей тенденции развития астенических расстройств при ГЭ с КВН. В связи с этим к препаратам выбора при лечении больных с данной патологией следует относить средства, повышающие толерантность мозга к гипоксии, влияющие на метаболизм, функциональную активность головного мозга и реологические свойства крови [22]. Одним из таких препаратов является отечественный метаболический церебропротектор цитофлавин. Высокая эффективность препарата доказана в проводимых ранее многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях при острых и хронических ишемических поражениях головного мозга [1, 2, 10]. Цитофлавин представляет собой комплексную субстратную композицию из известных и широко применяемых метаболитов: янтарной кислоты в виде Na, N-метилглуксамина сукцината, рибоксина и двух коферментов: рибофлавина и никотинамида. Действие цитофлавина направлено на активацию прежде всего тех систем, функционирование которых страдает в условиях ишемии и гипоксии в первую очередь [1].

Цель исследования. Оценка влияния энергокорректора цитофлавина на выраженность астенических расстройств при гипер-

тонической энцефалопатии с конституциональной венозной недостаточностью.

Материалы и методы. Обследовано 140 пациентов с ГЭ I–III стадий с конституциональной венозной недостаточностью: 38 (27,14 %) мужчин в возрасте от 39 до 72 лет (средний возраст – $44,5 \pm 8,5$ года) и 102 (72,86 %) женщины в возрасте от 39 до 73 лет (средний возраст – $48,8 \pm 7,4$ года). Средний возраст всех больных составил $46,7 \pm 7,7$ года. Диагноз ГЭ и стадии заболевания устанавливали в соответствии с классификацией НЦ неврологии РАМН [20]. Критериями КВН являлись: наличие жалоб, обусловленных венозной церебральной дисциркуляцией (синдром «высокой подушки», синдром «тугого воротничка», пастозность лица по утрам, синдром «песка в глазах»), наличие нескольких типичных локализаций венозной патологии (варикозное расширение и тромбоз вен нижних конечностей, геморрой, варикоцеле, варикозное расширение вен пищевода), семейный «венозный» анамнез [3, 7]. Этиологическим фактором ГЭ у всех обследованных была АГ длительностью более 5 лет ($7,30 \pm 4,77$ года).

Критериями исключения являлись: наличие соматических заболеваний, которые могли бы явиться причиной вторичных нарушений венозного кровообращения; тяжелые соматические, психические, эндокринные, гематологические, онкологические, инфекционные заболевания; церебральный инсульт в остром или восстановительном периоде до 1 года; беременность, лактация; прием других антиоксидантных или ноотропных препаратов в течение последних 3 мес.

Все больные были разделены на 2 группы. Пациенты 1 группы (ОГ), 74 человека, получали цитофлавин с 1 по 25 сут включительно в дозе 2 таблетки 2 раза в день на фоне стандартной базисной терапии, пациенты 2 группы (ГС), 66 человек, получали только стандартную базисную терапию: 100 мг ацетилсалициловой кислоты, антигипертензивные препараты. Группу контроля составили 30 практически здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту.

Уровень астении оценивался с помощью субъективной шкалы оценки астении MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory), которая состоит из 20 утверждений, отражающих разные аспекты астении, включающих пять подшкал: общая астения (General Fatigue), физическая астения (Physical Fatigue), снижение активности (Reduced Activity), снижение мотивации (Reduced Motivation), психическая астения (Mental Fatigue). Каждое утверждение оценивается от 0 до 5 баллов. При сумме баллов больше 12 хотя бы по одной шкале и при общей сумме баллов более 60 астения считается значимой.

Статистическая обработка была проведена с помощью применения программы «Статистика 8.0» с вычислением критерия достоверности (p), средней арифметической (Me), стандартного отклонения (SD). В зависимости от типа распределения использовались параметрические или непараметрические методы статистического анализа. Результаты представлены как Me (SD). В случае оценки количественных попарных показателей использовался критерий Вилкоксона, для попарных разностей – непараметрический U -критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия при уровне вероятности более 95 % ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение. При первичном осмотре пациенты предъявляли следующие жалобы астенического характера (табл. 1).

Преобладающими явились жалобы на раздражительность; повышенную утомляемость в виде ограничения объема выполняемой работы, потребности в дополнительном отдыхе, не приносящем облегчения; снижение концентрации внимания; нарушения сна в виде трудности засыпания, кошмарных сновидений, частых ночных пробуждений, дневной сонливости. Также пациентов беспокоили слезливость, снижение памяти на текущие события.

Проанализирована частота астенических жалоб в динамике на 25 сут терапии (табл. 2).

Таблица 1

Частота выявления и характер астенических жалоб до лечения

Показатели	ГЭ I с КВН, n (%)		ГЭ II с КВН, n (%)		ГЭ III с КВН, n (%)	
	ОГ	ГС	ОГ	ГС	ОГ	ГС
Раздражительность	25 (92,6)	22 (91,7)	26 (96,3)	22 (91,6)	18 (90)	17 (94,4)
Слезливость	7 (25,9)	6 (25)	9 (33,3)	6 (25)	6 (30)	5 (27,8)
Нарушение сна	20 (74)	19 (79,2)	22 (81,5)	21 (87,5)	17 (85)	15 (83,3)
Снижение памяти	10 (37)	8 (33,3)	10 (37)	9 (37,5)	8 (40)	6 (33,3)
Повышенная утомляемость	25 (92,6)	21 (87,5)	27 (100)	23 (95,8)	20 (100)	18 (100)
Снижение концентрации внимания	21 (77,8)	18 (75)	23 (85,2)	19 (79,2)	17 (85)	15 (83,3)

Таблица 2

Частота выявления жалоб в динамике

Показатели	ГЭ I с КВН, n (%)		ГЭ II с КВН, n (%)		ГЭ III с КВН, n (%)	
	ОГ	ГС	ОГ	ГС	ОГ	ГС
Раздражительность	10 (37)*	18 (75)	15 (55,6)*	17 (70,8)	14 (70)	15 (83,3)
Слезливость	0 (0)	4 (16,7)	0 (0)	4 (16,7)	4 (20)	5 (27,8)
Нарушение сна	15 (55,5)	15 (62,5)	15 (55,5)	17 (70,8)	17 (85)	14 (77,7)
Снижение памяти	10 (37)	8 (33,3)	9 (33,3)	9 (37,5)	8 (40)	6 (33,3)
Повышенная утомляемость	10 (37)*	20 (83,3)	13 (48,1)*	22 (91,6)	19 (95)	18 (100)
Снижение концентрации внимания	20 (74)	18 (75)	23 (85,2)	17 (62,9)	17 (85)	14 (77,7)

Примечание. * – $p < 0,05$ – статистически значимые различия при сравнении в динамике.

В процессе терапии на 25 сут отмечалась статистически значимая положительная динамика. У больных ОГ при ГЭ с КВН I–II стадий уменьшилась частота жалоб на раздражительность ($p < 0,03$) и повышенную утомляемость ($p < 0,02$), ни один из пациентов не предъявлял жалоб на слезливость. В ГС подобной динамики не было.

Проведено тестирование с использованием шкалы оценки астении MFI-20 до начала лечения и в динамике (табл. 3).

Выявлено наличие астении уже на I стадии ГЭ с КВН (более 12 баллов) в обеих группах, с нарастанием до степени выраженных нарушений к III стадии по показателям общей и физической астении, пониженной активности. Пациенты не ощущали себя здо-

ровыми и активными, считали, что физически они могут сделать немного, постоянно чувствовали себя усталыми, не могли сконцентрироваться на выполняемой работе.

При этом показатели снижения мотивации, пониженной активности и психической астении были в норме (менее 12 баллов) на всех стадиях заболевания. У больных сохранялось желание деятельности, было множество планов.

На 25 день наблюдения у всех пациентов ОГ отмечена статистически значимая положительная динамика ($p < 0,01$) всех составляющих астении. Пациенты становились более активными, организованными, отмечали снижение усталости и повышение фона настроения, концентрации внимания.

Таблица 3

Сравнительная оценка показателей астении при лечении цитофлавином

Группы		Основная группа			Группа сравнения		
		ГЭ I ст.	ГЭ II ст.	ГЭ III ст.	ГЭ I ст.	ГЭ II ст.	ГЭ III ст.
		Me (SD)	Me (SD)	Me (SD)	Me (SD)	Me (SD)	Me (SD)
До лечения, баллы	Общая астения	12,5 (3,1)	13,1 (3,0)	13,8 (3,1)	12,6 (3,5)	13,0 (3,1)	13,8 (3,4)
	Физическая астения	11,7 (3,3)	12,0 (2,9)	13,4 (4,0)	11,4 (3,8)	12,1 (3,2)	13,2 (3,7)
	Пониженная активность	11,2 (2,4)	11,5 (3,8)	12,4 (3,7)	11,0 (2,4)	11,4 (3,6)	12,1 (2,9)
	Снижение мотивации	9,7 (3,9)	10,3 (3,6)	10,7 (4,2)	10,1 (3,7)	10,0 (3,1)	10,9 (4,0)
	Психическая астения	10,0 (3,6)	9,5 (4,1)	10,3 (4,8)	10,1 (3,8)	9,6 (4,3)	10,8 (4,1)
	Общая оценка	55,1	56,4	60,6	50,2	56,1	60,8
В динамике, баллы	Общая астения	9,1 (3,7)*	9,7 (3,6)*	10,4 (3,1)*	9,5 (3,7)*	9,8 (4,4)*	11,3 (3,0)*
	Физическая астения	9,0 (3,2)*	9,3 (3,4)*	10,3 (4,1)*	9,1 (3,6)*	9,4 (4,0)*	10,0 (3,3)*
	Пониженная активность	6,8 (4,1)*	7,1 (2,9)*	11,0 (3,6)*	7,6 (4,1)*	8,1 (4,3)*	10,2 (3,1)
	Снижение мотивации	6,9 (3,0)*	7,2 (3,1)*	7,3 (3,0)*	7,6 (3,6)*	8,3 (3,8)	9,0 (3,8)
	Психическая астения	5,3 (2,8)*	6,5 (3,0)*	6,7 (3,1)*	8,0 (3,2)*	8,4 (5,0)	9,1 (3,1)
	Общая оценка	37,1*	39,8*	45,7*	41,8*	44,0*#	49,6*#

Примечание. * – $p < 0,05$ – статистически значимые различия при сравнении в динамике, # – $p < 0,05$ – статистически значимые различия при сравнении между основной группой и группой сравнения.

В ГС положительная динамика по всем показателям астении наблюдалась лишь при I стадии ГЭ с КВН. На II стадии заболевания отмечалась статистически значимая динамика по показателям общей ($p < 0,02$) и физической ($p < 0,03$) астении, пониженной активности ($p < 0,03$), а на III стадии – лишь по общей ($p < 0,04$) и физической астении ($p < 0,03$).

Анализ полученных результатов показал, что в клинической картине ГЭ с КВН большее значение имеют расстройства астенического характера. Ведущими жалобами при этом являются раздражительность, повышенная утомляемость, слезливость. Наличие астении методом тестирования выявлялось уже на I стадии ГЭ с КВН с нарастанием до степени выраженных нарушений к III стадии по показателям общей и физической астении,

пониженной активности. В динамике у всех пациентов, получавших цитофлавин, отмечено уменьшение выраженности всех составляющих астении при I–III стадиях ГЭ с КВН. В группе пациентов, получавших базисную терапию, положительная динамика по всем показателям астении наблюдалась лишь при I стадии ГЭ с КВН, на II стадии – по показателям общей и физической астении, пониженной активности, а на III стадии – лишь по общей и физической астении.

Заключение. Таким образом, применение энергокорректора цитофлавина в дозе 2 таблетки 2 раза в день в течение 25 дней уменьшает выраженность астенических расстройств у больных ГЭ с КВН, что позволяет рекомендовать его в комплексной терапии данной категории больных.

1. Антипенко Е. А., Густов А. В. Антиоксидантная терапия при дисциркуляторной энцефалопатии // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110, № 7. С. 13–14.
2. Афанасьев В. В., Лукьянова И. Ю. Особенности применения цитофлавина в современной клинической практике. СПб., 2010. 80 с.
3. Белова Л. А. Роль артериовенозных взаимоотношений в формировании клинко-патогенетических вариантов гипертонической энцефалопатии // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. № 6. С. 8–12.
4. Болдуева С. А., Оганезова И. А., Балуква Е. В. Распространенность и клинические особенности астенических расстройств в клинике внутренних болезней // Астенические расстройства в терапевтической практике. Руководство по диагностике и лечению / под. ред. А. В. Шаброва, С. Л. Соловьевой. СПб., 2010. 379 с.
5. Венозная гемодинамика головного мозга у больных с гипертонической энцефалопатией (клинико-ультразвуковое исследование) / Ю. М. Никитин [и др.] // Клиническая физиология кровообращения. 2011. № 4. С. 49–54.
6. Верещагин Н. В., Гулевская Т. С., Моргунов В. А. Системный подход как основа методологии изучения сосудистых заболеваний головного мозга // Очерки ангионеврологии / под ред. З. А. Суслиной. М. : Атмосфера, 2005. С. 11–16.
7. Гипертоническая энцефалопатия: клинко-патогенетические подтипы, классификация, диагностика / Л. А. Белова [и др.]. Ульяновск, 2010. 203 с.
8. Дамулин И. В., Коберская Н. Н., Мхитарян Э. А. Влияние церебролизина на умеренно выраженные когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии (клинико-электрофизиологическое исследование) // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007. № 5. С. 32–38.
9. Захаров В. В. Использование Трентала в лечении дисциркуляторной энцефалопатии // Российский мед. журн. 2010. № 9. С. 532.
10. Клиническая эффективность цитофлавина при дисциркуляторной энцефалопатии – хронической ишемии мозга (результаты многоцентрового рандомизированного исследования) / З. А. Суслина [и др.] // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2005. № 3. С. 7–14.
11. Методологические подходы к ультразвуковой оценке патогенетической и генетической значимости стеноокклюзирующих поражений брахиоцефальных артерий / С. Э. Лелюк [и др.] // Электронный журн. ANGIOLOGIA.ru. 2010. № 1.
12. Павлов И. О., Медведева Л. А. Использование Мексидола в лечении астенических расстройств // Фармасофт. 2008. № 6. URL: <http://medi.ru/doc/a070183.htm>.
13. Преображенская И. С., Яхно Н. Н. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение // Неврологический журн. 2007. Т. 12, № 5. С. 45–50.
14. Путилина М. В., Радишевский М. В., Батороева Ц. С. Астенические синдромы при хронической ишемии мозга и их коррекция // Consilium Medicum. Неврология. Ревматология. 2012. № 2. С. 22–25.
15. Румянцева С. А. Комплексная терапия гипертонической и смешанной энцефалопатии // Фармакотерапия. 2010. № 7. С. 81–86.
16. Скоромец А. А., Скоромец А. П., Скоромец Т. А. Нервные болезни. М. : МЕДпрессинформ, 2005. 260 с.
17. Соловьева С. Л., Успенский Ю. П., Фоминых Ю. А. Понятие астении в клинике внутренних болезней // Астенические расстройства в терапевтической практике. Руководство по диагностике и лечению / под. ред. А. В. Шаброва, С. Л. Соловьевой. СПб., 2010. 379 с.
18. Суслина З. А., Верещагин Н. В., Пирадов М. А. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения: диагностика и лечение // Consilium Medicum. 2001. Т. 3, № 5.
19. Шабров А. В. Коморбидность психических и соматических расстройств // Астенические расстройства в терапевтической практике. Руководство по диагностике и лечению / под. ред. А. В. Шаброва, С. Л. Соловьевой. СПб., 2010. 379 с.
20. Шмидт Е. В., Лунев Д. К., Верещагин Н. В. Сосудистые заболевания головного мозга и спинного мозга. М. : Медицина, 1976.
21. Штернберг Э. Я. Геронтологическая психиатрия. М. : Медицина, 1977.
22. Шток В. Н. Лекарственные средства в ангионеврологии. М. : Медицина, 1984. 304 с.
23. Шумилина М. В. Нарушения венозного церебрального кровообращения с сердечно-сосудистой патологией : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002. 44 с.
24. Crocq L., Bugard P. Diagnostic et suivi des asthenies par «l'etoile fatigue» // Psychologie medicale. 1988. Vol. 20, № 11. P. 1665–1675.
25. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline / S. E. Vermeer [et al.] // New Engl. J. Med. 2003. Vol. 348. P. 1215–1222.

DYNAMICS OF ASTHENIC DISORDERS IN PATIENTS WITH HYPERTENSIVE ENCEPHALOPATHY WITH CONSTITUTIONAL PHLEBOPATHY IN THE COURSE OF NEUROPROTECTIVE THERAPY

O.Yu. Kolotik-Kameneva, L.A. Belova

Ulyanovsk State University

In work are considered character of asthenic disorders, their dynamics in patients with hypertensive encephalopathy with constitutional phlebopathy in the course of neuroprotective therapy. We examined 140 patients with constitutional venous insufficiency, suffering from hypertensive encephalopathy of I-III stages, middle age $46,7 \pm 7,7$ years. Patients of the main group received the basic therapy (antiaggregants and antihypertensive drugs in the doses recommended by the cardiologist) and Cytoflavin (760 mg twice daily). The 30 patients of the parallel group received only standard basic therapy. The expressed asthenic disorders are noted. In 25 days of the research the main group in comparison with parallel group was revealed to have a decrease in asthenic complaints, indicators of asthenia.

Keywords: asthenia, hypertensive encephalopathy, violation of cerebral venous blood circulation, Cytoflavin.

УДК 616.12-008.331.1-036:575

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТЕАЗЫ ПРИ КОНТРОЛИРУЕМОЙ И НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В.И. Рузов¹, Н.В. Олезов¹, М.А. Мельникова¹, М.В. Крестьянинов²,
Д.Ю. Скворцов², Е.В. Щипанова¹

¹Ульяновский государственный университет,

²Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн

Изучение связи суточного профиля артериального давления с полиморфизмом генов ренин-ангиотензиновой системы (ACE, AGTR1) и эндотелиальной NO-синтетазы (e-NOS3) у пациентов с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией показало наличие генетической детерминированности суточного профиля артериального давления, ассоциацию генотипа 4b/4b и аллеля 4b с контролируемой артериальной гипертензией, наличие ассоциаций аллеля D, генотипа DD и генотипа 4a/4b гена NO-синтетазы с суточным профилем non-dipper. Суточный профиль over-dipper у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией ассоциирован с аллелем C генотипа AC гена AGTR1, а у пациентов с контролируемой артериальной гипертензией – с аллелем A генотипа AA гена AGTR1.

Ключевые слова: полиморфизм генов, неконтролируемая артериальная гипертензия, суточный профиль, артериальное давление, NO-синтетаза, ангиотензинпревращающий фермент, ангиотензин-1.

Введение. Наследственные факторы риска являются наиболее значимыми среди предикторов артериальной гипертензии (АГ), они определяют развитие, течение и прогноз заболевания. Более того, во многих исследованиях [22, 26, 28, 41] установлено, что полиморфизм ряда генов оказывает влияние на течение и осложнения АГ в большей степени, чем на ее развитие. Изучению генетического полиморфизма ключевых компонентов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) (ренина, AGT, ACE) посвящено значительное количество исследований [13–15, 26, 29, 36, 38].

Известно, что полиморфизм гена ACE обусловлен наличием или отсутствием Alu-повтора – вставки длиной в 278 пар нуклеотидов, локализованной в 16-м интроне [21]. Лиц, имеющих этот повтор, обозначают как носителей инсерции (I-аллель); при отсутствии этого повтора – как имеющих делецию (D-аллель). В популяции гомозиготы по I-аллелю (генотип II) и гомозиготы по D-аллелю (генотип DD) распределены поровну – по 25 %, а гетерозиготы (генотип ID) состав-

ляют 50 %. Установлено, что активность ACE у носителей генотипа II – наименьшая, у носителей генотипа DD – в два раза выше, а носители гетерозиготы (генотип ID) имеют промежуточную активность этого фермента [10, 11, 32, 37]. Во Фремингемском исследовании [19] было показано, что у мужчин генетический полиморфизм ACE достоверно влияет на вариабельность АД, а у лиц с генотипом DD уровень диастолического АД несколько выше по сравнению с носителями генотипа II, тогда как у женщин подобных зависимостей выявлено не было [12, 42, 43].

В генетических исследованиях [18, 36, 40] была обнаружена связь D-аллеля гена ACE с ГЛЖ у больных с АГ. Вне зависимости от пола пациента гомозиготное (DD) и гетерозиготное (ID) состояния сочетаются с эхокардиографическими показателями ГЛЖ. При этом частота D-аллеля у этих больных была выше, чем у лиц без ГЛЖ – D-аллель является маркером ГЛЖ независимо от пола. Высказано предположение, что D-аллель гена коррелирует с содержанием ACE и А II и,

контролируя рост гладкомышечных клеток и кардиомиоцитов, определяет степень ГЛЖ. Следовательно, D-аллель гена ACE обуславливает не только функциональное состояние РАС, обеспечивающее высокий уровень АД, но и развитие ГЛЖ [30]. По некоторым наблюдениям [27], ГЛЖ связана и с гиперактивностью симпатической нервной системы, а симпатикотония является независимым от уровня АД патогенетическим и, возможно, генетическим фактором развития ГЛЖ [9]. В последнее десятилетие появились исследования, в которых отрицается вклад I/D-полиморфизма гена ACE в развитие АГ [25, 35]. Одновременно с этим доказана связь D-аллелей с риском злокачественной формы АГ, при которой DD-генотип ACE встречался более чем в 2 раза чаще, чем при доброкачественной форме [39]. Интерес представляют данные о взаимовлиянии генотипа DD, избыточной массы тела (МТ) и возникновения АГ. У носителей генотипа DD отмечено значительно большее снижение АД после уменьшения МТ [31]. Ранее сообщалось, что I/D-полиморфизм гена ACE ассоциирован с АГ, ИМ и гипертрофией левого желудочка: существенное повышение частоты встречаемости генотипа DD и снижение доли генотипа II у больных по сравнению с контролем в ряде популяций, включая и русскую [5, 39]. Получены данные о наличии ассоциации между полиморфизмом гена AGTR1 и АГ в московской популяции, причем аллель А и генотип АА ослабляют риск раннего развития АГ, а аллель С и остальные варианты генотипов, напротив, способствуют этому [6].

Оксид азота (NO) – эндотелиальный фактор релаксации [33] – играет важную роль в регуляции тонуса кровеносных сосудов (вазодилатация) и тромбогенеза [34]. Снижение содержания NO ведет к нарушению нормальной деятельности сосудов и вазомоторики, усилению процессов тромбообразования и атерогенеза [17]. Эндотелиальная NO-синтаза является продуктом гена NOS3, расположенного на хромосоме 7q36 [23]. Среди генов, кодирующих NO-синтазу, наиболее вероятным кандидатом на участие в развитии сердечно-сосудистых заболеваний является именно ген NOS3. В интроне 4 данного гена

расположен минисателлит eсNOS 4a/4b, насчитывающий два аллеля, которые состоят из 4 (аллель 4a) или 5 (аллель 4b) tandemных повторов [24]. У лиц, гомозиготных по редкому аллелю, повышен уровень нитратов и нитритов в крови, напрямую связанный со скоростью выработки NO эндотелием сосудов, что свидетельствует о потенциальной генетической роли генотипа 4a/4a как фактора риска развития атеросклероза и заболеваний, приводящих к нарушению нормальной выработки NO [8, 20, 24].

Изучение суточного профиля АД представляет значительный интерес, так как, с одной стороны, недостаточное ночное снижение АД (суточный профиль типа non-dipper) является предиктором формирования поражений органов-мишеней больных ГБ [1–4], повышения риска осложнений ГБ: инфаркта миокарда и мозгового инсульта [16], аритмий, развития хронической сердечной недостаточности и повышения смертности [7, 30]. С другой стороны, знание колебаний АД в течение суток важно для подбора адекватной гипотензивной терапии.

Цель исследования. Изучение частоты встречаемости и полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы и эндотелиальной NO-синтазы у пациентов с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией.

Материалы и методы. В исследование включено 100 больных (50 женщин, средний возраст 52 ± 7 лет, и 50 мужчин, средний возраст 49 ± 9 лет). Критерии включения: 1) больные ГБ I–II стадий; 2) больные, не принимавшие регулярно гипотензивные препараты. Критерием исключения больных являлось наличие у них: 1) симптоматической артериальной гипертензии; 2) аритмий; 3) бронхиальной астмы; 4) сахарного диабета. Группу контроля составили 50 здоровых добровольцев (средний возраст 42 ± 1 год).

После отмывочного периода, равного 5 периодам полураспада гипотензивного препарата, больным проводилось суточное мониторирование АД с использованием мониторов CardioTens (НПО «Петр Телегин», Россия). Регистрацию АД выполняли по стандартной методике с интервалами 15 мин в

дневное время и 30 мин в ночное. Для определения суточного профиля АД рассчитывали показатель степени ночного снижения АД (CHS АД). Идентификацию аллелей и генотипов генов-кандидатов осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на амплификаторе PolyChainII (Polygen, ФРГ) с последующим рестрикционным анализом. В качестве генов-кандидатов были выбраны: ген ангиотензиногена AGT, ген ангиотензин-превращающего фермента ACE и минисателлит eNOS4a/b гена NO-синтазы NOS3.

Статистическую обработку проводили на персональном компьютере при помощи программы Microsoft Excel 7.0 и пакета прикладных программ Statistika 6.0. Наблюдаемые частоты встречаемости генотипов исследованных локусов проверяли на отклонение от равновесия Харди–Вейнберга по критериям χ^2 и G-статистики с помощью программы R×C (Rows × Columns). Сравнение распределения частот аллелей и генотипов в группах обследованных проводили с использованием точного критерия Фишера. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$. Относительный риск (RR – Relative Risk) вычисляли по формуле

$$RR = (a+0,5) \times (d+0,5) / (b+0,5) \times (c+0,5),$$

где a – число больных с наличием и b – с отсутствием данного аллеля среди больных; c и e – число здоровых с наличием и отсутствием данного аллеля соответственно; параметр 0,5 в этой формуле используется как поправка на малочисленность выборки. При $RR=1$ – нет ассоциации, $RR>1$ рассматривали как положительную ассоциацию заболевания с аллелем или генотипом («фактор риска») и $RR<1$ – как отрицательную ассоциацию («фактор устойчивости»). Для оценки достоверности различий использовали критерий Стьюдента для независимых выборок. При $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми.

Результаты и обсуждение. В зависимости от контролируемости АГ все пациенты были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 49 больных, достигших целевого уровня АД (контролируемая АГ (КАГ)), во вторую – 51 больной, не достигший целевого уровня при антигипертензивной терапии 3 препаратами продолжительностью 6 нед. (неконтролируемая АГ (НКАГ)). По CHS АД выделили 3 подгруппы: dipper (CHS АД 10–22 %) – 58 чел., non-dipper (CHS АД < 10 %) – 23 чел., over-dipper (CHS АД > 22 %) – 19 чел. Среди обследуемых не было пациентов с типом суточного профиля АД night-peaker (CHS АД < 0 %) (табл. 1).

Таблица 1

Частота встречаемости типов суточного профиля АД у больных с АГ, чел. (%)

Тип суточного профиля АД	КАГ, n=49	НКАГ, n=51	Fisher exact p
Dipper	35 (71,4)	23 (45,1)	0,007
Non-dipper	5 (10,2)	18 (35,3)	0,003
Over-dipper	9 (18,4)	10 (19,6)	0,539

Достоверных различий по полу, возрасту, длительности АГ не отмечено. Различия заключались в частоте встречаемости типов суточного профиля АД у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ: меньшая частота встречаемости ($p=0,007$) нормального суточного профиля (dipper) и преобладание ($p=0,003$) прогностически неблагоприятного суточного профиля non-dipper среди пациентов с неконтролируемой АГ. Статистически

значимых различий по частоте распределения типа суточного профиля over-dipper в исследуемых группах пациентов не наблюдалось ($p=0,539$).

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов I/D-полиморфизма гена ACE у пациентов с АГ (табл. 2) показал наличие некоторых особенностей, имеющих характер тенденции: частота встречаемости генотипа DD и аллеля D у пациен-

тов с НКАГ вдвое превышала частоту их встречаемости у пациентов с КАГ. Генотип II и аллель I с одинаковой частотой встречались

у пациентов как с контролируемой, так и с неконтролируемой АГ.

Таблица 2

Частота встречаемости генотипов и аллелей генов-кандидатов у больных артериальной гипертонией

Ген	Маркер	Контрольная группа (n=50), ед. (%)	Контролируемая АГ (n=49), ед. (%)	RR	p	Неконтролируемая АГ (n=51), ед. (%)	RR	p
ACE I/D	Генотип II	14 (28)	20 (40,8)	1,74	0,129	21 (41,2)	1,77	0,119
	Генотип DD	12 (24)	6 (12,2)	0,46	0,104	11 (21,6)	0,87	0,478
	Генотип ID	24 (48)	23 (47)	0,92	0,538	19 (37,2)	0,64	0,187
	Аллель I	52 (52)	63 (64,3)	1,65	0,054	61 (59,8)	1,36	0,165
	Аллель D	48 (48)	35 (35,7)	0,6	0,054	41 (40,2)	0,73	0,165
AGTR1 A/C	Генотип AA	27 (54)	26 (53)	0,96	0,543	20 (39,2)	0,55	0,099
	Генотип AC	18 (36)	19 (38,8)	1,12	0,469	26 (51)	1,82	0,094
	Генотип CC	5 (10)	4 (8,2)	0,8	0,513	5 (9,8)	0,97	0,617
	Аллель A	72 (72)	71 (72,5)	1,02	0,535	66 (64,7)	0,71	0,168
	Аллель C	28 (28)	27 (27,5)	0,97	0,535	36 (35,3)	1,36	0,168
4a/4b eNOS	Генотип 4a/4a	5 (10)	3 (6,1)	0,62	0,369	2 (3,9)	0,41	0,21
	Генотип 4b/4b	22 (44)	31 (63,3)	2,91	0,042*	28 (54,9)	1,53	0,185
	Генотип 4a/4b	23 (46)	15 (30,6)	0,52	0,086	21 (41,2)	0,82	0,387
	Аллель 4a	33 (33)	21 (21,4)	0,55	0,047*	25 (24,5)	0,66	0,119
	Аллель 4b	67 (67)	77 (78,6)	1,78	0,047*	77 (75,5)	1,5	0,119

Примечание. * – достоверные различия с группой контроля ($p < 0,05$).

Известно, что генотип DD ассоциируется с высоким уровнем АД, обуславливает прогрессирование АГ, инициирует гипертрофию миокарда. Ген ACE (D-аллель) оказывает негативное влияние на суточный профиль АД и играет определенную роль в формировании типа центральной гемодинамики и ремоделировании сердца [7].

Оценка частоты распространения аллелей и генотипов гена AGTR1 показала снижение частоты встречаемости генотипа AA, аллелей A, C и высокий процент аллеля C у пациентов с неконтролируемой АГ. Известно, что ген сосудистого рецептора ангиотензина II определяет не только констриктивное действие, но и экспрессию фактора рос-

та и пролиферацию гладкой мускулатуры. Аллель A, генотип AA, наоборот, ослабляют риск, а аллель C ассоциируется с формированием сосудодвигательной дисфункции эндотелия и повышением риска сердечно-сосудистых осложнений [12]. У пациентов с АГ, несущих генотип CC, обнаружено утолщение стенки аорты и повышенное содержание холестерина в крови – факторы риска АГ и атеросклероза [12, 17].

При изучении частоты встречаемости аллелей 4a, 4b гена eNOS3 отмечено некоторое преобладание среди пациентов с неконтролируемой АГ генотипа 4a/4b и меньшую частоту генотипов 4a/4a и 4b/4b. Аллели 4a и 4b встречались практически с одинаковой час-

тотой у пациентов как с контролируемой, так и неконтролируемой АГ. К маркерам гипертонического сердца относят генотип 4a/4b гена NO-синтазы; генотип 4a/4b и аллель 4a относятся к предрасполагающим, а генотип 4b/4b NO-синтазы, аллель А и генотип АА

гена AGTR1 – к защищающим предикторам АГ. Распределение полиморфизма генов-кандидатов ACE в зависимости от типа суточного профиля АД у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ представлено в табл. 3.

Таблица 3

**Частота встречаемости аллелей и генотипов гена ACE
в зависимости от типа суточного профиля АД, ед. (%)**

Генетический маркер	КАГ (n=49)			НКАГ (n=51)		
	Dipper (n=35)	Non-dipper (n=5)	Over-dipper (n=9)	Dipper (n=23)	Non-dipper (n=18)	Over-dipper (n=10)
Генотип II	16 (45,7)	2 (40)	2 (22,2)	12 (52,2)	4 (22,2)	5 (50)
Генотип DD	4 (11,4)	1 (20)	1 (11,1)	2 (8,7)	9 (50)	0
Генотип ID	15 (42,9)	2 (40)	6 (66,7)	9 (39,1)	5 (27,8)	5 (50)
Аллель I	47 (67,1)	6 (60)	10 (55,6)	33 (71,7)	13 (36,1)	15 (75)
Аллель D	23 (32,9)	4 (40)	8 (44,4)	13 (28,3)	23 (63,9)	5 (25)

Анализ распределения аллелей и генотипов по полиморфизму I/D гена ACE показал одинаковую встречаемость аллеля I и генотипа II у пациентов с КАГ и НКАГ при суточном профиле dipper. Следует отметить, что генотип DD у пациентов с суточным профилем dipper встречался реже как в группе пациентов с контролируемой, так и в группе с неконтролируемой АГ. В то же время, в отличие от данных других исследователей, у пациентов non-dipper с НКАГ нами выявлено преобладание аллеля D и генотипа DD.

Сравнительная оценка распределения аллелей и генотипов гена AGTR1 (табл. 4) показала отсутствие различий по частоте их встречаемости у пациентов dipper с контролируемой и неконтролируемой АГ.

У пациентов over-dipper с КАГ отмечено преобладание генотипа AA и аллеля А. Аллель С и генотип AC при суточном профиле over-dipper у пациентов с НКАГ встречались в 2 раза чаще, чем у пациентов с КАГ и аналогичным типом суточного профиля.

Таблица 4

**Частота встречаемости аллелей и генотипов гена AGTR1
в зависимости от типа суточного профиля АД, ед. (%)**

Генетический маркер	КАГ (n=49)			НКАГ (n=51)		
	Dipper (n=35)	Non-dipper (n=5)	Over-dipper (n=9)	Dipper (n=23)	Non-dipper (n=18)	Over-dipper (n=10)
Генотип AA	17 (48,6)	3 (60)	6 (66,7)	14 (60,9)	4 (22,2)	2 (20)*
Генотип AC	17 (48,6)	2 (40)	0	8 (34,8)	14 (77,8)	4 (40)*
Генотип CC	1 (2,8)	0	3 (33,3)	1 (4,3)	0	4 (40)
Аллель А	51 (72,9)	8 (80)	12 (66,7)	36 (78,3)	22 (61,1)	8 (40)
Аллель С	19 (27,1)	2 (20)	6 (33,3)	10 (21,7)	14 (38,9)	12 (60)

Примечание. * – достоверные различия с группой over-dipper с КАГ (p<0,05).

Сравнительная оценка распределения аллелей 4a и 4b полиморфизма гена eNOS (табл. 5) показала редкую частоту встречаемости генотипа 4a/4a при всех типах суточного профиля АД у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ. У пациентов

dipper, non-dipper и over-dipper с КАГ преобладали аллель 4b и генотип 4b/4b. У пациентов dipper и non-dipper с НКАГ выявлена аналогичная по частоте встречаемости аллеля 4b и генотипа 4b/4b, у over-dipper – генотипа 4a/4b и аллеля 4b.

Таблица 5

**Частота встречаемости аллелей и генотипов гена eNOS
в зависимости от типа суточного профиля АД, ед. (%)**

Генетический маркер	КАГ (n=49)			НКАГ (n=51)		
	Dipper (n=35)	Non-dipper (n=5)	Over-dipper (n=9)	Dipper (n=23)	Non-dipper (n=18)	Over-dipper (n=10)
Генотип 4a/4a	1 (2,8)	0	2 (22,2)	2 (8,7)	0	0
Генотип 4b/4b	24 (68,6)	3 (60)	4 (44,5)	12 (52,2)	14 (77,8)	2 (20)
Генотип 4a/4b	10 (28,6)	2 (40)	3 (33,3)	9 (39,1)	4 (22,2)	8 (80)*
Аллель 4a	12 (17,1)	2 (20)	7 (38,9)	13 (28,3)	4 (11,1)	8 (40)
Аллель 4b	58 (82,9)	8 (80)	11 (61,1)	33 (71,7)	32 (88,9)	12 (60)

Примечание. * – достоверные различия с группой over-dipper с КАГ ($p < 0,05$).

Выводы:

1. Тип суточного профиля АД у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ является генетически детерминированным.

2. Выявлена ассоциация аллеля I, генотипа II гена ACE, аллеля 4b и генотипа 4b/4b гена NO-синтазы у пациентов dipper и non-dipper независимо от контролируемости АД.

3. Суточный профиль АД non-dipper у пациентов с НКАГ ассоциирован с аллелем D, генотипом DD гена ACE и генотипом 4a/4b гена NO-синтазы.

4. Суточный профиль АД у пациентов over-dipper с НКАГ ассоциирован с аллелем C генотипа AC гена AGTR1, а у пациентов с КАГ – с аллелем A генотипа AA гена AGTR1.

и перспективы // Артериальная гипертензия. 2002. Т. 8, № 5. С. 22–30.

3. Волков В. С., Мазур Е. С. Взаимосвязь циркадного ритма артериального давления и вторичных изменений сердца у больных гипертонической болезнью // Кардиология. 2000. № 3. С. 27–30.

4. Горбаченков А. А., Поздняков Ю. М., Цветков В. В. Артериальная гипертензия. М., 1999. 50 с.

5. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с гипертонической болезнью, гипертрофией левого желудочка и развитием инфаркта миокарда в молодом возрасте / Л. М. Демуров [и др.] // Молекулярная биология. 1997. № 31(1). С. 59–62.

6. Полиморфизм гена сосудистого рецептора ангиотензина и сердечно-сосудистые заболевания / Д. А. Чистяков [и др.] // Тер. архив. 2000. № 76(4). С. 30–35.

7. Целуйко В. И., Карлов С. М. Влияние вариабельности артериального давления на течение и прогноз инфаркта миокарда // Материалы науч.-практич. конф. «Атеросклероз и атеротромбоз: патогенез, клиника лечение». Харьков, 2003. 49 с.

8. A smoking-dependent risk of coronary artery disease associated with a polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene / X. L. Wang [et al.] // Nat. Med. 1996. Vol. 2. P. 41–50.

1. Алмазов В. А., Арабидзе Г. Г., Белоусов Ю. Б. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации // Клиническая фармакология и терапия. 2000. Т. 9, № 5. С. 5–30.

2. Бойцов С. А. Десять лет поиска генетической основы гипертонической болезни: трудности

9. Absence of association or genetic linkage between the angiotensin-converting enzyme gene and left ventricular mass / K. Lindpaintner [et al.] // *New Engl. J. Med.* 1996. Vol. 334. P. 1023–1028.
10. *Anderson J., Sylven C.* The DD genotype of the ACE-gene // *Eur. Heart J.* 1995. Vol. 16. P. 705–713.
11. Angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism in essential hypertension and nephro-angiosclerosis / P. Fernandez-Lama [et al.] // *Kidn. Int.* 1998. Vol. 53. P. 1743–1747.
12. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism / S. Ahnve [et al.] // *Eur. Heart J.* 1995. Vol. 16. P. 470–476.
13. Association of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor genotypes with left ventricular function and mass in patients with angiographically normal coronary arteries / M. Hamon [et al.] // *Heart.* 1997. Vol. 77, № 6. P. 502–505.
14. Association of candidate loci angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme with severe hypertension: The family Heart Study / I. B. Boreki [et al.] // *Amer. Epidemiology.* 1997. Vol. 7. P. 13–21.
15. *Brown M.* Association of essential hypertension with genes in the rennin-angiotensin and endothelin systems (16 Sc. Meeting ISH). Glasgow : Prelim. Progr., 1996. Vol. 22. P. 5–12.
16. Circadian blood pressure variation related to morbidity and mortality from cerebrovascular and cardiovascular diseases / Y. Imai [et al.] // *Ann. NY Acad. Sci.* 1996. Vol. 783. P. 172–185.
17. *Davis G. K., Roberts D. H.* Molecular genetics of the renin-angiotensin system: implications for angiotensin II receptor blockade // *Pharmacol. Ther.* 1997. Vol. 75. P. 43–50.
18. DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy / N. Iwai [et al.] // *Circulation.* 1994. Vol. 90, № 6. P. 2622–2628.
19. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood in men but women in the Framingham Heart Study / J. O'Donnel [et al.] // *Circulation.* 1998. Vol. 97. P. 1772–1776.
20. Evidence of association of the eNOS gene polymorphism with plasma NO metabolite levels in humans / T. Tsukada [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998. Vol. 245. P. 190–193.
21. Familial resemblance of plasma angiotensin-converting enzyme level: the nancy study / F. Cambien [et al.] // *Amer. J. Hum. Genet.* 1998. Vol. 43. P. 774–780.
22. *Folkow B.* The “Structural Factor”. Hypertension. Pathophysiology. Diagnosis and management / eds. J. Laragh, B. Brenner. N.Y. : Raven Press. Ltd., 1990. P. 565–581.
23. Gene structure, polymorphism and mapping of the human endothelial nitric oxide synthase gene / S. Nadaud [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994. Vol. 198. P. 1027–1033.
24. Genetic contribution of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene to plasma nitric oxide levels / X. L. Wang [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* 1997. Vol. 17. P. 3147–3153.
25. Genetic polymorphisms of the rennin-angiotensin system and essential hypertension / E. Poch [et al.] // *Med. Clin. (Barc).* 2002. Vol. 118, № 15. P. 575–579.
26. *Guyton A. C., Coleman T.* Quantitative analysis of the pathophysiology of hypertension // *J. Amer. Soc. Neurology.* 1999. Vol. 10. P. 2248–2258.
27. Hypertensive left ventricular remodeling and ACE-gene polymorphism / F. Perticone [et al.] // *Cardiovascular. research.* 1999. Vol. 23. P. 192–199.
28. *Jams G. D., Baker P. T.* Human population biology and hypertension. Hypertension: Patophysiology, Diagnosis and Management / eds. J. H. Laragh, B. M. Brenner. N.Y. : Raven Press, 1990. P. 137–143.
29. *Jeunemaitre X.* Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system // *Therapie.* 1998. Vol. 58, № 5. P. 271–277.
30. *Josef Halámek, Tomá Kára.* Variability of Phase Shift Between Blood Pressure and Heart Rate Fluctuations. A Marker of Short-Term Circulation Control // *Circulation.* 2003. Vol. 108. P. 292–301.
31. *Knowles R. G., Moncada S.* Nitric oxide synthases in mammals // *Biochem. J.* 1994. Vol. 298. P. 249–258.
32. Lack of association of the angiotensin-converting enzyme gene polymorphism with essential hypertension in a Chinese population / Fu-Tien Chaing [et al.] // *Amer. Heart J.* 1997. Vol. 10. P. 197–201.
33. L-Arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation / R. M. Palmer [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1988. Vol. 153. P. 1251–1256.
34. *Moncada S., Palmer R. M. J., Higgs E. A.* Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology // *Pharmacol. Rev.* 1991. Vol. 43, № 109. P. 42–49.
35. *Petrovic D., Bidovec M., Peterlin B.* Gene polymorphisms of the rennin-angiotensin-aldosterone system and essential arterial hypertension in childhood // *Folia Biol. (Krakow).* 2002. Vol. 50, № 1–2. P. 53–56.
36. Polymorphism of angiotensin-converting enzyme and plasminogen activator inhibitor-1 genes of hypertension / H. Kimura [et al.] // *Kidney Int.* 1998. Vol. 54. P. 1659–1669.
37. Polymorphisms in angiotensin-converting enzyme gene / P. Harden [et al.] // *Lancet.* 1995. Vol. 345. P. 1540–1542.
38. Renin-angiotensin system: genes to bedside / S. Furrykh [et al.] // *Amer. Heart J.* 1997. Vol. 134. P. 514–527.
39. *Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F.* An insertion-deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the

variance of serum enzyme levels // J. Clin. Invest. 1990. Vol. 86. P. 1343–1346.

40. Role of candidate modifier genes on the phenotypic expression of hypertrophy in patient with hypertension / R. Brugada [et al.] // J. Invest. Med. 1997. Vol. 45, № 9. P. 542–551.

41. Searching for a better assessment of the individual coronary risk profile / C. Fatini [et al.]

// Eur. Heart J. 2000. Vol. 21. P. 633–638.

42. The DD genotype of the ACE / N. Imai [et al.] // Circulation. 1994. Vol. 4. P. 263–272.

43. Variation in the region of the angiotensin-converting enzyme gene influences interindividual differences in blood pressure levels in young white males / M. Fornege [et al.] // Circulation. 1998. Vol. 97. P. 1773–1779.

RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM AND ENDOTHELIAL NO-SYNTHETASE GENE POLYMORPHISM IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH CONTROLLED AND UNCONTROLLED HYPERTENSION

V.I. Ruzov¹, N.V. Olezov¹, M.A. Melnikova¹, M.V. Krestjyaninov²,
D.Yu. Skvortsov², E.V. Schipanova¹

¹*Ulyanovsk State University,*

²*Ulyanovsk Regional War Veterans Hospital*

Study of the relationship of daily blood pressure (BP) profile with renin-angiotensin system (ACE, AGTR1) and endothelial NO-synthetase (eNOS3) gene polymorphism in patients with controlled and uncontrolled hypertension showed the presence of genetic determination of circadian blood pressure profile, the association of 4b/4b genotypes and 4b allele with controlled hypertension, an association of DD genotype D allele and 4a/4b genotype of NO-synthetase gene with BP profile "non dipper". BP profile "over dipper" in patients with uncontrolled hypertension is associated with AC genotype C allele of the AGTR1 gene. And in hypertensive patients with uncontrolled hypertension BP profile "over dipper" associated with AA genotype A allele of the AGTR1 gene.

Keywords: gene polymorphism, uncontrolled hypertension, daily profile, blood pressure, NO-synthase, angiotensin-converting enzyme, angiotensin-1.

УДК [616-005.1-08:616.12-008.331.1]:615.22

ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА НА АГРЕГАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

И.Н. Медведев¹, И.А. Скорятина²

¹Курский институт социального образования (филиал) РГСУ,

²ОГУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер г. Курска»

Цель работы – выяснить динамику агрегационной способности нейтрофилов у больных артериальной гипертонией с дислипидемией, получающих аторвастатин. Под наблюдением находились 33 больных артериальной гипертонией 1–2 степени с дислипидемией IIб типа, риск 4, среднего возраста. Группу контроля составили 26 здоровых людей аналогичного возраста. Все больные получали препарат аторвастатин по 10 мг на ночь на фоне эналаприла (10 мг два раза в сут). В условиях артериальной гипертонии с дислипидемией отмечено усиление агрегации нейтрофилов, во многом обуславливающееся нарушениями в липидном обмене, активацией перекисного окисления липидов плазмы и развитием их рецепторных перестроек. В результате применения аторвастатина у больных артериальной гипертонией с дислипидемией через 16 нед. отмечена нормализация липидного состава и перекисного окисления липидов плазмы, а через 52 нед. терапии достигнута нормализация агрегационной способности нейтрофилов.

Ключевые слова: нейтрофилы, агрегация, перекисное окисление липидов, артериальная гипертония, дислипидемия, аторвастатин.

Введение. Отмечающееся в условиях современности неуклонное распространение среди жителей России сердечно-сосудистых заболеваний во многом связано с нарастанием количества случаев артериальной гипертонии (АГ), которая все чаще отягощается отдельными метаболическими нарушениями, в т.ч. дислипидемией (Д). Данное сочетание в значительной степени увеличивает тонус периферических сосудов, стимулирует течение атеросклероза, значительно повышая риск возникновения сердечно-сосудистых катастроф [4].

Становится очевидным, что АГ с метаболическими дисфункциями ведет к росту функциональных способностей отдельных разновидностей форменных элементов крови [8, 9], в т.ч. повышению реактивности лейкоцитов и наиболее многочисленной их популяции – нейтрофилов, внося значимый вклад в формирование тромбогенной опасности [1]. В то же время активность агрегации нейтрофилов, а также возможности ее коррекции путем применения у больных АГ с Д наиболее показанных им статинов, способных

снижать смертность от сердечно-сосудистых причин, значимо повышающих качество жизни и улучшающих общий прогноз [4], изучены весьма недостаточно. Остается пока неясным влияние одного из достаточно широко применяемых в России препаратов данной группы – аторвастатина – на выраженность агрегации нейтрофилов.

Цель исследования. Выяснить динамику агрегационной способности нейтрофилов у больных АГ с Д, получающих аторвастатин.

Материалы и методы. Обследовано 33 пациента (средний возраст $49,2 \pm 1,8$ года) с АГ 1–2 степени с Д IIб типа, риск 4 (критерии ДАГЗ (2008) [5]). Группу контроля составили 26 здоровых людей (средний возраст $48,9 \pm 1,9$ года). Уровень общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) оценивали энзиматическим колориметрическим методом набором фирмы «Витал Диагностикум». ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определяли набором фирмы «Ольвекс Диагностикум» энзиматическим колориметрическим методом. Количество общих липидов (ОЛ) оценивали набором фирмы «Ляхема».

Общие фосфолипиды (ОФЛ) сыворотки крови определяли по содержанию в них фосфора [6] с последующим установлением соотношения в плазме ОХС/ОФЛ. Уровни ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле W. Friedwald и соавт. [12]. Содержание ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) устанавливали по формуле ТГ/2,2. Полученные показатели ОХС и ХС ЛПНП рассматривали как нормальные, пограничные или высокие в соответствии с Российскими рекомендациями, разработанными Комитетом экспертов ВНОК, секцией атеросклероза [4]. Для выявления Д были использованы следующие критерии: ОХС выше 5,0 ммоль/л, ТГ выше 1,7 ммоль/л и ХС ЛПНП выше 3,0 ммоль/л, ХС ЛПВП менее 1,0 ммоль/л. Коэффициент атерогенности рассчитывался по формуле ХС ЛПНП / ХС ЛПВП. За норму принимались значения ниже 3. Типирование Д производилось по классификации D. Fredrickson и соавт. [11] с дополнениями Комитета экспертов ВОЗ. У всех обследованных определяли активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме по содержанию тиобарбитуровой кислоты (ТБК) активных продуктов набором фирмы «Агат-Мед» и ацилгидроперекисей (АГП) [3]. Антиокислительный потенциал жидкой части крови определяли по И.А. Волчегорскому и соавт. [2].

После отмытия и ресуспендирования в нейтрофилах количественно были определены уровни ХС энзиматическим колориметрическим методом набором «Витал Диагностикум» и ОФЛ по содержанию в них фосфора [6] с последующим расчетом отношения ХС/ОФЛ. Внутрилейкоцитарное ПОЛ определяли в отмытых и ресуспендированных нейтрофилах по концентрации малонового диальдегида (МДА) [7] и по содержанию АГП [3]. Устанавливали активность внутрилейкоцитарных каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [10].

Агрегацию нейтрофилов регистрировали на фотоэлектроколориметре [11] в их суспензии в физрастворе с лектином зародышей

пшеницы в дозе 32 мкг/мл, конканавалином А – 32 мкг/мл и фитогемагглютинином – 32 мкг/мл.

Всем включенным в исследование больным назначался аторвастатин 10 мг на ночь. Для нормализации уровня артериального давления во всех случаях применялся метаболически нейтральный эналаприл 10 мг два раза в сут. Регистрация всех учитываемых клинических и лабораторных показателей проводилась в начале лечения, через 4, 16, 52 и 104 нед. терапии. Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. У больных в плазме крови содержание ОЛ и ОХС оказалось увеличено до $9,00 \pm 0,18$ г/л и $6,30 \pm 0,02$ ммоль/л соответственно при снижении ОФЛ плазмы до $1,54 \pm 0,04$ ммоль/л, что обусловило рост отношения ОХС/ОФЛ в 3 раза. У пациентов в исходном состоянии атерогенные фракции холестерина – ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП – были достоверно повышены ($4,00 \pm 0,03$ и $1,30 \pm 0,03$ ммоль/л соответственно) с увеличением в крови в 1,7 раза ТГ по сравнению с контрольным уровнем. При этом ХС ЛПВП оказался снижен на 53,8 %. Имеющийся у больных липидный дисбаланс способствовал повышению коэффициента атерогенности плазмы в 2,3 раза. У пациентов также выявлена активация ПОЛ плазмы: содержание в ней АГП в 2,5 раза, а уровень ТБК-активных продуктов в 1,5 раза превышали контрольные значения. При этом антиоксидантный потенциал плазмы составлял у них всего $23,50 \pm 0,11$ %, уступая контролю в 1,4 раза (табл. 1).

Количественное содержание холестерина в нейтрофилах пациентов превышало уровень контроля на 37,1 % при снижении в них ОФЛ до $0,36 \pm 0,005$ мкмоль/ 10^9 нейтр., обеспечив в них рост отношения ХС/ОФЛ почти в 2 раза (табл. 2). Активность каталазы и СОД в нейтрофилах у наблюдаемых больных значительно уступала контролю, что создавало условия для поддержания в них высокого уровня АГП и МДА.

Таблица 1

Липидный состав и ПОЛ плазмы крови больных на фоне аторвастатина ($M \pm m$)

Параметры	Период лечения					Контроль
	исходн.	4 нед.	16 нед.	52 нед.	104 нед.	
ОХС, ммоль/л	6,30±0,02	5,50±0,07 $p_1 < 0,01$	4,60±0,06 $p_1 < 0,01$	4,50±0,03	4,40±0,04	4,80±0,05 $p < 0,01$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,040±0,002	1,190±0,003 $p_1 < 0,01$	1,630±0,005 $p_1 < 0,01$	1,650±0,003	1,640±0,005	1,60±0,06 $p < 0,01$
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,00±0,03	3,15±0,05 $p_1 < 0,01$	2,19±0,04 $p_1 < 0,01$	2,08±0,02	2,00±0,03	2,43±0,04 $p < 0,01$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,300±0,003	1,160±0,003 $p_1 < 0,01$	0,780±0,002 $p_1 < 0,01$	0,770±0,004	0,760±0,005	0,770±0,005 $p < 0,01$
ТГ, ммоль/л	2,85±0,05	2,56±0,03 $p_1 < 0,01$	1,71±0,05 $p_1 < 0,01$	1,69±0,04	1,68±0,06	1,70±0,02 $p < 0,01$
ОЛ, г/л	9,00±0,18	8,20±0,07 $p_1 < 0,01$	5,60±0,05 $p_1 < 0,01$	5,70±0,04	5,50±0,08	5,60±0,03 $p < 0,01$
ОФЛ, ммоль/л	1,54±0,04	2,04±0,06 $p_1 < 0,01$	3,56±0,07 $p_1 < 0,01$	3,56±0,04	3,57±0,07	3,54±0,09 $p < 0,01$
ОХС/ОФЛ плазмы	4,09±0,05	2,70±0,06 $p_1 < 0,01$	1,29±0,03 $p_1 < 0,01$	1,26±0,05	1,23±0,04	1,36±0,06 $p < 0,01$
Коэффициент атерогенности плазмы	3,85±0,05	2,65±0,04 $p_1 < 0,01$	1,34±0,04 $p_1 < 0,01$	1,26±0,04	1,23±0,03	1,52±0,05 $p < 0,01$
АГП плазмы, $D_{233/1}$ мл	3,21±0,04	2,76±0,03 $p_1 < 0,01$	1,42±0,04 $p_1 < 0,01$	1,43±0,05	1,42±0,07	1,42±0,09 $p < 0,01$
ТБК плазмы, мкмоль/л.	5,17±0,10	4,77±0,07 $p_1 < 0,01$	3,56±0,03 $p_1 < 0,01$	3,54±0,04	3,55±0,06	3,56±0,07 $p < 0,01$
Антиокислительный потенциал плазмы, %	23,50±0,11	26,40±0,04 $p_1 < 0,01$	32,90±0,10 $p_1 < 0,01$	32,80±0,02	32,80±0,09	32,90±0,12 $p < 0,01$

Примечание. p – достоверность различий исходных значений и контроля; p_1 – достоверность динамики показателей на фоне лечения. В табл. 2 обозначения сходные.

Агрегация нейтрофилов у больных в исходе оказалась ускорена со всеми примененными индукторами (с лектином на 56,4 %, с конканавалином А на 31,7 %, с фитогемагглютинином на 38,5 %) (табл. 2).

В результате приема аторвастатина у всех больных была достигнута быстрая положительная динамика всех учитываемых показателей, углубляющаяся по мере продолжения лечения.

Уже через 4 нед. приема препарата у больных снизилась выраженность Д, сопровождаясь повышением АОА и снижением АГП и ТБК-продуктов плазмы. Достигнутая позитивная динамика данных показателей углублялась к 16 нед. лечения, обеспечивая нормализацию липидного спектра и ПОЛ плазмы крови. Дальнейший прием больными аторвастатина обеспечил закрепление полученных результатов до конца наблюдения (табл. 1).

Таблица 2

**Биохимические и функциональные показатели нейтрофилов больных
на фоне лечения аторвастатином ($M \pm m$)**

Параметры	Период лечения					Контроль
	Исходные значения	4 нед.	16 нед.	52 нед.	104 нед.	
ХС нейтрофилов, мкмоль/ 10^9 нейтр.	0,850 $\pm$ 0,003	0,740 $\pm$ 0,008 $p_1 < 0,05$	0,670 $\pm$ 0,004 $p_1 < 0,01$	0,610 $\pm$ 0,003 $p_1 < 0,01$	0,620 $\pm$ 0,006	0,620 $\pm$ 0,004 $p < 0,01$
ОФЛ нейтрофилов, мкмоль/ 10^9 нейтр.	0,360 $\pm$ 0,005	0,430 $\pm$ 0,005 $p_1 < 0,05$	0,480 $\pm$ 0,003 $p_1 < 0,05$	0,520 $\pm$ 0,005 $p_1 < 0,01$	0,530 $\pm$ 0,006	0,510 $\pm$ 0,003 $p < 0,01$
ХС/ОФЛ нейтрофилов	2,360 $\pm$ 0,005	1,720 $\pm$ 0,004 $p_1 < 0,05$	1,400 $\pm$ 0,004 $p_1 < 0,01$	1,170 $\pm$ 0,008 $p_1 < 0,01$	1,170 $\pm$ 0,007	1,210 $\pm$ 0,006 $p < 0,01$
АГП нейтрофилов, $D_{233}/10^9$ нейтр.	3,51 $\pm$ 0,06	3,18 $\pm$ 0,07 $p_1 < 0,05$	2,54 $\pm$ 0,07 $p_1 < 0,01$	2,36 $\pm$ 0,05 $p_1 < 0,01$	2,35 $\pm$ 0,08	2,36 $\pm$ 0,05 $p < 0,01$
МДА нейтрофилов, нмоль/ 10^9 нейтр.	1,41 $\pm$ 0,04	1,28 $\pm$ 0,03 $p_1 < 0,05$	0,87 $\pm$ 0,05 $p_1 < 0,01$	0,74 $\pm$ 0,06 $p_1 < 0,01$	0,73 $\pm$ 0,04	0,73 $\pm$ 0,03 $p < 0,01$
Каталаза нейтрофилов, МЕ/ 10^9 нейтр.	5238,00 $\pm$ 20,16	5756,00 $\pm$ 18,97 $p_1 < 0,05$	8451,20 $\pm$ 18,35 $p_1 < 0,01$	9954,00 $\pm$ 20,17 $p_1 < 0,01$	9951,00 $\pm$ 19,24	9950,00 $\pm$ 19,77 $p < 0,01$
СОД нейтрофилов, МЕ/ 10^9 нейтр.	1232,9 $\pm$ 3,9	1397,80 $\pm$ 4,25 $p_1 < 0,05$	1678,80 $\pm$ 5,13 $p_1 < 0,01$	1787,00 $\pm$ 4,11 $p_1 < 0,01$	1778,0 $\pm$ 4,9 $p_1 < 0,01$	1780,00 $\pm$ 4,21 $p < 0,01$
Агрегация с лектином, %	24,40 $\pm$ 0,07	20,10 $\pm$ 0,08 $p_1 < 0,05$	17,09 $\pm$ 0,06 $p_1 < 0,01$	15,40 $\pm$ 0,08 $p_1 < 0,01$	15,05 $\pm$ 0,05	15,60 $\pm$ 0,07 $p < 0,01$
Агрегация с конканавалином А, %	19,50 $\pm$ 0,09	17,80 $\pm$ 0,05 $p_1 < 0,05$	16,20 $\pm$ 0,07 $p_1 < 0,01$	14,60 $\pm$ 0,05 $p_1 < 0,01$	14,80 $\pm$ 0,06	14,80 $\pm$ 0,04 $p < 0,01$
Агрегация с фитогемагглютинином, %	42,40 $\pm$ 0,05	38,80 $\pm$ 0,07 $p_1 < 0,05$	36,90 $\pm$ 0,04 $p_1 < 0,01$	30,60 $\pm$ 0,05 $p_1 < 0,01$	30,50 $\pm$ 0,06	30,60 $\pm$ 0,09 $p < 0,01$

У больных, получавших аторвастатин, выявлена положительная динамика липидного состава нейтрофилов (табл. 2). Уже через 4 нед. терапии отмечено снижение в них уровня ХС на 14,9 % и повышение ОФЛ на 19,4 %, что обеспечивало понижение градиента ХС/ОФЛ мембран нейтрофилов до 1,720 $\pm$ 0,004. В результате 52-недельного лечения получена дальнейшая положительная динамика исследуемых показателей, позволившая нормализовать учитываемые показатели. Продолжение терапии до 104 нед. способствовало закреплению достигнутой нормализации липидного состава мембран нейтрофилов с сохранением в них на уровне контроля градиента ХС/ОФЛ (табл. 2).

Прием аторвастатина значимо и в короткие сроки ослаблял у больных АГ с Д активность процессов ПОЛ внутри нейтрофилов, усиливая исходно пониженную антиоксидантную защиту этих клеток (табл. 2). Так, уже в результате 4-недельного курса применения препарата содержание АГП в нейтрофилах снизилось на 10,4 %, МДА – на 10,1 % за счет усиления их антиоксидантной системы. Дальнейшее наблюдение за больными, принимавшими аторвастатин, выявило дополнительную положительную динамику ПОЛ в нейтрофилах и их антиоксидантной защищенности. После 52 нед. приема препарата у больных оказалось возможным достичь нормализации в нейтрофилах уровня АГП и

МДА в результате нормализации в них активности каталазы и СОД. Продолжение терапии сохранило полученный эффект до конца наблюдения.

Уже через 4 нед. терапии агрегация нейтрофилов с лектином сократилась на 21,4 %, с конканавалином А – на 9,5 %, с фитогемагглютинином на – 9,3 %. Контроль эффективности 52-недельной терапии выявлял нормализацию агрегационной способности нейтрофилов с лектином, конканавалином А и фитогемагглютинином. Дальнейший прием атор-вастатина в течение 104 нед. закреплял у пациентов выраженность агрегации нейтрофилов со всеми использованными индукторами на нормальном уровне (табл. 2).

Таким образом, применение аторвастатина способно нормализовать агрегацию нейтрофилов у больных АГ с Д в течение 52 нед.

Не вызывает сомнения, что важную роль в формировании реологических дисфункций при АГ с Д играют функциональные нарушения форменных элементов крови, в т.ч. нейтрофилов, которые являются наиболее многочисленной популяцией лейкоцитов. Известно, что Д ухудшает многие биологические процессы, ослабляя АОА, и приводит к активации ПОЛ в жидкой части крови [8]. Продукты перекисидации липидов плазмы вызывают перестройки мембран лейкоцитов, способствуя ослаблению их антиоксидантной защиты и накоплению продуктов ПОЛ внутри них. В условиях АГ и Д нейтрофилы начинают активироваться, усиливают выработку медиаторов воспаления и кислородных радикалов, что ведет к экспрессии на их поверхности молекул адгезии – интегринов и селектинов [1].

Повышение агрегации нейтрофилов у наблюдаемых больных было во многом вызвано повышением активности взаимодействия их различных углеводных детерминант гликопротеиновых рецепторов мембран с лектинами. Так, известно, что фитогемагглютинин взаимодействует преимущественно с участками bD-галактозы гликопротеинов, лектин зародыша пшеницы – с N-ацетил-D-глюкозамином и N-ацетил-нейраминовой (сиаловой) кислотой, а конканавалин А – с содержащими маннозу N-гликанами [1]. В связи с этим можно считать, что при АГ с Д по-

вышение лектин-индуцированной агрегации нейтрофилов связано с экспрессией рецепторов адгезии и увеличением в их составе участков, содержащих N-ацетил-D-глюкозамин, N-ацетил-нейраминовую кислоту, маннозу и bD-галактозу.

Усиленная агрегация нейтрофилов под действием испытанных индукторов у больных АГ с Д показала высокую чувствительность лейкоцитов к агрегирующим сигналам в кровотоке, указывая на значимый риск агрегатообразования нейтрофильных лейкоцитов в пристеночных областях. Клинически значимым проявлением данного процесса неизбежно является расстройство микроциркуляции в органах с ростом риска тромботических осложнений в сосудах любого калибра.

Выявленное усиление агрегации нейтрофилов у больных АГ с Д нуждалось в адекватной коррекции. Было решено испытать возможность влияния на агрегацию нейтрофилов одного из наиболее показанных им гиполипидемических средств – аторвастатина. В ходе исследований установлено, что применение данного препарата приводит в короткие сроки к улучшению липидного профиля плазмы и ее антиоксидантной защиты, обеспечивая через год терапии оптимизацию липидного состава мембран нейтрофилов, сопровождающаяся ростом активности их антиоксидантной системы с ослаблением в них ПОЛ.

На фоне проводимой терапии достигнута полная нормализация агрегационной способности нейтрофилов, что может быть связано с восстановлением углеводной структуры гликопротеиновых рецепторов мембраны нейтрофильных лейкоцитов. Можно считать, что в результате терапии у больных АГ с Д имела место оптимизация количества N-ацетил-D-глюкозамина, N-ацетил-нейраминовой (сиаловой) bD-галактозы и маннозы в составе их рецепторов на поверхности нейтрофилов.

Выводы:

1. При АГ с Д отмечается усиление агрегации нейтрофилов, к которому ведут липидный дисбаланс их мембраны, усиление в них ПОЛ и выраженные изменения углеводной структуры их гликопротеиновых рецепторов, заключающиеся в увеличении в них содержания N-ацетил-D-глюкозамина,

N-ацетил-нейраминовой кислоты, маннозы и bD-галактозы.

2. В результате приема аторвастатина у больных АГ с Д через 16 нед. достигается полная нормализация липидного состава и процессов ПОЛ плазмы, а через 52 нед. – агрегационной способности нейтрофилов.

1. Белова Л. А. Биохимия процессов воспаления и поражения сосудов. Роль нейтрофилов // Биохимия. 1997. № 62(6). С. 659–668.

2. Волчегорский И. А., Долгушин И. И., Колесников О. Л. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск, 2000. 167 с.

3. Гаврилов В. Б., Мишкорудная М. И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабораторное дело. 1983. № 3. С. 33–36.

4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов РКО, НОУ и РосОКР // Российский кардиологический журн. 2012. № 4 (прил. 1).

5. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (III пере-

смотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. № 6 (прил. 2).

6. Колб В. Г., Камышников В. С. Справочник по клинической химии. Минск : Беларусь, 1982. 367 с.

7. Кубатиев А. А., Андреев С. В. Перекиси липидов и тромбоз // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1979. № 5. С. 414–417.

8. Медведев И. Н., Скорятин И. А. Реологические свойства эритроцитов у больных артериальной гипертензией с дислипидемией на фоне ловастатина // Медицинский альманах. 2011. № 3(16). С. 67–70.

9. Медведев И. Н., Скорятин И. А. Реологические свойства эритроцитов у больных артериальной гипертензией на фоне симvastатина // Вестник РУДН. Сер. «Медицина». 2012. № 1. С. 37–42.

10. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте // Лабораторное дело. 1991. № 10. С. 9–13.

11. Fredrickson D. S., Levy R. I., Lees R. S. Fat transport in lipoproteins – an integrated approach to mechanisms and disorders // N. Engl. J. Med. 1967. Vol. 276. P. 281.

12. Fridwald W. T., Levy R. T., Fredrickson D. S. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge // Clin. Chem. 1972. № 18. P. 499–502.

EFFECT OF ATORVASTATIN ON AGGREGATIVE PROPERTIES OF NEUTROPHILS IN PATIENTS ARTERIAL HYPERTENSION WITH DYSLIPIDEMIA

I.N. Medvedev¹, I.A. Skorjatina²

¹Kursk Institute of Social Education (branch of) Russian State Social University,

²Regional clinical TB dispensary city Kursk

Objective: find out the dynamics of aggregative ability of neutrophils in patients arterial hypertension with dyslipidemia patients with atorvastatin. Under supervision were 33 sick arterial hypertension of 1–2 degrees with dyslipidemia IIb type, risk 4, middle age. The monitoring group comprised 26 healthy people of a similar age. All patients received the drug atorvastatin 10 mg at night amid enalapril 10 mg twice a day. In arterial hypertension with dyslipidemia patients increased neutrophil aggregation in many respects was conditioned by breaches in the lipid metabolism, lipid peroxidation activation in plasma and their receptor rearrangements. As a result of the use of atorvastatin in patients arterial hypertension with dyslipidemia patients through 16 weeks marked normalization of lipid composition and lipid peroxidation in plasma, and after 52 weeks of normalization of lipid peroxidation and aggregative ability of neutrophils.

Keywords: neutrophils, aggregation, lipid peroxidation, arterial hypertension, dyslipidemia, atorvastatin.

УДК 616.61-008.64

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST*

М.В. Мензоров, А.М. Шутов, Е.Р. Макеева,
Ю.В. Саенко, И.Ю. Гришенькин

Ульяновский государственный университет

В работе произведена оценка частоты и тяжести острого повреждения почек (ОПП) согласно Рекомендациям KDIGO у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST), которым с целью коронарной реперфузии выполнялась тромболитическая терапия. Обнаружено, что при примерно равной частоте выявления ОПП по креатинину и диурезу диагностика по диурезу обладает большей прогностической значимостью в отношении внутригоспитальной летальности. Наибольшую сложность в диагностике ОПП вызывает разграничение больных с ОПП и хронической болезнью почек (ХБП), в связи с этим необходим дальнейший поиск биохимических маркеров острого повреждения почек, которые бы позволили решить эту задачу. Авторами предложен термин «впервые выявленное повреждение почек» для обозначения больных, у которых нарушение функции почек обнаружено *de novo*.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, Рекомендации KDIGO, острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, впервые выявленное повреждение почек.

Введение. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является фактором риска развития острого повреждения почек [19]. Развитие ОПП у больных ОИМ связано с действием множества факторов: изменением системной и почечной гемодинамики, использованием контрастных препаратов, иммунным и воспалительным поражением почек в результате перекрестных влияний между сердцем и почками [8]. Частота ОПП у больных ОИМ варьирует в зависимости от подходов к оценке функции почек и контингента больных и достигает 55 % [2, 5]. ОПП повышает внутригоспитальную летальность, а также смертность в течение года, трех, пяти и десяти лет после ОИМ [2, 13, 15].

К сожалению, вышеперечисленные данные трудно сравнивать, поскольку они основаны на различных критериях диагностики ОПП. С целью стандартизации диагностики и оценки тяжести ОПП экспертами Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group в

2004 г. была предложена система стратификации тяжести ОПП – классификация RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal disease) [7]. В 2007 г. предложены более мягкие критерии диагностики и деление ОПП на 3 стадии, увеличен период диагностики до 48 ч. Эти критерии получили название AKIN (Acute Kidney Injury Network) [6].

В 2012 г. опубликованы Рекомендации KDIGO по диагностике и лечению ОПП (KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury). Предложено понятие «острая болезнь почек», в рамках которой рассматривается острое повреждение почек [14]. Поскольку базой для создания Рекомендаций KDIGO послужили хорошо зарекомендовавшие себя критерии RIFLE и AKIN, можно предположить, что на ближайшие годы Рекомендации KDIGO станут основными для диагностики ОПП.

Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) (2007) и Европейского общества кардиологов (2012) по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST, современная стратегия реперфузии включает

* Работа выполнена при поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (Соглашение № 14.В37.21.1119 от 14.09.12) на 2009–2013 гг.

использование тромболитической терапии (ТЛТ) и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Следует подчеркнуть, что ЧКВ предполагает проведение коронарографии, которая до 25 % случаев осложняется контраст-индуцированной нефропатией [20], являющейся одной из трех наиболее значимых причин ОПП [17]. В связи с этим у данной категории больных определение истинной частоты ОПП, обусловленной ОИМ, затруднено.

Цель исследования. Оценка частоты и тяжести острого повреждения почек согласно Рекомендациям KDIGO у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST), которым с целью коронарной реперфузии выполнялась тромболитическая терапия. Требовалось уточнить, являются ли изменения диуреза и уровня креатинина сыворотки одинаково чувствительными мето-

дами верификации ОПП и какова их прогностическая ценность в отношении внутригоспитальной летальности. Более того, было необходимо определить сложности, возникающие в процессе диагностики ОПП.

Материалы и методы. Обследовано 247 больных ОИМпST, которым в отделении неотложной кардиологии Центральной городской клинической больницы г. Ульяновска была выполнена ТЛТ. Мужчин было 196 (79 %), женщин – 51 (21 %), средний возраст больных составил 57 ± 11 лет. Проведение коронарографии в период госпитализации являлось критерием исключения из исследования. Характеристика больных представлена в табл. 1. Протокол обследования был утвержден этическим комитетом ГУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска». В исследование включали больных, подписавших информированное согласие.

Таблица 1

Характеристика больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Показатель	Значение
Больные:	247
мужчины	196 (79 %)
женщины	51 (21 %)
Возраст, лет	$57,20 \pm 10,74$
Тромболитик:	
стрептокиназа	162 (66 %)
проурокиназа	15 (6 %)
актилиза	70 (28 %)
Сахарный диабет в анамнезе	28 (11 %)
ИБС в анамнезе	100 (41 %)
Длительность анамнеза ИБС, лет	4 (ИКР: 2–10)
Инфаркт миокарда в анамнезе	36 (15 %)
Артериальная гипертензия в анамнезе	175 (71 %)
Длительность артериальной гипертензии, лет	10 (ИКР: 3–15)
Тяжесть ОШН по Т. Killip:	
I класс	121 (49 %)
II класс	106 (43 %)
III класс	5 (2 %)
IV класс	15 (6 %)
Индекс Grace:	
риск смерти в период госпитализации, %	3 (ИКР: 1–6)
риск смерти в течение 6 месяцев, %	6 (ИКР: 3–13)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м ²	$72,00 \pm 26,75$
Скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73м ²	82 (33 %)

Диагностику ОИМпСТ, наличие показаний и противопоказаний для проведения ТЛТ, оценку ее эффективности осуществляли согласно Рекомендациям ВНОК (2007). Тяжесть острой сердечной недостаточности (ОСН) оценивали по Т. Killip. ОПП диагностировали и классифицировали согласно Рекомендациям KDIGO [14] по креатинину сыворотки и диурезу.

Мы не располагали информацией о креатинине сыворотки пациентов до заболевания, в связи с этим диагностику ОПП по креатинину проводили двумя способами: в первом случае за исходный принимали расчетный креатинин, соответствующий скорости клубочковой фильтрации $75 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ [7], во втором – исходным считали креатинин в первые сутки госпитализации с последующей оценкой его в динамике на 3 сут.

Ни у одного из обследованных нами больных не было показаний для катетеризации мочевого пузыря, поэтому диурез определяли, основываясь на самостоятельном мочеиспускании больных.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica. Достоверность различий между параметрами определялась при их нормальном распределении по критерию t Стьюдента для несвязанных переменных и Mann-Whitney U-test, если распределение отличалось от нормального. Проводился однофакторный корреляционный анализ (в зависимости от вида распределения – Pearson или Kendall tau). Для сравнения двух групп по качественному признаку использовался χ^2 Пирсона. Для прогнозирования вероятности развития события – логистический регрессионный анализ. В случае приближенно нормального распределения данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. В противном случае данные представлены в виде Me (ИКР), где Me – медиана, ИКР – интерквартильный размах: 25 процентиль – 75 процентиль. Различия считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Среднее время от появления клинической картины заболевания до момента госпитализации составило 2,5 (ИКР: 1,59–4,00) ч, причем в срок до 6 ч госпитализированы 222 (90 %) больных. ТЛТ была эффективна у 181 (73 %) пациента. Только у 20 (8 %) больных тяжесть ОСН соответствовала 3 и 4 классу по Killip.

Суточный диурез составил 0,54 (ИКР: 0,39–0,74) мл/ч/кг. ОПП по диурезу (ОПП_д) наблюдалось у 84 (34 %) пациентов. Концентрация креатинина в сыворотке крови при поступлении составила 100,1 (ИКР: 86,3–117,9) мкмоль/л, на 3 сут – 107,8 (ИКР: 96,3–125,1) мкмоль/л, причем наблюдаемое увеличение было достоверным ($p=0,01$). В случае когда в качестве исходного использовался расчетный креатинин, ОПП (ОПП_{крп}) выявлялось у 63 (26 %) больных. Если за исходный принимали креатинин в 1 сут госпитализации с последующей оценкой его в динамике, то ОПП (ОПП_{крд}) диагностировалось несколько реже – всего у 59 (24 %) пациентов. На рис. 1 представлены результаты диагностики ОПП как по диурезу, так и по креатинину.

При оценке ОПП по расчетному креатинину у 57 (23 %) больных выявлена 1 стадия, у 4 (2 %) – 2 стадия и у 2 (1 %) – 3 стадия ОПП. При диагностике ОПП по динамике креатинина у 46 (19 %) пациентов обнаружена 1 стадия, у 11 (4 %) – 2 стадия и у 2 (1 %) – 3 стадия ОПП (рис. 2). Гемодиализ потребовался только 1 больному, имевшему 3 стадию ОПП как по расчетному креатинину, так и по динамике креатинина.

Пациенты с ОПП не отличались от больных без ОПП по возрасту, причем как при диагностике по диурезу ($58,05 \pm 11,25$ и $56,70 \pm 10,49$ года, $p=0,26$), так и по динамике креатинина ($61,06 \pm 10,27$ и $57,39 \pm 11,37$ года, $p=0,12$). В то же время возраст пациентов с ОПП по расчетному креатинину был больше ($61,50 \pm 10,95$ и $55,60 \pm 9,00$ года, $p=0,001$).

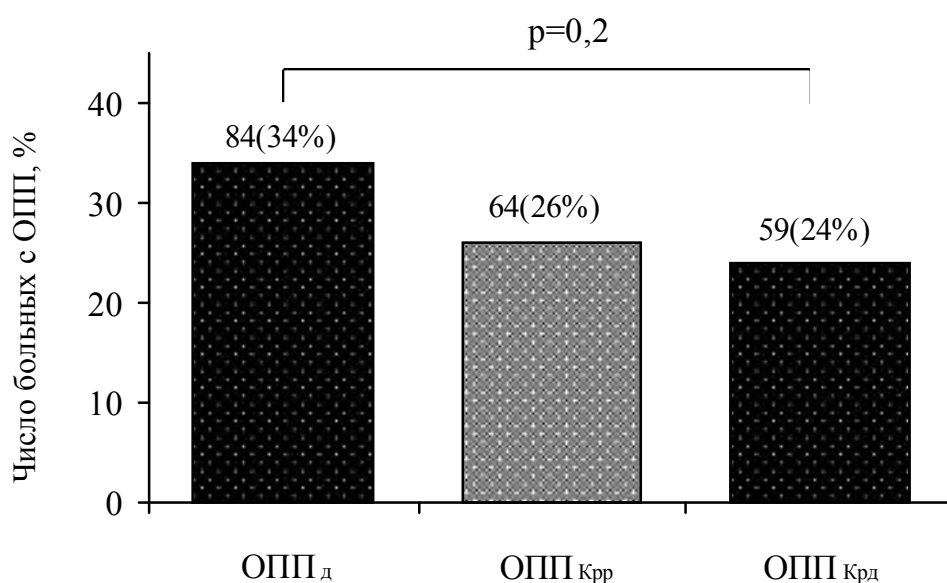


Рис. 1. Частота острого повреждения почек у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST по диурезу и креатинину

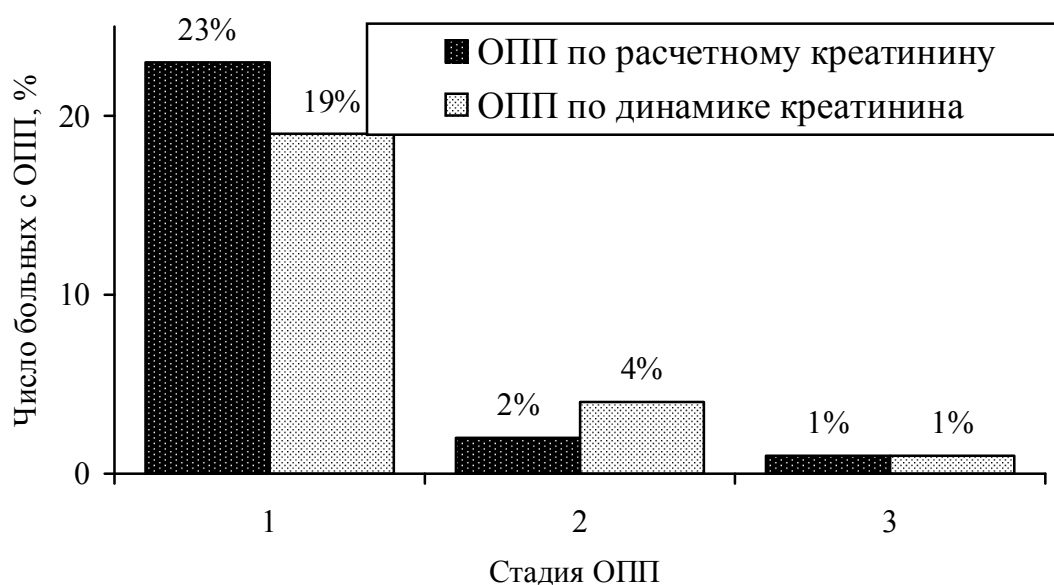


Рис. 2. Тяжесть острого повреждения почек у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST по креатинину

В период госпитализации умерло 13 (5 %) больных. Внутригоспитальная летальность больных ОИМпСТ с ОПП по расчетному креатинину и без ОПП достоверно не различалась ($\chi^2=3,71$, $p=0,054$), как и у больных с ОПП, диагностированным по динамике креатинина, и без ОПП ($\chi^2=0,76$, $p=0,38$). В то же время обнаружено, что среди больных ОИМпСТ с ОПП по диурезу внутри-

госпитальная летальность была выше, чем у больных без ОПП ($\chi^2=15,9$, $p=0,001$). Логистический регрессионный анализ показал, что внутригоспитальная летальность была независимо от пола, возраста и времени от возникновения клинической картины до момента госпитализации ассоциирована с наличием ОПП по диурезу (относительный риск – 27; 95 % ДИ – 3,38–222,36; $p=0,002$).

Различные критерии, которые использовались ранее для диагностики ОПП, не позволяют сравнивать результаты, полученные при оценке частоты и тяжести нарушения функции почек в практике интенсивной терапии. Так, по данным J. Vanmassenhove и соавт., при изучении 87 различных публикаций за последние десятилетия обнаружено до 27 критериев острого повреждения почек [21]. Это явилось одной из основных причин создания критериев RIFLE, AKIN, а затем и Рекомендаций KDIGO по диагностике и лечению ОПП.

Все вышеперечисленные критерии ОПП подразумевают оценку функции почек как по креатинину сыворотки, так и (или) по диурезу [6, 7, 14], при этом мнения о том, какой из подходов предпочтительней, противоречивы.

Установлено, что тщательное мониторирование почасового диуреза при наличии постоянного катетера в мочевом пузыре обеспечивает более точную диагностику ОПП, чем использование креатинина сыворотки. При этом исследователи подчеркивают, что принятая в клинике оценка суточного диуреза не дает полного представления о почасовом диурезе [10]. В то же время следует учитывать, что катетеризация мочевого пузыря ассоциирована с высокой частотой мочевой инфекции [9]. Кроме того, значительной части больных ОИМпСТ вводятся диуретики [3], которые, увеличивая объем мочи, не улучшают прогноз ОПП [11]. С учетом вышеуказанных недостатков следует осторожно относиться к возможностям ранней диагностики ОПП по диурезу у больных ОИМпСТ, особенно с учетом того, что у большинства из них нет показаний для катетеризации мочевого пузыря. По нашим данным, частота ОПП по диурезу у больных ОИМпСТ составила 34 %, при этом прогностическая значимость нарушения функции почек, диагностированного по диурезу в отношении внутригоспитальной летальности, оказалась выше.

Диагностика ОПП по креатинину основывается на изменении его уровня по сравнению с исходным. Согласно Рекомендациям KDIGO исходным следует считать креатинин сыворотки, взятой у больного в течение 7 дней, предшествующих госпитализации [14]. В по-

давляющем большинстве случаев у экстренно госпитализированных пациентов ОИМпСТ эти данные отсутствуют [2]. В подобной ситуации за исходный может приниматься расчетный креатинин, который определяется исходя из заданной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), равной 75 мл/мин/1,73м² [14]. Частота ОПП по расчетному креатинину у больных ОИМпСТ, по нашим данным, составила 26 %.

Диагностика ОПП на основании расчетного креатинина имеет очевидный недостаток: невозможно отделить больных острым повреждением почек от пациентов, которые не знают об имеющейся у них хронической болезни почек (ХБП). Кроме того, у части больных ОПП может развиваться на фоне ХБП, что еще больше затрудняет постановку диагноза. При этом наличие хронической болезни почек у кардиологических больных – не редкость. Так, например, у пациентов кардиологических отделений нашей клиники она обнаруживается примерно в 1/3 случаев [1].

Диагностика ОПП может также осуществляться на основании динамики креатинина сыворотки крови во время госпитализации. При этом исходным следует считать креатинин сыворотки, взятой при поступлении больного в стационар. В течение многих десятилетий диагностика острой почечной недостаточности проводилась именно таким образом [16]. Серьезным недостатком такого подхода является невозможность ранней диагностики ОПП, поскольку необходимо время для того, чтобы проследить динамику креатинина. Кроме того, пациенты с ОИМпСТ поступают через несколько часов после развития заболевания, и креатинин сыворотки, взятой в момент госпитализации, уже может отличаться от исходного уровня, что вероятно будет вести к недооценке частоты ОПП. По нашим данным, частота ОПП по динамике креатинина у больных ОИМпСТ составила 24 %.

Вышеуказанные недостатки диагностики ОПП по креатинину и диурезу стали основанием для поиска маркеров раннего повреждения почек, по аналогии с использованием биохимических маркеров некроза миокарда при остром коронарном синдроме. В послед-

ние годы широко обсуждается роль таких биомаркеров для верификации ОПП, как: интерлейкин-18, липокалин (NGAL), молекула повреждения почек-1 (KIM-1), цистатин С [22]. Следует подчеркнуть, что ранняя диагностика ОПП открывает возможности для своевременного оказания помощи пациентам (оценка и коррекция гидратации, исключение нефротоксичных препаратов и т.д.) [14]. Однако по результату анализа 74 исследований с биохимическими маркерами ОПП установлено, что диагностическое значение их варьиabelно от плохого до превосходного, и в настоящее время невозможно сделать общее заключение об их диагностическом значении [21]. Трудности интерпретации результатов исследования биомаркеров связаны прежде всего с тем, что их уровень может быть повышен у больных с ХБП [18].

Таким образом, необходимо признать, что даже при использовании современных Рекомендаций KDIGO у многих больных ОИМпСТ ранняя диагностика ОПП вызывает затруднения. Основная проблема связана с невозможностью отделить больных ОПП от больных ХБП. Похожая ситуация наблюдается, например, у больных с бессимптомной фибрилляцией предсердий (ФП), когда она является случайной находкой. При этом первоначально неясно, какая это форма аритмии: пароксизмальная, персистирующая, устойчивая персистирующая или постоянная. Эксперты Американского общества кардиологов, Американской ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов в 2001 г. предложили следующий подход: в подобных случаях рекомендуется обозначать ФП как впервые выявленную, которая с течением времени по мере обследования пациента, согласно современным представлениям, может трансформироваться в пароксизмальную, персистирующую, устойчивую персистирующую или постоянную форму [4, 12].

С учетом вышесказанного мы предлагаем при диагностике нарушения функции почек *de novo* обозначать его как впервые выявленное поражение почек, которое по мере обследования пациента может быть верифицировано либо как острое повреждение почек, либо как хроническая болезнь почек.

Заключение. У 1/3 больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST отмечается острое повреждение почек по диурезу и у 1/4 пациентов – по креатинину. Ранняя диагностика острого повреждения почек в клинической практике у данной категории пациентов может быть осуществлена только при использовании расчетного креатинина. Диагностика острого повреждения почек по диурезу обладает большей прогностической ценностью в отношении внутригоспитальной летальности, чем диагностика по креатинину. Необходим дальнейший поиск биохимических маркеров острого повреждения почек, которые бы позволили разграничить больных ОПП и ХБП. Авторами предложен термин «впервые выявленное повреждение почек» для обозначения больных, у которых нарушение функции почек обнаружено *de novo* и первоначально не ясно, ХБП это или ОПП.

1. Влияние хронической болезни почек на прогноз больных хронической сердечной недостаточностью / А. М. Шутов [и др.] // Сердечная недостаточность. 2009. № 4. С. 22–24.

2. Острое повреждение почек у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / М. В. Мензоров [и др.] // Нефрология. 2012. № 1. С. 40–44.

3. Фармакоэкономический анализ реальной стоимости стационарного лечения больного острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / П. В. Долотовская [и др.] // Сердце: журн. для практикующих врачей. 2012. № 3. С. 141–145.

4. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation A Report of the American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) // J. of the American College of Cardiology. 2001. Vol. 38. P. 1231–1266.

5. Acute kidney injury in ST-segment elevation acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock at admission / G. Marenzi [et al.] // Crit Care Med. 2010. Vol. 38. P. 438–444.

6. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury / R. L. Mehta [et al.] // Crit Care. 2007. Vol. 11. P. 31.

7. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality

Initiative (ADQI) Group / R. Bellomo [et al.] // Crit Care. 2004. Vol. 8. P. 204–212.

8. Cardiorenal syndrome / C. Ronco [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 52. P. 1527–1539.

9. *Chenoweth C. E., Saint S.* Urinary tract infections // Infectious Disease Clinics of North America. 2011. Vol. 25. P. 103–115.

10. Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients / E. Macedo [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. 2011. Vol. 26. P. 509–515.

11. Does furosemide prevent renal dysfunction in high-risk cardiac surgical patients? Results of a double-blinded prospective randomised trial / B. Mahesh [et al.] // Eur. J. Cardiothorac Surg. 2008. Vol. 33. P. 370–376.

12. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / A. J. Camm [et al.] // Eur Heart J. 2010. Vol. 31. P. 2369–2429.

13. In-hospital and 1-year mortality of patients who develop worsening renal function following acute ST-elevation myocardial infarction / A. Goldberg [et al.] // Am Heart J. 2005. Vol. 150. P. 330–337.

14. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury // Kidney International Supplements. 2012. Vol. 2. P. 5–138.

15. Long-term Prognosis of Acute Kidney Injury After Acute Myocardial Infarction / C. R. Par-

ikh [et al.] // Arch. Intern. Med. 2008. Vol. 168. P. 987–995.

16. Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome / J. P. E. Lassel [et al.] // European Heart J. 2010. Vol. 31. P. 2791–2798.

17. *Nash K., Hafeez A., Hou S.* Hospital-acquired renal insufficiency // Am. J. Kidney Dis. 2002. Vol. 39. P. 930–936.

18. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Predictor of Complications and Mortality in Patients Undergoing Non-Cardiac Major Surgery / L. Shavit [et al.] // Kidney Blood Press Res. 2011. Vol. 34. P. 116–124.

19. Risk factors for acute renal failure: inherent and modifiable risks / M. Leblanc [et al.] // Curr Opin Crit Care. 2005. Vol. 11. P. 533–536.

20. *Rudnick M. R., Goldfarb S., Tumlin J.* Contrast-induced nephropathy: is the picture any clearer? // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008. Vol. 3. P. 261–262.

21. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature / J. Vanmassenhove [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. 2013. Vol. 28. P. 254–273.

22. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury / J. L. Koyner [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010. Vol. 5. P. 2154–2165.

PROBLEMS OF DIAGNOSTICS ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

**M.V. Menzorov, A.M. Shutov, E.R. Makeeva,
Yu.V. Saenko, I.Yu. Grishenkin**

Ulyanovsk State University

The purpose of this study was to examine the incidence of the acute kidney injury (AKI), defined by the KDIGO Clinical Practice Guideline in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction, undergoing pharmacological reperfusion. According to KDIGO criteria, 64 (26 %) patients had AKI detected by basal serum creatinine, 59 (24 %) by serum creatinine shift from 1 to 3 hospital days and 84 (34 %) by urine output. AKI defined by urine output criteria was associated with inhospital mortality. In patients with AKI detected by basal serum creatinine, is unclear which is the cause of renal dysfunction: AKI or chronic kidney disease. The authors propose the term "first diagnosed kidney injury" to describe patients with impaired renal function observed for the first time.

Keywords: ST-segment elevation acute myocardial infarction, KDIGO Clinical Practice Guideline, acute kidney injury, chronic kidney disease, first diagnosed kidney injury.

УДК 616.24-002:612.014.462

О КОРРЕЛЯЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

И.Г. Пащенко, М.С. Камнев,
М.В. Марковцева, Н.А. Цымбал, Н.Н. Пащенко

Ульяновский государственный университет

В статье представлены результаты исследования функционального состояния лейкоцитов и системы «перекисное окисление липидов – антиоксиданты» у 57 больных внебольничной пневмонией. Было установлено, что увеличение показателя энергии таксиса лейкоцитов прямо коррелирует с содержанием в крови малонового диальдегида, каталазы, глутатионредуктазы не только в остром периоде, но и раннем периоде реконвалесценции. Признаки оксидативного стресса наблюдаются только у больных с тяжелым течением болезни.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, функциональное состояние лейкоцитов, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

Введение. Пневмония – группа различных по этиологии и патогенезу, морфологической характеристике острых, преимущественно бактериальных заболеваний, характеризующихся очаговыми поражениями респираторного отдела легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации [3].

В возникновении и развитии заболеваний легких, в т.ч. и пневмоний, существенную роль играет сопротивляемость организма инфекции, обеспечиваемая сложной многоуровневой и многозвеньевой цепью неспецифических и иммунных механизмов.

В патогенезе пневмоний различают экзогенные и эндогенные факторы риска, играющие роль пусковых механизмов.

Значение инфекции, так же как и состояния макроорганизма, в развитии пневмоний не следует абсолютизировать. Известно, что высоковирулентная инфекция способна вызвать заболевание у лиц без дефектов в иммунной системе. В то же время вирусы и ряд других микроорганизмов способствуют развитию вторичной иммунной недостаточности.

Опыт клинической практики свидетельствует о том, что внебольничные пневмонии (ВП) развиваются чаще у лиц с неблагоприятным преморбидным фоном (хронический

бронхит, курение, алкоголизм, травмы, производственные условия, заболевания внутренних органов и др.).

Ранее нами было установлено, что эндогенным фактором риска для развития ВП являются заболевания гепатобилиарной системы, которые диагностируются у 16,3 % стационарных больных, находящихся на лечении по поводу ВП или хронического бронхита [11].

Фоновые заболевания способствуют снижению неспецифической и иммунной сопротивляемости, а также активации перекисного окисления липидов (ПОЛ). Интоксикация, воспаление, гипоксия активизируют продукцию свободных кислородных радикалов (СКР), которые в свою очередь оказывают повреждающее действие на клеточно-структурные элементы органов и систем организма.

Таким образом, активация ПОЛ и дефицит антиоксидантных веществ (АОС), наряду с другими, являются условиями для прогрессивного течения патологического процесса при пневмониях и других воспалительных заболеваниях [20, 24].

Большинство авторов, занимавшихся исследованием состояния системы «ПОЛ–АОС», констатировали, что при ВП, особенно при

среднетяжелом и тяжелом течении, наблюдается увеличение концентрации малонового диальдегида (МДА) – конечного продукта ПОЛ. В то же время содержание эндогенных антиоксидантов в плазме крови снижается или умеренно повышается [4, 6, 11, 15, 20].

Результаты исследований в клинике нашли свое подтверждение в эксперименте на животных [9, 17].

Основными продуцентами СКР являются клетки крови: нейтрофилы, моноциты и макрофаги. Вопрос о роли нейтрофильных лейкоцитов в обеспечении сопротивляемости организма инфекции, в регуляции метаболизма тканей, в формировании патологического процесса, а также активации ПОЛ достаточно хорошо описан в литературе [8, 17]. Однако вопрос о состоянии системы «ПОЛ–АОС» у больных ВП в корреляции с функциональным состоянием нейтрофилов освещен недостаточно, а полученные авторами результаты исследования представляются весьма неоднозначными.

Более того, отсутствуют работы, в которых приводились бы данные о корреляции функционального состояния лейкоцитов, изучаемого методом оценки энергии их таксиса, с показателями системы «ПОЛ–АОС» у больных с ВП.

Цель исследования. Выявить наличие корреляции между показателями системы «перекисное окисление липидов – антиоксиданты» и функциональным состоянием лейкоцитов крови в острый период ВП и период ранней реконвалесценции.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 57 больных с ВП: 35 мужчин и 22 женщины; средний возраст $42,1 \pm 6,4$ года. Диагноз ВП ставился на основании комплексного обследования больных с учетом рекомендаций Российского респираторного общества и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии [3]. Бронхопневмония выявлена у 35 чел. (61,4 %), крупозная пневмония – у 22 (38,6 %). Из общего числа больных у 16 (28 %) пневмония носила деструктивный характер. Больных с легким течением было 10 (17,6 %), среднетяжелым – 18 (31,5 %), тяжелым – 29 (50,9 %).

У всех наблюдаемых больных исследовалась микрофлора мокроты. Результаты оказались следующими: зеленающий стрептококк был высеян в 15 случаях (26,4 %), золотистый стафилококк – в 3 (5,2 %), пиогенный стрептококк – в 13 (22,8 %), клебсиелла пневмонии – в 2 (3,5 %), микробные ассоциации – в 14 (7 %); роста микрофлоры не было в 20 (35,1 %) случаях.

В связи с этим следует отметить, что практически все больные ранее, до поступления в стационар амбулаторно или в стационаре, с целью лечения принимали различные антибиотики, что не могло не отразиться на составе микрофлоры мокроты.

Фоновым заболеванием у больных ВП был хронический бронхит – 26 случаев (45,6 %); подавляющее большинство мужчин курили табак, а 19 человек (33,3 %) постоянно принимали алкогольные напитки. Заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, ИБС) диагностировались у 12 больных (21,3 %). Больные с ВП, развившейся на фоне хронической сердечной недостаточности, ХОБЛ III и IV стадий, опухолей, в исследование не включались. Находясь в стационаре, больные получали традиционное комплексное лечение. Результаты таковы: клиническое выздоровление – 22 чел. (38,6 %), значительное улучшение – 18 (31,5 %), улучшение – 13 (22,8 %), без существенной положительной рентгенологической динамики – 4 (7,1 %).

Отсутствие полного выздоровления у части больных объясняется достаточно большим числом больных ВП с тяжелым течением, деструктивными изменениями в легких, преждевременной выпиской больных для долечивания по месту жительства, чаще всего в районные больницы. Поэтому очевидно, что у части больных при выписке из стационара сохранились субъективные, объективные, лабораторные и рентгенологические остаточные признаки активного воспалительного процесса, что не могло не отразиться на результатах специальных исследований.

Оценка функционального состояния лейкоцитов периферической крови проводилась методом определения величины энергии таксиса лейкоцитов (ЭТЛ) крови [21]. Сущность

метода состоит в определении величины ЭТЛ, затрачиваемой на движение с момента забора крови из вены до момента их остановки (гибели).

Наряду с ЭТЛ функциональное состояние нейтрофилов оценивалось по их фагоцитарной активности (ФАН) традиционным методом с суточной культурой белого стафилококка с определением величины фагоцитарного числа (ФЧ) и фагоцитарного индекса (ФИ).

Оценка состояния перекисного окисления липидов проводилась по методу Л.Н. Андреевой [1] путем определения концентрации в крови конечного продукта МДА.

Активность ферментного антиоксиданта каталазы (КТ) определялась в плазме крови по методу А.Н. Карпищенко [7], а активность глутатионредуктазы (ГР) – по методу В.С. Асатиани [2].

Показатели ПОЛ и АОС исследовались в динамике течения пневмоний: исходное содержание исследовалось на 2–3 день, повторно – на 5–7 и 14–15 дни наблюдения.

Статистическая обработка полученного цифрового материала проводилась с помощью лицензионного пакета программ Statistica 6.0 и включала методы относительной и сравнительной статистики, а также корреляционный анализ. Данные представлены в виде $M \pm m$. Различия по тем или иным показателям считались достоверными при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. По нашим данным, у практически здоровых людей (110 доноров Станции переливания крови) показатель величины ЭТЛ составил $(3,33 \pm 0,33) \times 10^{-14}$ Дж [12]. У 50 здоровых людей ФЧ было $77,1 \pm 1,1$, ФИ – $3,9 \pm 0,1$. Концентрация МДА в плазме крови у 20 здоровых лиц составила $3,12 \pm 0,11$ мкмоль/л, КТ – $0,003 \pm 0,001$ мкмоль/(мин·л), ГР – $0,27 \pm 0,02$ мкмоль/(с·л).

1. Функциональное состояние лейкоцитов крови у больных с внебольничной пневмонией

В табл. 1 представлены отдельные показатели гомеостаза, отражающие клиническое течение ВП и активность воспалительного процесса, результаты исследования функ-

ционального состояния лейкоцитов и системы «ПОЛ–АОС».

Анализ полученных результатов исследований свидетельствует о том, что на 2–3 дни лечения в стационаре у больных ВП отмечается почти шестикратное увеличение величины ЭТЛ и существенное снижение ФАН, которое прослеживается в последующие дни наблюдения. Кроме того, наблюдается снижение величины ФАН на 5–7 и 10–15 дни исследований. Существенное повышение величины ЭТЛ у больных ВП дает основание считать, что данный показатель отражает степень активности воспалительного процесса в легких. Были проанализированы результаты исследований в зависимости от тяжести клинического течения ВП. При легком течении заболевания величина ЭТЛ составляла $(15,94 \pm 1,74) \times 10^{-14}$ Дж, среднетяжелом – $(19,4 \pm 1,7) \times 10^{-14}$ Дж, тяжелом – $(22,40 \pm 2,34) \times 10^{-14}$ Дж. Статистически достоверное различие отмечалось между величиной ЭТЛ при легком и тяжелом течении ВП ($p < 0,001$). Отчетливая положительная динамика величины ЭТЛ наблюдалась только при легком течении заболевания.

2. Оценка состояния системы «перекисное окисление липидов – антиоксиданты» у больных с внебольничной пневмонией в процессе лечения

Из табл. 1 видно, что содержание в крови МДА на 2–3 дни лечения в стационаре более чем в 2 раза превышало его содержание в крови контрольной группы. В последующие дни, несмотря на положительную клинико-рентгенологическую динамику течения заболевания, содержание МДА в крови имело отчетливую тенденцию к повышению, что, по нашему мнению, свидетельствует о достаточно высокой активности воспалительного процесса.

Наряду с увеличением концентрации в крови МДА в те же сроки проведения исследований отмечалось повышение активности эндогенных ферментных антиоксидантов – глутатионредуктазы и каталазы.

В острый период течения ВП нами, в отличие от других исследователей, не наблюдалось снижения активности компонентов АОС.

Были проанализированы также результаты исследований системы «ПОЛ–АОС» в зависимости от тяжести течения ВП.

Таблица 1

**Динамика результатов исследования гомеостаза у больных
с внебольничной пневмонией (М+m)**

Показатели гомеостаза	Дни исследований		
	2–3	5–7	14–15
	n=57	n=48	n=37
Гемоглобин, г/л	124,00±2,74	145,3±12,6	138,4±15,7
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,29±0,50	4,4±0,7	3,90±0,88
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,90±1,46	8,62±1,40	8,70±1,75
СОЭ, мм/ч	38,5±2,2*	35,4±2,5*	32,4±2,6*
Фибриноген, г/л	4393,0±173,5	5462±228	4131,0±255,6
Срб, мг/л	57,4±7,2	41,8±6,9	21,7±2,2
ЛИИ, ед.	3,54±0,40	2,95±0,20	2,96±0,80
ЭТЛ, ×10 ⁻¹⁴ Дж	19,66±4,10*	21,55±2,20*	22,65±4,80*
ФИ	61,4±2,2*	64,8±5,5*	63,7±5,5*
ФЧ	2,9±0,3	3,3±0,3	2,9±0,4
МДА, мкмоль/л	6,29±0,60*	7,11±0,59*	8,32±1,85*
ГР, мкмоль/(с·л)	0,434±0,050*	0,380±0,060*	0,411±0,090*
КТ, мкмоль/(мин·л)	0,075±0,070*	0,108±0,090*	0,132±0,004*

Примечание. * – степень достоверности между здоровыми и больными ВП $p < 0,001$.

Было установлено, что наиболее высокое содержание МДА ($8,54 \pm 0,76$ мкмоль/л, $p < 0,001$), снижение активности ГР ($0,305 \pm 0,050$ мкмоль/(с·л) и КТ ($0,055 \pm 0,002$ мкмоль/(мин·л), $p < 0,001$) отмечались при тяжелом течении ВП. При легком течении ВП наблюдалось умеренное повышение содержания МДА и существенное повышение исследуемых антиоксидантов. Однако у больных с исходом в клиническое выздоровление содержание в крови МДА практически оставалось на том же уровне ($5,77 \pm 0,90$ и $5,49 \pm 0,87$ мкмоль/л, $p > 0,05$).

В подгруппе больных с ВП с улучшением исходное содержание МДА составляло $6,84 \pm 0,86$ мкмоль/л, при выписке из стационара – $8,17 \pm 0,64$ мкмоль/л, т.е. положительная клинико-рентгенологическая динамика течения заболевания не сопровождалась тенденцией к нормализации содержания МДА.

Сходными с результатами исследования содержания МДА были результаты определения активности глутатионредуктазы и каталазы в те же сроки наблюдения.

Индивидуальный анализ результатов исследований у наблюдаемых больных показал,

что у пациентов с затяжным течением, осложненным деструкцией легочной ткани, отмечалось снижение величины ЭТЛ, высокое содержание МДА и, что особенно важно, снижение активности ферментных антиоксидантов. Иными словами, у таких больных наблюдались признаки оксидативного стресса.

В процессе эволюции для противодействия чрезмерной активации ПОЛ сформировалась антиоксидантная система. Многие ее функцио-

нальные характеристики достаточно хорошо освещены в литературе [5, 13, 14, 16, 22].

В связи с этим небезынтересным был вопрос о наличии взаимосвязи между функциональным состоянием лейкоцитов, основную массу которых в периферической крови составляют нейтрофилы, и показателями системы «ПОЛ–АОС». Результаты корреляционного анализа показали, что такая взаимосвязь наблюдается (табл. 2).

Таблица 2

**Взаимосвязь функционального состояния лейкоцитов
с показателями системы «ПОЛ–АОС»**

Показатели	Сроки исследования	r	p
ЭТЛ и МДА	2–3 дни	0,681	0,002
ЭТЛ и МДА	5–7 дни	0,688	0,006
ЭТЛ и МДА	14–15 дни	0,403	0,013
ЭТЛ и КТ	5–7 дни	0,763	0,00
ЭТЛ и ФИ	5–7 дни	-0,635	0,014
МДА и КТ	5–7 дни	0,567	0,009
МДА и ГР	5–7 дни	-0,302	0,002

Таким образом, из представленных данных видно, что повышение функциональной активности лейкоцитов сопровождалось повышением активности перекисного окисления липидов и компенсаторным повышением активности ферментных антиоксидантов.

Система «ПОЛ–АОС», по мнению некоторых авторов [18], функционирует в автономном режиме, но с сохранением обратной связи. Поэтому в связи с повышением активности ПОЛ антиоксидантная система переходит на новый, более высокий уровень.

При высокой активности воспалительного процесса и затяжном его течении активность АОС снижается вследствие истощения, и тогда может развиваться оксидативный стресс с вытекающими из этого последствиями.

Повышенный уровень активности ПОЛ, по мнению Т.Г. Сазонтовой и Ю.В. Архипенко [13], может инициировать повышение активности собственных защитных систем. По-

этому ПОЛ, по их мнению, нельзя рассматривать как исключительно отрицательное явление и стремиться применять в таких случаях экзогенные антиоксиданты. Однако при развитии оксидативного стресса заместительная терапия эндогенными антиоксидантами необходима.

Выводы:

1. У больных с ВП в остром периоде, а также в периоде ранней реконвалесценции наблюдается существенное повышение функциональной активности лейкоцитов и системы «перекисное окисление липидов – антиоксиданты».

2. Развитие оксидативного стресса, проявляющегося повышенной концентрацией МДА в плазме крови и снижением активности ферментных антиоксидантов, отмечается только при тяжелом затяжном течении ВП.

3. Величина ЭТЛ, характеризующая функциональное состояние лейкоцитов, пря-

мо коррелирует с концентрацией в плазме крови МДА и активностью каталазы на 5–7 дни лечения больных с ВП в стационаре.

4. Содержание в плазме крови МДА на 5–7 дни лечения больных с ВП прямо коррелирует с активностью каталазы и имеет обратную корреляционную связь с активностью глутатионредуктазы.

1. *Андреева Л. Н., Кожемякин Л. А., Кишкун А. В.* Модификация метода определения перекиси липидов в тесте с барбитуровой кислотой // *Лабораторное дело*. 1988. № 11. С. 41–43.

2. *Асатиани В. С.* Ферментные методы анализа. М., 1969. С. 607–610.

3. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А. Г. Чучалин [и др.]. М., 2010. 82 с.

4. *Гельцер Б. И., Бродская Т. А.* Функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных внебольничной пневмонией // *Клиническая медицина*. 2005. № 7. С. 19–24.

5. *Дугиева М. З., Богдасарова З. З.* Эффективность антиоксидантной терапии в хирургической практике // *Анестезиология и реаниматология*. 2004. № 2. С. 73–76.

6. *Егорова Е. В., Бородин Е. А., Новик Н. В.* К вопросу о механизмах развития и методах диагностики эндотоксикоза при неспецифических воспалительных заболеваниях легких // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2000. Вып. 7. С. 68–73.

7. *Карпищенко А. И.* Медицинские лабораторные технологии и диагностика : справочник : в 2 т. СПб., 1999. Т. 2. С. 27.

8. *Кремнева Л. В.* Лейкоцитоз как показатель риска ИБС и ее обострений // *Терапевтический архив*. 2004. № 11. С. 30–35.

9. *Моррисон В. В., Кудин Г. Б., Нефедова М. А.* Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в динамике экспериментальной синегнойной интоксикации // *Анестезиология и реаниматология*. 2003. № 3. С. 41–43.

10. Нарушение окислительного метаболизма при острых воспалительных заболеваниях / М. В. Жаворонок [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2006. № 12. С. 10–14.

11. *Пащенко И. Г., Пащенко Н. Н.* Влияние фоновой гепатобилиарной патологии на клиническое течение и исход острой пневмонии и хронического бронхита // *Актуальные проблемы клинической медицины*. Ульяновск, 1997. С. 84–94.

12. *Пащенко И. Г., Песков А. Б., Пащенко Н. Н.* Функциональное состояние лейкоцитов периферической крови и костного мозга у больных хроническим миелоидным лейкозом // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион*. Пенза, 2007. № 1. С. 129–135.

13. *Сазонтова Т. Г., Архипенко Ю. В.* Значение баланса прооксидантов – равнозначных участников метаболизма // *Патологическая, физиологическая и экспериментальная терапия*. 2007. № 3. С. 37–39.

14. *Сазонтова Т. Г., Архипенко Ю. В.* Роль свободнорадикальных процессов и редоксигнализации в адаптации организма к изменению уровня кислорода // *Российский физиологический журнал. им. И.М. Сеченова*. 2005. Т. 91, № 6. С. 636–655.

15. *Сильвестров В. П., Федотов П. И.* Пневмонии. М. : Медицина, 1987. 240 с.

16. *Султанов Г. А., Азимов Э. Х., Ибишов К. Г.* Антиоксиданты и их применение в медицинской практике // *Вестник хирургии*. 2004. № 4. С. 94–96.

17. *Терещенко И. П., Каишулина А. П.* Роль системы нейтрофильных гранулоцитов в формировании особенностей развития патологического процесса // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 1993. № 4. С. 56–60.

18. *Тугушева Ф. А., Зубина И. М., Митрофанова О. В.* Оксидантный стресс и хроническая болезнь почек // *Нефрология*. 2007. Т. 11, № 3. С. 29–47.

19. Характер и взаимосвязь изменений перекисного окисления липидов и иммунитета у больных острой пневмонией / В. Г. Новоженков [и др.] // *Пульмонология*. 1994. № 4(2). С. 28–30.

20. *Чучалин А. Г.* Системы оксиданты-антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции // *Пульмонология*. 2004. № 2. С. 111–115.

21. *Шевченко Т. Ф., Песков А. Б.* Способ оценки функциональной активности лейкоцитов периферической крови : патент РФ № 2033612, приоритет от 18.10.1991.

22. *Dekhuijzen P. N. K.* Antioxydown properties of acetylcysteine their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med. Eur. Respir. J.* 2004. Vol. 23. P. 629–636.

23. *Kasparzak H. A.* Enhanced lipid peroxidation on processes patient after brain contusion // *Neurotrauma*. 2001. № 18(8). P. 793–797.

24. *Schlopp V.* Lipid per oxidation early after brain injury // *Neurotrauma*. 2004. № 21(6). P. 667–677.

ABOUT THE CORRELATION OF BLOOD FUNCTIONAL CONDITION AND INDICATORS OF THE SYSTEM OF PEROXIDE OXIDATION OF LIPIDS IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

I.G. Pashenko, M.S. Kamnev, M.V. Markovtseva, N.A. Zimbal, N.N. Pashenko

Ulyanovsk State University

The article presents the results of the study of functional condition of cells and system of peroxide oxidation of lipids in 57 patients with community-acquired pneumonia. It was found that the increase of energy taxis leukocytes directly correlated with the content of the blood of malondialdehyde, catalase, glutathionreductase in the acute period and in the early period of convalescence. The signs of oxidative stress is seen predominantly in patients with severe course of the disease.

Keywords: community-acquired pneumonia, the cells functional state, lipid peroxidation, antioxidant protection.

УДК 616.37-002:616.36-002.14

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ В И С

О.Л. Арямкина, В.К. Ахмедова, М.А. Благовская,
И.В. Васильева, М.С. Трифонова

Ульяновский государственный университет

При хроническом гепатите (ХГ) и циррозе печени (ЦП) В, С и В+С с 99%-й вероятностью чаще, чем в популяции региона, диагностируются сахарный диабет ($p<0,001$) и хронический панкреатит ($p<0,001$) – в 12,8 и в 12,4 % случаев соответственно. Хронический панкреатит (ХП) сопутствует хроническому вирусному гепатиту в 14,9 % и циррозу печени в 13,6 % случаев. Хронический панкреатит встречается при ХГ В, ХГ С и ХГ В+С в 12,4, 12,2 и 9,3 % случаев, при ЦП В, ЦП С и ЦП В+С – в 10,7, 26,3 и 5,6 % случаев соответственно. Сахарный диабет встречается при ХГ В, ХГ С и ХГ В+С в 11,6, 13,9 и 13,0 % случаев, при ЦП В, ЦП С и ЦП В+С – в 28,6, 15,8 и 11,1 % случаев соответственно. Сахарный диабет выступил прогностически неблагоприятным кофактором хронического вирусного гепатита и цирроза (OR 2,88). Установлено, что повреждение поджелудочной железы, повышение панкреатических ферментов и гипергликемия при хроническом вирусном гепатите обусловлены не только HBV/HCV-инфекцией, но и аутоиммунным компонентом, при котором задействованы специфические маркеры повреждения поджелудочной железы – Ab к островковому аппарату, инсулину, GAD.

Ключевые слова: хронический панкреатит, хронический гепатит и цирроз печени В и С.

Введение. Хронический вирусный гепатит и хронический панкреатит представляют собой наиболее актуальные проблемы клинической медицины. Повсеместно регистрируется ухудшение эпидемических показателей при данных заболеваниях, отмечаются их тяжесть и неблагоприятный прогноз [2, 9, 28]. Вместе с тем у пациентов все чаще встречаются оба заболевания одновременно, что диктует необходимость оптимизировать лечебные мероприятия у лиц с данной сочетанной патологией [19, 20, 24, 34].

Вирусный гепатит представляет собой одну из важнейших медико-социальных проблем [31, 36, 37]. Хронический вирусный гепатит, занимая ведущее место среди гастроэнтерологических заболеваний, характеризуется прогрессирующими темпами роста показателей заболеваемости и распространенности, неблагоприятным течением с исходом в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному [1, 11, 22, 25]. Хронический вирусный гепатит – наиболее интенсивно изучаемая проблема клиники внутренних болезней [6]. Доказана репликация вирусов гепатита В и С как в печени, так и вне ее, что определяет

широкий спектр внепеченочных проявлений хронической HBV- и HCV-инфекции, определяющих иммунологические и иммунопатологические нарушения в органах и тканях. Внепеченочные системные проявления хронической HBV- и HCV-инфекции многообразны, они способны определять течение и прогноз заболевания [7, 32].

При инфицировании HBV и HCV на различных стадиях прогрессирования хронического гепатита развиваются поражения других органов и систем. Эти поражения могут протекать либо латентно, либо с клиническими проявлениями, и зачастую очень сложно определить: это внепеченочные проявления хронической HBV/HCV-инфекции или самостоятельные заболевания. Частота внепеченочных проявлений хронического вирусного гепатита составляет 10–70 % [2, 32].

При хроническом гепатите, обусловленном HBV-инфекцией, внепеченочные проявления наблюдаются в 10–20 % случаев и представляют собой обширную группу синдромов, патогенетически обусловленных HBV-инфекцией и требующих дифференциальной диагностики с заболеваниями гемато-

логической, иммунологической и онкологической природы. Внепеченочные проявления хронической HBV-инфекции могут быть обусловлены следующими патогенетическими механизмами: иммунокомплексными реакциями, сосудистыми нарушениями, связанными с обменом стероидных гормонов, гормональной перестройкой, а также длительно существующими метаболическими нарушениями, особенно на стадии формирования цирроза печени. Иммунокомплексные реакции развиваются в ответ на массивную HBsAg-емию. При этом в органах и тканях уже на ранних стадиях хронизации откладываются иммунные комплексы, включающие в себя антигены и антитела HBV: HBsAg, HBsAb, HBcorAg, HBcorAb, HBeAg, HBeAb. К данной группе внепеченочных проявлений в т.ч. относятся панкреатопатии [2, 7, 32].

При хроническом гепатите, обусловленном HCV-инфекцией, внепеченочные проявления имеют место в 22,2–50,0 % случаев и представлены в основном артритом, гломерулонефритом, смешанной криоглобулинемией, красным плоским лишаем и кератоконъюнктивитом. Отечественные клиницисты расширяют спектр внепеченочных проявлений данной инфекции, включая аутоиммунный тиреоидит, синдром Шегрена, позднюю кожную порфирию, лимфому и идиопатическую тромбоцитопению. Механизмы внепеченочных проявлений при HCV-инфекции до конца не выяснены, однако предполагается образование аутоантител, отложение иммунных комплексов в тканях, секреция и эффекты вирусиндуцированных цитокинов или высвобождение медиаторов воспаления, моно- или поликлональная пролиферация лимфоцитов, активация специфических лимфоцитов. При хроническом гепатите С является широкий спектр аутоантител: в 40–65 % случаев – антинуклеарные антитела (ANA) и антитела к гладкой мускулатуре (SMA), в 48–88 % – маркер аутоиммунного гепатита 2-го типа LKM-1. Но аутоиммунные расстройства встречаются в 23 % случаев, наиболее часто это патология щитовидной железы с выделением антител к ней (5,2–12,5 %) и сахарный диабет, диагности-

руемый в 50 % случаев при циррозе печени HCV-этиологии [2, 7, 32].

Сложности решения данной проблемы связаны с недостаточной доказательной базой, не позволяющей определить, с чем клиницист имеет дело: с сочетанной патологией – истинной полиморбидностью, с синдропами или с системными проявлениями основной патологии [2, 4, 15]. Не существует целостного представления о генезе поражений гастродуоденальной зоны и панкреатобилиарной системы при хронической HBV- и/или HCV-инфекции [16, 23, 26, 27, 29].

Нередко иммунопатологические и аутоиммунные реакции на антигены HBV и HCV выступают в качестве «пускового» агента. Среди группы ЦИК- и ГЗТ-опосредованных внепеченочных реакций хронической HBV/HCV-инфекции описывается панкреатит и гастрит. Кроме того, описаны гистологически подтвержденные случаи хронических гастритов, панкреатитов, болезни Крона, неспецифического язвенного колита у лиц с инфицированием HBV и HCV, однако данный вопрос нуждается в получении дополнительной информации. При этом вполне возможно, что панкреатит является сопутствующим хроническому гепатиту заболеванием. Показано, что хронический панкреатит [10, 17, 18, 21] и сахарный диабет [5, 8, 13, 33] нередко диагностируются у больных хроническим вирусным гепатитом, особенно гепатитом С [12, 19, 20, 24, 34, 35]. Сопутствующий хроническому вирусному гепатиту панкреатит рассматривался не только как внепеченочное проявление, но и как гепатопанкреатический синдром [14]. Расширены представления о этиопатогенезе и клинических формах хронического панкреатита. Появились работы о новой клинической форме заболевания – аутоиммунном хроническом панкреатите [30].

Цель исследования. Изучение структуры и патогенеза коморбидности – болезней поджелудочной железы, протекающих у больных хроническим моно- и микствирусным гепатитом В и С на всех стадиях его течения.

Материалы и методы. Методом «случай-контроль» обследованы 408 больных

хроническим моно- и микствирусным гепатитом и циррозом печени В и С. Больные хроническим гепатитом и циррозом печени подразделены нами на этиологические группы – с моноинфекцией HBV или HCV и микст-инфекцией HBV+HCV. Средний возраст больных хроническим гепатитом В, С и В+С составлял $31,50 \pm 2,14$ года, циррозом печени – $51,40 \pm 1,32$ года. Среди больных хроническим вирусным гепатитом мужчин было 71,2 %, среди больных циррозом печени вирусной этиологии – 51,4 %. В настоящее исследование не вошли лица, злоупотребляющие алкоголем. Критериями исключения были все случаи хронического гепатита и цирроза печени иной этиологии.

Диагноз хронического гепатита и цирроза печени устанавливали по стандартным клиническим, лабораторным и инструментальным критериям. Наличие и степень выраженности маркеров гепатологических синдромов цитолиза, мезенхимального воспаления, печеночно-клеточной недостаточности, холестаза, желтухи, спектры маркеров HBV- и HCV-инфекции свидетельствовали об обострении и степени активности хронического гепатита, включая стадию цирроза печени, а эндоскопические и сонографические маркеры портальной гипертензии были патогномоничны для цирроза печени. По стандартным биохимическим критериям устанавливали I, II, III степени лабораторной активности хронического гепатита или цирроза печени. При первичном обследовании HBV-, HCV- или HBV+HCV-инфекция выявлена на стадии цирроза в 21,1, 15,8 и 11,1 % случаев соответственно. Стадию цирроза печени определяли по балльной системе номенклатуры Чайлд-Пью. Стадию репликации хронической HBV- и HCV-инфекции подтверждали выделением DNA HBV и RNA HCV методом ПЦР.

Верификацию HBV- и HCV-инфекции осуществляли определением серологических маркеров HBV и HCV, а также использованием ПЦР. Серологическое выявление маркеров HBV и HCV проводили методом ИФА (Multiskan EX, Финляндия) с использованием тест-систем НИИ вакцин и сывороток (Москва), Научного производственного объединения МЗ РФ (Нижний Новгород). Оце-

нивали наличие DNA-полимеразы HBV или RNA-полимеразы HCV тест-системой «АмплиСенс HCV-240/ВКО-440». Для верификации HBV-инфекции в сыворотке крови определяли HBs Ag, HBs Ab, HBe Ag, HBe Ab, HBcor Ab summ. и идентифицировали спектр антител IgM, IgG. Верификацию HCV-инфекции проводили, выявляя HCV Ab summ., HCV Ab core, IgM, IgG, неструктурные белки нуклеокапсида HCV NS₃, NS₄, NS₅. О репликации HBV судили по наличию HBeAg, HBcor Ab IgM, косвенно – по выявлению DNA HBV в реакции ПЦР. Выявляли (качественно и количественно) RNA HCV, у части больных проводили генотипирование HCV.

Проанализированы также частота сопутствующей хроническому вирусному гепатиту патологии. Диагностика хронического панкреатита и сахарного диабета как коморбидных хроническому вирусному гепатиту заболеваний основывалась на общепринятых стандартных клинико-лабораторных и инструментальных параметрах. Оценивали лабораторные признаки: повышение активности панкреатических ферментов в сыворотке крови и гипергликемию; ультрасонографически определяли изменение структуры и размеров поджелудочной железы. Для изучения генеза поражений поджелудочной железы методом ИФА определяли спектр антител к глутаматдекарбоксилазе (GAD), инсулину, островковому аппарату поджелудочной железы, С-пептиду.

Внепеченочную репликацию HCV изучали иммуногистохимическим методом. Наличие NS₃ HCV исследовали в тканях печени и внутренних органов у больных, умерших от осложнений хронического гепатита С и В+С. Использовали реагенты фирмы Novocastra (Великобритания) (лаборатория патоморфологии (руководитель – д.м.н., профессор Р.А. Насыров) НИИ детских инфекций МЗ РФ, Санкт-Петербург).

Все полученные данные обработаны при помощи пакета Statistika версии 6,0 с применением методов параметрической и непараметрической статистики, корреляционного, частотного, регрессионного видов анализа, расчета показателя отношения шансов (ОШ).

Результаты и обсуждение. В ходе исследования установлено, что хронический вирусный гепатит на всех стадиях его естественного течения протекает в трети случаев (32,7 %) с внепеченочными системными проявлениями хронической HBV- и HCV-инфекции и в подавляющем большинстве случаев (86,2 %) – в полиморбидности.

Внепеченочные системные проявления хронической HBV- и HCV-инфекции нами классифицированы как проявления и синдромы гематологического, ревматологического и нефрологического профилей. Внепеченочные проявления в 1,5–2 раза чаще обнаруживали при хронических моновирусных по сравнению с хроническими микствирусным гепатитом и циррозом печени В и С. Гематологические системные проявления встречаются при моно- и микствирусных гепатитах в 23 и 28,8 % случаев соответственно и представлены иммунной цитопенией – анемией и тромбоцитопенией, крайне редко – лимфопролиферацией. Нефрологические проявления (хронический гломерулонефрит) обнаруживаются у 10,9 % больных. Ревматологические внепеченочные проявления встречаются у 18,4 % больных, представлены преимущественно суставным синдромом и васкулитами (чаще всего дермальным ангиитом, смешанной криоглобулинемией).

Структура полиморбидной патологии при хроническом вирусном гепатите следующая: хронический гастрит/гастродуоденит – 46,4 %, артериальная гипертензия – 32,4 %, болезни билиарной системы (хронический холецистит и желчно-каменная болезнь) – 30,5 %, сахарный диабет типа II – 12,8 % и хронический панкреатит – 12,4 %. Сопутствующие заболевания встречаются в 1,8 и 2,4 раза чаще при хроническом гепатите С и циррозе печени С соответственно.

Сравнивая распространенность заболеваний панкреато-билиарной системы среди населения региона (среднемноголетние показатели болезненности за 1994–2004 гг.), установили, что у больных хроническим вирусным гепатитом В, С и В+С с 99%-й вероятностью чаще диагностируются хронический холецистит и желчно-каменная болезнь ($\chi^2=137,47$; $p<0,001$), хронический панкреа-

тит ($\chi^2=104,42$; $p<0,001$), а также сахарный диабет ($\chi^2=199,1$; $p<0,001$).

Хронический панкреатит диагностировали при наличии абдоминального болевого синдрома, сочетающегося с повышением активности панкреатических ферментов. Следует отметить, что выраженных проявлений панкреатита у больных хроническим гепатитом не зарегистрировано.

Выявлено повышение панкреатических ферментов в сыворотке крови и моче у больных всех 6 обследованных групп. Амилаза и липаза в сыворотке крови превышали нормальные параметры в 10,3–38,9 % случаев у больных хроническим гепатитом и в 11,1–57,7 % случаев при циррозе печени. Липаза в основном повышалась в условиях хронической HCV-инфекции: в 27,3 % случаев у больных хроническим гепатитом С и в 25,6 % случаев у пациентов хроническим гепатитом В+С. Средние показатели фермента достигли $200,7\pm 79,2$ ед. ($p_N<0,001$) при циррозе печени С, $108,9\pm 24,6$ ед. ($p_N<0,001$) при хроническом гепатите С и $103,8\pm 15,9$ ед. ($p_N<0,001$) при хроническом гепатите В+С. Амилаза повышалась чаще всего при циррозе печени В и В+С, однако средние титры фермента были наиболее высокими у больных хроническим гепатитом С – $172,4\pm 31,8$ ед. ($p_N<0,001$).

Иная динамика выявлена в активности панкреатических ферментов в моче. Диастаза в моче повышалась чаще всего в условиях моно- и микст-инфекции HBV – при хроническом гепатите В в 32,7 % случаев, но средние ее уровни были наиболее высокими при циррозе печени В и В+С, достигая $117,3\pm 79,1$ ($p_N<0,05$) и 192 ± 64 ед. ($p_N<0,05$) соответственно.

По УЗИ определяли изменения структуры поджелудочной железы. В группах больных циррозом печени регистрировались наиболее выраженные морфологические признаки повреждения pancreas, особенно у каждого третьего больного (26,3 %) циррозом печени С. У 11,3 % пациентов визуализировались увеличение поджелудочной железы, изменения ее эхогенности, фиброзные изменения, у части больных – кисты поджелудочной железы. Кисты поджелудочной железы опреде-

ны у больных с хронической HBV-инфекцией: при циррозе печени В – 7,14 %, при хроническом гепатите В – 1,65 %, при хроническом гепатите В+С – 1,03 %.

Сахарный диабет типа II диагностировали по лабораторным признакам. Он был легкого течения, компенсированным и не требовал назначения заместительной терапии инсулином.

Хронический панкреатит был выявлен у 12,4 % обследованных больных, причем при хроническом моно- и микствирусном гепатите В и С – в 14,9 %, при циррозе печени – в 13,6 % случаев, но наиболее часто – при циррозе печени С – у каждого третьего больного (26,3 %).

Гипергликемия диагностирована у 26,2 % больных, включенных в обследование, са-

харный диабет – лишь у 12,8 % пациентов. Уровень глюкозы в крови превышал 7,0 ммоль/л. Наибольшие показатели глюкозы зарегистрированы при хроническом гепатите В и циррозе печени С – в среднем $7,97 \pm 0,49$ и $7,33 \pm 1,17$ ммоль/л соответственно.

Сахарный диабет типа II диагностировали в 11,4 % случаев среди больных хроническим гепатитом В, С и В+С и более чем втрое (в 3,4 раза) чаще (в 38,8 % случаев) – среди больных циррозом печени, наиболее часто – циррозом печени В.

Частота встречаемости хронического панкреатита и сахарного диабета в различных этиологических группах хронического гепатита и цирроза печени представлена на рис. 1.

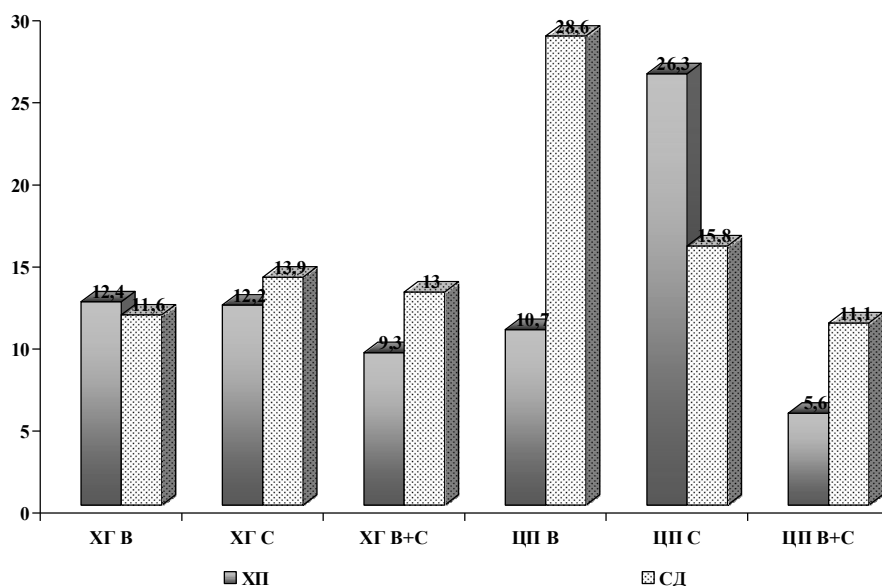


Рис. 1. Частота встречаемости хронического панкреатита и сахарного диабета при хроническом вирусном гепатите, %

Наличие системных проявлений (ОШ=5,81) и полиморбидности (ОШ=4,36) расценено как неблагоприятный прогностический фактор течения хронического вирусного гепатита и цирроза печени В, С и В+С.

Панкреатит чаще диагностирован при хроническом вирусном гепатите у мужчин и лиц более старшего возраста. Сахарный диабет также чаще сопутствовал хроническому гепатиту у лиц более старших возрастных групп. Чем выше регистрировались титры неструктурных белков NS₃, NS₄, NS₅ и выше

HBs Ab, тем ниже уровни панкреатических ферментов (ПФ) – амилазы и диастазы. Повышение ПФ определялось аутоиммунным компонентом со специфическими маркерами повреждения поджелудочной железы: АТ к островковому аппарату, АТ к инсулину, АТ к GAT.

Сопутствующие хроническому вирусному гепатиту хронический панкреатит и сахарный диабет типа II диагностированы на фоне обострения процесса в печени, протекающего с яркой желтухой, холестазом, вне-

печеночными проявлениями хронической HBV- и HCV-инфекции: васкулитом, нефритом, реактивным артритом.

Изучая взаимосвязи между параметрами при изучаемой коморбидности, выявили прямую корреляционную взаимосвязь преимущественно средней силы между активностью панкреатических ферментов и напряженностью титров маркеров HBV- и HCV-инфекции: HBsAg Ab IgG ($r=+0,43$; $p<0,001$), HBe Ag ($r=+0,23$; $p<0,01$), RNA HCV ($r=+0,38$; $p<0,001$); титрами аутоиммунных параметров – аутоиммунными маркерами ANA ($r=+0,43$; $p<0,001$), АТ к кардиолипину ($r=+0,70$; $p<0,001$), АТ к DNK ($r=+0,67$; $p<0,001$), LE-клетками ($r=+0,67$; $p<0,001$), ANA ($r=+0,67$; $p<0,001$).

Уровень гипергликемии при сахарном диабете, сопутствующем хроническому гепатиту В и циррозу печени В, прямо зависел от HBe Ab ($r=+0,41$; $p<0,001$), HBs Ag ($r=+0,70$; $p<0,001$), HBsAg Ab кл. Ig G ($r=+0,54$; $p<0,01$), DNA HBV ($r=+0,48$; $p<0,001$); при циррозе печени С – от HCV Ab core ($r=+0,50$; $p<0,01$), NS₃ ($r=+0,51$; $p<0,05$), NS₅ ($r=+0,51$; $p<0,05$), RNA HCV ($r=+0,48$; $p<0,001$).

Получены данные о коррелятивной взаимосвязи не только с маркерами вирусных гепатитов (HBsAg Ab, HBe Ag, детекцией RNA HCV) и маркерами аутоиммунитета (АТ к КЛ, ANA, АТ к DNK, LE-клетками), но и с параметрами воспалительных реакций (СРБ, СОЭ, РФ, уровнем средних молекул), факторами неспецифической защиты (активностью фагоцитоза, уровнями комплемента). У больных хроническими моно- и микствирусным гепатитом и циррозом печени В и С, протекающими с изучаемой полиморбидностью, были повышены титры антител к островковому аппарату поджелудочной железы, инсулину, GAD.

При хроническом гепатите В и циррозе печени В уровень гипергликемии с высокой степени коррелятивных взаимосвязей определялся HBsAg Ab кл. IgM. При хроническом гепатите С и циррозе печени С показатель гипергликемии регистрировался вне репликации HCV-инфекции: сахар крови был тем выше, чем ниже содержание HCV Ab

кл. IgM, HCV Ab core, NS₃, NS₄, NS₅, а при микствирусной этиологии (у больных хроническим гепатитом В+С и циррозом печени В+С) – NS₄.

Иммунологические нарушения выявлены лишь в условиях HCV-инфекции: гипергликемия коррелировала с титрами АТ к островковому аппарату, инсулину, GAD, что свидетельствует об иммунологических повреждениях.

Заключение. Патология поджелудочной железы (хронический панкреатит и сахарный диабет) чаще регистрируется при хронической HCV-инфекции – при хроническом гепатите и/или циррозе печени С – как в группах моно-, так и микст-инфекции. В генезе развития хронического панкреатита играли роль как структуры вирусов гепатита В и С, так и специфические и неспецифические аутоиммунные механизмы. Повреждение тканей поджелудочной железы наиболее вероятно обусловлено иммунологическими механизмами, что демонстрируется спектром антител к различным структурам органа. Однако даже при отсутствии убедительной доказательной базы (не получено доказательств присутствия HBV и/или HCV методами электронной микроскопии или иммуногистохимии в самой поджелудочной железе) нельзя исключить и внепеченочной репликации вирусов в тканях органа. И, наконец, при хроническом вирусном гепатите на всех стадиях его естественного течения, особенно при хроническом гепатите С, значительно чаще, чем в популяции, диагностируется желчно-каменная болезнь, что создает условия для формирования хронического обструктивного панкреатита.

Нарушения инкреторной функции поджелудочной железы у больных хроническим вирусным гепатитом определялись широким спектром маркеров HBV- и HCV-инфекции и аутоиммунными параметрами. Получена корреляция с маркерами HBV: HBeAb, HBsAg, HBsAg Ab кл. IgG; маркерами HCV: HCVAb, NS₃, NS₅; с репликативной стадией инфекции DNA HBV и RNA HCV, а также, при хронической HCV-инфекции, с аутоиммунными маркерами: АТ к островковому аппарату, АТ к инсулину, АТ к GAD, что сви-

детельствует об иммунологических повреждениях с формированием в последующем инсулинозависимого сахарного диабета.

Сахарный диабет ухудшает течение хронического гепатита С и В, способствуя его прогрессированию, особенно на стадии цирроза печени В и С, усугубляя их течение и исходы (OR 2,88).

Нарушения структуры и функции поджелудочной железы, приводящие к хроническому воспалительному процессу в ней, определяются маркерами вирусных гепатитов, в основном HCV, а также специфическими и неспецифическими аутоиммунными механизмами. В результате хронического воспалительного процесса в поджелудочной железе формируется транзиторная портальная гипертензия, определяющая клинику диспептических расстройств. Нередко у больных хроническим вирусным гепатитом регистрировалось сочетание хронического панкреатита и внепеченочных проявлений хронической вирусной, в основном HCV, инфекции: суставного синдрома, васкулита, нефрита. Возможны одни и те же механизмы повреждения печени, поджелудочной железы, почек и сосудов.

Гипергликемия и собственно сахарный диабет на фоне хронической HCV-инфекции являются, по-видимому, следствием аутоиммунного повреждения островкового аппарата поджелудочной железы аутоантителами. Сахарный диабет у больных хроническим вирусным гепатитом, особенно хроническим гепатитом С, формируется в рамках метаболических расстройств и внепеченочных проявлений, что сочетается с синдромами артериальной гипертензии, развитием нефрита.

Все данные получены нами до начала противовирусной терапии гепатита В и/или С. Учитывая побочные эффекты противовирусных препаратов, следует иметь в виду возможность развития и лекарственного или индуцированного интерфероном аутоиммунного процесса, в т.ч. и в поджелудочной железе, с формированием как панкреатита, так и сахарного диабета.

Нам не удалось получить доказательств внепеченочной репликации HCV в тканях поджелудочной железы, однако методом им-

муногистохимии маркер HCV-инфекции NS₃ диагностирован не только в тканях печени и почек — нечеткая иммуногистохимическая реакция получена в тканях селезенки, суставов и аорты.

Наличие системных проявлений (ОШ=5,81) и полиморбидности (ОШ=4,36) расценено в качестве неблагоприятных прогностических факторов течения хронического вирусного гепатита и цирроза печени В, С и В+С.

Таким образом, поражения поджелудочной железы при хроническом гепатите В и С многоплановы и неоднозначны. Полученные данные создают предпосылки для изучения всех патогенетических аспектов взаимоотношений хронического вирусного гепатита и заболеваний поджелудочной железы.

Выводы:

1. Хронический вирусный гепатит на всех стадиях течения в трети случаев (32,7 %) характеризуется системными проявлениями хронической HCV- и HBV-инфекции, а у подавляющего большинства больных (86,2 %) он протекает в полиморбидности с терапевтической патологией.

2. При хроническом вирусном гепатите, особенно гепатите С, с 99%-й вероятностью чаще диагностируются хронический холецистит, желчно-каменная болезнь, хронический панкреатит, сахарный диабет.

3. Хронический панкреатит при хроническом вирусном гепатите встречается в каждом десятом случае (12,4 %) и может быть обструктивным или аутоиммунным.

4. Сахарный диабет при хроническом вирусном гепатите диагностируется у каждого десятого больного (11,4 %) и наиболее вероятно обусловлен аутоиммунными поражениями эндокринной ткани поджелудочной железы.

1. *Алексеева А. С.* Клинико-морфологические проявления хронических гепатитов и циррозов печени различной этиологии во взаимосвязи с соматическими нарушениями и качеством жизни пациентов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2009. 42 с.

2. *Арямкина О. Л.* Внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита В и С // Вы-

ездной пленум НОГР «Новые горизонты гастроэнтерологии» : тез. Новосибирск ; М., 2004. С. 171–172.

3. *Арямкина О. Л.* Прогнозирование течения и исходов хронических гепатитов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ульяновск, 2006. 39 с.

4. *Арямкина О. Л.* Синтропии при хроническом вирусном гепатите // Выездной пленум НОГР «Новые горизонты гастроэнтерологии» : тез. Новосибирск ; М., 2004. С. 169–170.

5. *Бацков С. С., Гордиенко А. В.* Клинико-морфологические варианты поражения поджелудочной железы при вирусных гепатитах // Проблема инфекции в клинической медицине : материалы науч. конф. и VIII съезда Итало-Российского о-ва по инфекционным болезням. СПб., 2002. С. 39–40.

6. *Буеверов А. О.* Апоптоз гепатоцитов и лейкоцитов периферической крови при хронических гепатитах В и С : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 46 с.

7. Внепеченочные проявления хронической вирусной инфекции В и С / О. Л. Арямкина [и др.] // Российский медицинский журн. 2006. № 1. С. 6–8.

8. Внешнесекреторная функция поджелудочной железы у больных хроническим гепатитом и циррозом печени различной этиологии / С. С. Катаев [и др.] // Клиническая медицина. 1993. Т. 71, № 6. С. 37–42.

9. *Гусев Д. А.* Хронический гепатит С: течение, прогноз и лечение больных в военно-медицинских учреждениях : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2007. 50 с.

10. *Думбрава В. Т. А., Бузова Н. М.* Синдром цитолиза и холестаза при сахарном диабете // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2000. Т. X, № 5 (прил. 11). С. 79.

11. *Емелькина Л. А.* Комплексная эхография в оценке активности и прогнозировании течения хронических гепатитов : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2008. 24 с.

12. *Ермолаева М. Н., Чуб Е. И.* Наблюдение хронического гепатита «С» у мальчика 8 лет с осложненным течением сахарного диабета // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999. Т. IX, № 1. С. 10.

13. *Жуков Н. А., Трухан Д. И.* Вирус гепатита как один из этиологических факторов панкреатита // Новые направления в гепатологии : тез. докл. Фальк-симпозиума № 92. СПб., 1996. С. 142.

14. Клинические варианты сочетанных диффузных заболеваний печени и поджелудочной железы (гепатопанкреатический синдром) / Н. Б. Губергриц [и др.] // Новые направления в гепатологии : тез. докл. Фальк-симпозиума № 92. СПб., 1996. С. 103.

15. *Крылов А. А.* К проблеме сочетаемости заболеваний // Клиническая медицина. 2000. № 1. С. 56–58.

16. *Кулюшина Е. А.* Лучевая диагностика диффузных заболеваний печени : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. 47 с.

17. Маркеры HBV и HCV и антигены HLA-системы при инсулинозависимом сахарном диабете I типа / Ю. Б. Григорьев [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1997. Т. VII, № 5 (прил. 4). С. 142.

18. *Михайлошина Е. В.* Особенности течения хронического панкреатита у больных хроническим вирусным гепатитом С : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2005. 26 с.

19. Направленный транспорт лекарственных веществ в комплексном лечении больных билиарным панкреатитом в сочетании HCV-инфекцией / В. И. Мидленко [и др.] // Саратовский научно-медицинский журн. 2010. Т. 6, № 1. С. 81–84.

20. Направленный транспорт лекарственных препаратов в лечении больных билиарным панкреатитом в сочетании HCV-инфекцией / А. Л. Чарышкин [и др.] // Сибирский медицинский журн. 2010. № 3. С. 20–23.

21. Нарушения углеводного обмена при циррозах различной этиологии / М. В. Маевская [и др.] // Тез. докл. II Рос. науч.-практич. конф. «Гепатит В, С, D и G – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики». М., 1997. С. 132.

22. *Никитин В. Ю.* Иммунопатогенез и иммунологические критерии прогрессирования хронического вирусного гепатита С : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2007. 42 с.

23. *Никушкина И. Н.* Состояние портально-печеночного кровотока при хронических диффузных заболеваниях печени (межорганные и гемодинамические взаимоотношения) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. 45 с.

24. Оптимизация лечения больных билиарным панкреатитом в сочетании HCV-инфекцией / А. Л. Чарышкин [и др.] // Гастроэнтерология. 2010. Т. 11. С. 27–36. URL: www.medline.ru.

25. *Попова Л. Л.* Клинико-патогенетическое обоснование стратегии и тактики иммунотерапии при хроническом вирусном гепатите С : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2009. 45 с.

26. *Слободина О. Н.* Патоморфологические особенности желчнокаменной болезни у лиц с хроническим гепатитом : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ульяновск, 2008. 22 с.

27. Сочетание поражения печени, желчевыводящих путей, поджелудочной железы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / И. Н. Никушина [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1995. № 5. С. 47–51.

28. *Строкова О. А.* Состояние кишечного пищеварения у больных с хроническим панкреатитом : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ульяновск, 2009. 18 с.

29. *Супоник Г. В., Кочетков С. Г.* Особенности гастродуоденальной патологии у больных

хроническими диффузными заболеваниями печени // Вестник СамГУ – Естественная серия. 2007. № 2(52). С. 277–284.

30. Трухан Д. И. Аутоиммунный вариант течения хронического панкреатита // Рос. гастроэнтерологический журн. 1999. № 2. С. 10. URL: <http://medi.ru/doc/6790209.htm>.

31. Федеральная целевая программа «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями на 2007–2011 годы». URL: <http://www.cniki.ru/content.php?id=2.99>.

32. Хронический вирусный гепатит / под ред. В. В. Серова, З. Г. Апросиной. М. : Медицина, 2004. 384 с.

33. Цирятова С. Б., Какуба Э. А. Внепеченочные проявления HBV-инфекции в стадии цирроза печени // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2003. № 5. С. 37–39.

34. Чарышкин А. Л. Оптимизация хирургического лечения больных билиарным отечным

панкреатитом в сочетании с гепатитом С : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ульяновск, 2010. 23 с.

35. Частота выявления хронического панкреатита у больных с хроническим вирусным гепатитом С / О. В. Кокуева [и др.] // Тез. докл. III Рос. науч.-практич. конф. «Гепатит В, С, D и G – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики». М., 1999. С. 103.

36. Челнова И. П. Структурно-функциональное поражение миокарда у больных хроническим вирусным гепатитом в сочетании с хроническим описторхозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2008. 24 с.

37. Якупова Ф. М. Клинико-эпидемиологические, иммунологические особенности HBV-инфекции и влияние на них лечебно-профилактических мероприятий при формировании семейных очагов : автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2008. 20 с.

CHRONIC PANCREATITIS AND DIABETES MELLITUS IN CHRONIC HEPATITIS B AND C

O.L. Aryamkina, V.K. Achmedova, M.A. Blagovskaja, I.V. Vasilieva, M.S. Trifonova

Ulyanovsk State University

When compared to the general population of the region, patients with chronic hepatitis (CH) and cirrhosis of the liver (CL) B, C and B+C were 99 % more likely to be diagnosed with diabetes ($p<0,001$) and chronic pancreatitis ($p<0,001$) – in 12,8 and 12,4 % of the cases respectively. Chronic pancreatitis (CP) accompanied chronic viral hepatitis in 14,9 % and cirrhosis of the liver in 13,6 % of the cases. Chronic pancreatitis occurred in combination with CH B, CH C and CH B+C in 12,4, 12,2 and 9,3 % of the cases, in combination with CL B, CL C and CL B+C in 10,7, 26,3 and 5,6 % of the cases respectively. Diabetes occurred in patients with CH B, CH C and CH B+C in 11,6, 13,9 and 13,0 % of the cases, with CL B, CL C and CL B+C in 28,6, 15,8 and 11,1 % of the cases respectively. Diabetes was a prognostically unfavorable co-factor of chronic viral hepatitis and cirrhosis (OR 2,88). It has been found that damage to the pancreas, raised levels of pancreatic ferments and hyperglycemia in cases of chronic viral hepatitis are caused not only by HBV/HCV-infection but also by the autoimmune component, which activates specific markers of pancreatic damage – Ab for pancreatic islet apparatus, insulin, GAD.

Keywords: chronic pancreatitis hepatitis and cirrhosis of the liver B and C.

УДК 616.34-008.87:616-07:616.72-002.77:616-053.7

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СИНДРОМА ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА У БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Н.Н. Каладзе, О.А. Сизова, В.В. Кривой

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского,
г. Симферополь, Украина*

В работе представлены результаты исследования распространенности синдрома избыточного бактериального роста, диагностируемого лактулозным водородным дыхательным тестом, и его влияния на моторику желудочно-кишечного тракта при различных формах ювенильного ревматоидного артрита.

Ключевые слова: дети, ювенильный ревматоидный артрит, кишечник, избыточный бактериальный рост.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) занимает ведущее место среди ревматических заболеваний детского возраста. В силу вариабельности клинической картины, сложности использования общепринятых диагностических критериев ранняя диагностика ЮРА особенно трудна [3, 5, 7]. Его базисная терапия требует длительного применения, токсична и может вызывать различные осложнения, приводящие к инвалидизации [1, 9, 14]. Патология органов желудочно-кишечного тракта, по данным разных авторов, присутствует у 13–62 % больных, страдающих ЮРА, и занимает значительное место среди внесуставных проявлений этого заболевания [8–10]. Природа таких изменений органов пищеварения обусловлена не только проявлением системности ревматоидного воспаления, но и повреждающим действием нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов, их сочетанным взаимодействием [1, 3, 4, 15].

Нормальная микрофлора желудочно-кишечного тракта многофункциональна: она участвует в метаболических, защитных, антимутагенных и антиканцерогенных процессах. Но если метаболические и антиканцерогенные функции ложатся в основном на флору толстой кишки, то в реализации антитоксических, защитных и иммунных функций, поддержании колонизационной резистентности и микробного антагонизма по отношению

к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам участвует микрофлора всех биотопов, в т.ч. верхних отделов тонкой кишки [2, 9, 14, 15]. В настоящее время уделяется повышенное внимание проблемам влияния нарушений микробиоценоза в этом биотопе, сопровождающихся повышенным ростом условно-патогенной флоры и манифестирующихся синдромом избыточного бактериального роста (СИБР). Следует иметь в виду, что СИБР является не самостоятельной патологией, а лишь вторичным синдромом, сопутствующим многим патологическим состояниям. В основе его развития могут лежать разные причины, приводящие к контаминации тонкой кишки как оральной, так и толстокишечной флорой, в т.ч. длительный прием ингибиторов протонной помпы, хроническая патология желудка, печени, желчевыводящей системы, поджелудочной железы, хронические воспалительные заболевания кишечника. СИБР описан при аутоиммунных заболеваниях с поражением желудка, кишечника, суставов [7, 13]. Однако в литературе не освещены вопросы его распространенности и влияния на течение ЮРА.

«Золотым стандартом» диагностики СИБР является забор аспирата тонкокишечного содержимого с последующей оценкой обсемененности. Однако данная процедура весьма трудна из-за сложности забора кишечного содержимого, требующего введения

эндоскопа за связку Трейца, инвазивности, дополнительной нагрузки на врача-лаборанта [6, 12]. Поэтому в настоящее время для этой цели используется неинвазивная методика с определением динамики концентрации водорода (H_2) в выдыхаемом воздухе после углеводной нагрузки (глюкозой или лактозой) – водородный дыхательный тест (ВДТ). При наличии СИБР после приема реактива уровень H_2 в выдыхаемом воздухе повышается за счет образования микробных метаболитов в тонкой кишке. Учитывая специфический метаболизм лактулозы в толстой кишке, лактулозный ВДТ также можно использовать для определения скорости транзита по тонкой кишке [2]. Данная методика позволяет мониторировать результаты лечения различными препаратами, подавляющими рост избыточной флоры. Метод доступен, прост в исполнении, однако пока не имеет широкого распространения в Украине, в т.ч. у детей.

Цель исследования. Изучить распространенность СИБР по данным лактулозного ВДТ у пациентов с ЮРА в зависимости от формы заболевания, оценить его влияние на моторику желудочно-кишечного тракта.

Материалы и методы. В ходе исследования лактулозный ВДТ проведен 107 пациентам, распределенным по 3 группам. Первую (контрольную) группу составили условно здоровые дети (20 чел., средний возраст – $10,50 \pm 2,93$ года). Во 2 группу вошли 56 чел. с суставной формой ЮРА (средний возраст – $10,98 \pm 2,23$ года), а в 3 – 31 чел. с суставно-висцеральной формой ЮРА (средний воз-

раст – $9,58 \pm 2,08$ года). Группы были сопоставимы по полу ($p > 0,05$) и возрасту ($p > 0,05$). Во второй и третьей группах больные также были разделены на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия СИБР. При диагностике СИБР показатели ВДТ учитывались с 0 мин (базальная проба) по 60 мин включительно (время основного транзита реактива по тонкой кишке). Уровни H_2 на 90, 120, 150, 180 мин использовались для оценки скорости транзита по тонкому кишечнику.

В связи с непараметрическим распределением данных сопоставление результатов исследования проводилось с использованием медианы (Me) и верхнего (Q_v) и нижнего (Q_n) квантилей.

Результаты и обсуждение. В исследуемых группах и подгруппах уровень H_2 в выдыхаемом воздухе на 0 мин (базальная проба) не имел достоверных различий ($p > 0,05$) и составил: в 1 группе – 3,00 (2,00–4,00) ppm, во 2 группе без СИБР – 3,00 (2,00–5,00) ppm, во 2 группе с СИБР – 4,00 (2,00–6,00) ppm, в 3 группе без СИБР – 3,00 (3,00–4,00) ppm, в 3 группе с СИБР – 3,00 (2,00–4,00) ppm.

В контрольной группе уровни H_2 на 15, 30, 45 и 60 мин составляли 4,00 (3,00–5,50), 4,50 (2,50–5,50), 5,00 (2,00–6,50) и 8,00 (6,00–10,50) ppm соответственно. Ни у одного из пациентов уровень H_2 не превышал порогового значения 20 ppm (M_{max} 15 мин – 8,00, 30 мин – 9,00, 45 мин – 9,00, 60 мин – 17,00 ppm), что говорило об отсутствии СИБР (табл. 1).

Таблица 1

Уровень H_2 в контрольной группе (условно здоровые пациенты)

Стат. показатели	0 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	90 мин	120 мин	150 мин	180 мин
Me	3,00	4,00	4,50	5,00	8,00	29,50	31,00	29,00	27,50
Q_n	2,00	3,00	2,50	2,00	6,00	20,50	21,50	24,00	24,50
Q_v	4,00	5,50	5,50	6,50	10,50	40,50	37,00	36,00	36,00
M_{min}	1,00	2,00	1,00	1,00	2,00	15,00	17,00	19,00	17,00
M_{max}	7,00	8,00	9,00	9,00	17,00	53,00	48,00	47,00	53,00

Значимый прирост уровня H_2 в выдыхаемом воздухе отмечался начиная с 90 мин (90 мин – 29,50 (20,50–40,50), 120 мин – 31,00 (21,50–37,00), 150 мин – 29,00 (24,00–36,00), 180 мин – 27,50 (24,50–36,00) ppm, что говорило об отсутствии нарушений транзита по тонкому кишечнику среди условно здоровых детей. При этом на 90 мин повышение уровня H_2 отмечалось у 16 из 20 пациентов (80,00 %), а к 180 мин этот показатель составлял

100,00 %. Среди 56 пациентов второй группы с суставной формой ЮРА СИБР диагностирован у 10 пациентов (17,86 %). Среди больных второй группы без СИБР уровни H_2 в выдыхаемом воздухе на 15, 30, 45 и 60 мин составляли 3,00 (2,00–5,00), 5,00 (4,00–6,00), 4,00 (3,00–6,00) и 5,00 (4,00–7,00) ppm соответственно и не имели достоверных отличий в сравнении с первой группой ($p_{15}>0,05$, $p_{30}>0,05$, $p_{45}>0,05$, $p_{60}>0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Уровень H_2 в группе пациентов с суставной формой ЮРА без СИБР

Стат. показатели	0 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	90 мин	120 мин	150 мин	180 мин
Me	3,00	3,00	5,00	4,00	5,00	27,50	28,00	30,00	31,00
Q_H	2,00	2,00	4,00	3,00	4,00	25,00	26,00	26,00	28,00
Q_B	5,00	5,00	6,00	6,00	7,00	31,00	32,00	33,00	40,00
M_{min}	0,00	1,00	1,00	2,00	2,00	18,00	17,00	18,00	11,00
M_{max}	12,00	17,00	12,00	9,00	13,00	53,00	41,00	48,00	53,00

При оценке скорости пассажа по тонкой кишке значимый прирост уровня H_2 регистрировался начиная с 90 мин (90 мин – 27,50 (25,00–31,00), 120 мин – 28,00 (26,00–32,00), 150 мин – 30,00 (26,00–33,00), 180 мин – 31,00 (28,00–40,00) ppm). Достоверных отличий от группы условно здоровых детей не отмечалось (табл. 2).

Среди пациентов с СИБР при суставной форме ЮРА уровень H_2 на 15, 30, 45 и 60 мин составил 21,00 (20,00–22,00), 24,50 (22,00–27,00), 23,00 (21,00–26,00) и 20,50 (16,00–24,00) ppm соответственно, значимо превышая показатели контрольной и второй

группы без СИБР ($p_{15}<0,05$, $p_{30}<0,05$, $p_{45}<0,05$, $p_{60}<0,05$). Заметно превышение порогового значения 20 ppm у большинства пациентов. Сравнение скорости транзита по тонкой кишке с данными контрольной и второй групп без СИБР продемонстрировало значимо более низкие показатели у данных пациентов на 90 (10,00 (6,00–16,00) ppm, $p<0,05$) и 120 мин (10,50 (9,00–16,00) ppm, $p<0,05$), с достижением аналогичных уровней со 150 мин (28,5 (11,0–36,00) ppm, $p>0,05$), что говорило о незначительном снижении скорости пассажа по тонкому кишечнику (табл. 3).

Таблица 3

Уровень H_2 в группе пациентов с суставной формой ЮРА в комбинации с СИБР

Стат. показатели	0 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	90 мин	120 мин	150 мин	180 мин
Me	4,00	21,00	24,50	23,00	20,50	10,00	10,50	28,50	14,00
Q_H	2,00	20,00	22,00	21,00	16,00	6,00	9,00	11,00	11,00
Q_B	6,00	22,00	27,00	26,00	24,00	16,00	16,00	36,00	20,00
M_{min}	2,00	7,00	21,00	11,00	12,00	3,00	7,00	6,00	2,00
M_{max}	8,00	27,00	28,00	29,00	40,00	18,00	31,00	48,00	36,00

Среди пациентов с суставно-висцеральной формой ЮРА без СИБР уровни H_2 в выдыхаемом воздухе на 15, 30, 45 и 60 мин составляли 3,00 (2,00–7,00), 2,00 (2,00–8,00), 6,00 (3,00–6,00) и 5,00 (4,00–8,00) ppm соответственно. Отсутствие СИБР подтверждалось отсутствием достоверных отличий от аналогичных показателей контрольной группы и пациентов второй группы без СИБР ($p_{15}>0,05$, $p_{30}>0,05$, $p_{45}>0,05$, $p_{60}>0,05$).

Сравнение скорости транзита по тонкой кишке с данными пациентов контрольной, второй (с и без СИБР) и третьей (без СИБР) групп продемонстрировало значимо более низкие показатели у пациентов 3 группы с СИБР на 90 (3,00 (2,00–4,00) ppm, $p<0,05$), 120 (4,00 (2,00–4,00) ppm, $p<0,05$) и 150 мин (4,00 (2,00–6,00) ppm, $p>0,05$), что говорило о значительном снижении скорости пассажа по тонкому кишечнику (табл. 4).

Таблица 4

Уровень H_2 в группе пациентов с суставно-висцеральной формой ЮРА без СИБР

Стат. показатели	0 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	90 мин	120 мин	150 мин	180 мин
Me	3,00	3,00	2,00	6,00	5,00	3,00	4,00	4,00	17,00
Q_H	3,00	2,00	2,00	3,00	4,00	2,00	2,00	2,00	5,00
Q_B	4,00	7,00	8,00	6,00	8,00	4,00	4,00	6,00	20,00
M_{min}	1,00	0,00	2,00	3,00	4,00	1,00	2,00	2,00	2,00
M_{max}	4,00	10,00	9,00	8,00	11,00	11,00	13,00	17,00	21,00

У больных суставно-висцеральной формой ЮРА в присутствии СИБР уровни H_2 в выдыхаемом воздухе на 15, 30, 45 и 60 мин составляли 11,50 (7,00–16,00), 31,00 (26,00–36,00), 26,00 (12,00–45,00) и 31,00 (25,00–36,00) ppm соответственно. При этом уровни H_2 на 30 и 60 мин достоверно превышали аналогичные показатели среди больных суставной формой ЮРА с СИБР, что могло говорить о более выраженной степени бактериального обсеменения в данной группе.

Показатели скорости транзита по тонкой кишке в данной группе имели достоверно бо-

лее низкие значения уровней H_2 как в сравнении с контрольной и второй (с и без СИБР) группами на 90 (5,50 (3,00–9,00) ppm, $p<0,05$), 120 (5,50 (3,00–8,00) ppm, $p<0,05$), 150 (6,00 (4,00–8,00) ppm, $p<0,05$) и 180 мин (7,00 (4,00–12,00) ppm, $p<0,05$), так и в сравнении с третьей группой без СИБР на 180 мин (4,00 (2,00–6,00) ppm, $p<0,05$), что говорило о значительном снижении скорости пассажа по тонкому кишечнику (табл. 5).

Суммарные данные динамики уровней H_2 в исследуемых группах представлены на рис. 1.

Таблица 5

Уровень H_2 в группе с суставно-висцеральной формой ЮРА в комбинации с СИБР

Стат. показатели	0 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	90 мин	120 мин	150 мин	180 мин
Me	3,00	11,50	31,00	26,00	31,00	5,50	5,50	6,00	7,00
Q_H	2,00	7,00	26,00	12,00	25,00	3,00	3,00	4,00	4,00
Q_B	4,00	16,00	36,00	45,00	36,00	9,00	8,00	8,00	12,00
M_{min}	1,00	4,00	12,00	2,00	24,00	2,00	2,00	3,00	2,00
M_{max}	5,00	34,00	54,00	66,00	56,00	56,00	52,00	60,00	67,00

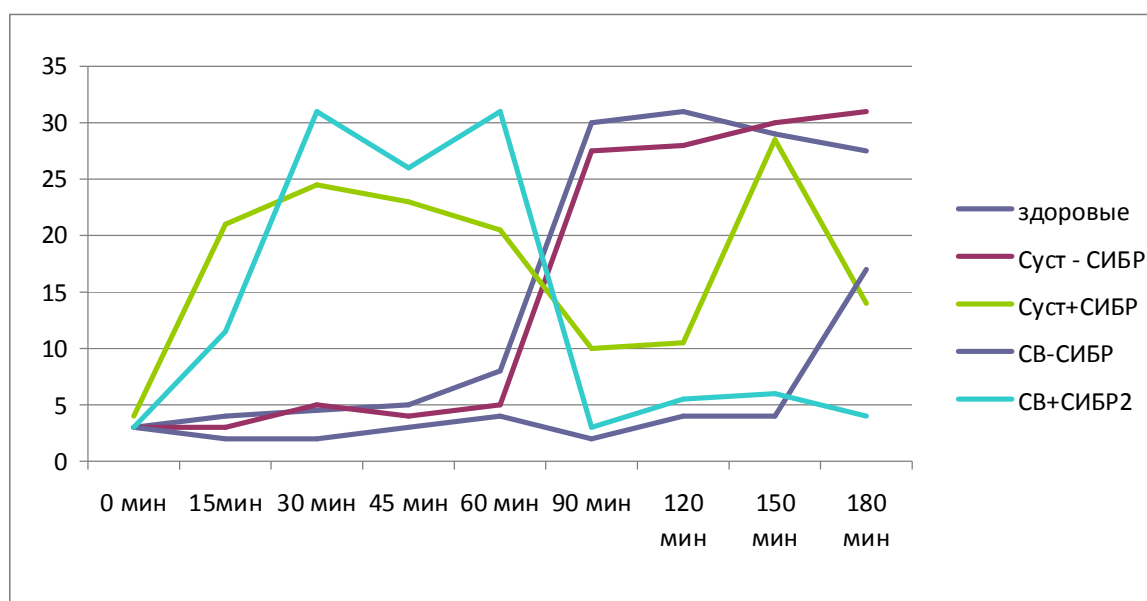


Рис. 1. Динамика уровней H₂ в исследуемых группах

Выводы:

1. В результате нашего исследования установлена клинически значимая распространенность СИБР у больных ЮРА, в особенности среди пациентов с суставно-висцеральной формой.

2. Определено, что сочетание данных патологий при суставно-висцеральной форме сопровождается статистически более значимым повышением уровня водорода в выдыхаемом воздухе на 60 мин, что косвенно может говорить о наиболее высокой степени бактериального обсеменения тонкого кишечника среди этих пациентов. Выявлено, что независимо от формы ЮРА отмечается снижение моторики желудочно-кишечного тракта, клиническая значимость которого обуславливается не только суставно-висцеральной формой ЮРА, но и присутствием СИБР.

1. Алексеева Е. И., Шахбазян И. Е. Маркеры неблагоприятного прогноза ревматоидного артрита у детей // Педиатрия. 1999. № 4. С. 9–14.

2. Возможности препаратов на основе микробных метаболитов для восстановления кишечной микробиоты / Е. А. Белоусова [и др.] // Консилиум. 2005. № 1. С. 9–13.

3. Клинико-иммунологическая характеристика различных форм ювенильного ревматоидного артрита / А. А. Гром [и др.] // Иммунология. 1990. № 5. С. 48–51.

4. Шахбазян И. Е., Алексеева Е. И. Протокол лечения ЮРА // Междунар. журн. мед. практ. 2000. № 4. С. 14–18.

5. Ansell B. M. Juvenile chronic arthritis: classification, differential diagnosis and prognosis // Schweiz. med. Wschr. 1991. Vol. 121, № 17. P. 595–597.

6. Approach to the patients with chronic gastrointestinal disorders / Ed. E. Corazzari. MESSAGGI, 2000.

7. Athreya B. N. Juvenile rheumatoid arthritis "Advances in Pediatrics". Philadelphia Seminar in Salzburg. July 27 – August 2. 1997. P. 951–957.

8. Immune activation in the small intestine in patients with rheumatoid arthritis / R. Nissinen [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. 2004. № 63. P. 1327–1330.

9. Intractable diarrhea associated with secondary amyloidosis in rheumatoid arthritis / Y. Okuda [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. 1997. № 56. P. 535–541.

10. Newkirk M. M., Zbar A., Baron M. Distinct bacterial colonization patterns of Escherichia coli subtypes associate with rheumatoid factor status in early inflammatory arthritis // Rheumatology. 2010. № 49. P. 1311–1316.

11. Orchard T. R., Wordsworth B. P., Jewell D. P. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history // Gut. 1998. № 42. P. 387–391.

12. Pap A. Abstracts from the 35th European Pancreatic Club Meeting // Pancreatology. 2003. Vol. 3. P. 240.

13. Price A. B. Pathology of drug-associated gastrointestinal disease // Br. J. Clin. Pharmacol. 2003. № 56. P. 477–482.

14. *Rainsford K. D.* An analysis of the gastrointestinal side-effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs, with particular reference to comparative studies in man and laboratory species // *Rheumatology international*. 1982. № 2. P. 1–10.

15. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with rheumatoid arthritis / A. E. Henriksson [et al.] // *Annals of Rheumatic Diseases*. 1993. № 52. P. 503–510.

THE PREVALENCE OF BACTERIAL OVERGROWTH SYNDROME IN PATIENTS WITH JRA

N.N. Kaladze, O.A. Sizova, V.V. Kryvoy

Crimea State Medical University named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Ukraine

The results of a study of prevalence bacterial overgrowth syndrome, diagnosed laktulozis hydrogen breathing test, and his influence on the motility of the gastrointestinal tract in various forms of juvenile rheumatoid arthritis.

Keywords: children, arthritis, bowel, bacterial overgrowth.

ПЕДИАТРИЯ

УДК 616.831-009.1-053.2/6+616-009.12+616-003

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ФОРМИРОВАНИЯ ДОЛГОСРОЧНОЙ ПРОГРАММЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ДЦП

С.В. Власенко¹, Г.М. Кушнир²

¹Евпаторийский центральный детский клинический санаторий Министерства обороны Украины,
г. Евпатория, Украина,

²Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского,
г. Симферополь, Украина

Проведено ультразвуковое исследование мышц у 196 пациентов с детским церебральным параличом. Выявлены явления дегенерации мышц. Полученные результаты позволили распределить всех пациентов с данной патологией на три группы по критерию тяжести явлений дегенерации мышц. В зависимости от степени сохранности мышечной системы были установлены клинические и реабилитационные группы и разработана долгосрочная стратегия восстановительного лечения.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, детский церебральный паралич, реабилитация, хирургическое лечение, токсин ботулизма.

Введение. Детский церебральный паралич (ДЦП) по своей распространенности занимает лидирующее положение среди неврологических инвалидизирующих заболеваний детского возраста. В Украине зарегистрировано 17 847 детей, больных ДЦП, в возрасте от 0 до 18 лет. Спастические формы ДЦП преобладают и составляют в среднем не менее 80 % от всех форм заболевания. К реабилитации данной категории пациентов привлекаются значительные материальные и человеческие ресурсы, так как возможности достижения полной социальной адаптации в виде овладения профессиональными навыками, навыками самообслуживания значительны. Все существующие концепции и подходы являются комплексными: с привлечением врачей, педагогов, физиотерапевтов, логопедов и других специалистов. Лечение проходит в специализированных центрах, отделениях реабилитации [2, 6, 9].

В настоящее время внимание исследователей обращено к выработке оптимальных

алгоритмов терапевтического воздействия с достижением максимального положительного функционального эффекта. Немаловажным является экономическая составляющая проводимого лечения. При этом возможности рутинного клиничко-неврологического обследования больных детей являются ограниченными. Они позволяют сформировать общее представление о двигательном статусе ребенка, оценить динамику его развития на фоне проводимых реабилитационных мероприятий. Инструментальные методы диагностики ограничиваются проведением рентгенографии костно-суставного аппарата, электромиографии как наиболее доступных и широко распространенных методов. На основании результатов обследования формулируются клинические заключения и принимаются решения о проведении того или иного метода лечения. Однако вышеперечисленные подходы к диагностике двигательных нарушений не позволяют выбрать вид терапии, необходимый больному в данный конкретный мо-

мент, с прогнозируемой эффективностью предстоящего лечения. Патологическое ограничение движения в сегменте конечности может быть связано с патологической спастичностью мышцы или с сухожильно-мышечной контрактурой. И если снижение спастичности возможно сугубо консервативными методами, то контрактура предусматривает включение в процесс реабилитации нейро-ортопедических методик (этапного гипсования, операций).

Результативность двигательной реабилитации оценивается по достижению функционального эффекта в виде формирования движения. Снижение спастичности или устранение контрактуры в сегменте конечности являются лишь фоном, на котором происходит весь реабилитационный процесс.

До сих пор не разработаны методы лечения мышечной спастичности, позволяющие полностью избавить человека от этого страдания. Выбор использования каждого из них сложен и должен учитывать его безвредность для ребенка, длительность положительного эффекта, возможность сочетания в комплексной терапии, отсутствие привыкания. В случае терапии мышечной спастичности необходимо оценивать также и возможность предотвращения развития сухожильно-мышечных контрактур и деформаций конечностей, мышечного перерождения [2, 5, 6, 8, 9]. Раннее применение хирургического лечения в терапии двигательных нарушений приводит к ситуации, когда происходит рецидивирование контрактур. Возникает необходимость повторного вмешательства, что сопровождается дополнительными страданиями ребенка, расходами родителей. Сугубо консервативная реабилитационная тактика также не является решением проблемы двигательной реабилитации, так как сформированная контрактура может быть единственным препятствием к самостоятельному передвижению ребенка.

Исследования мышечной системы, проводимые с помощью гистологических, электромиографических методов, доказали, что у больных ДЦП возможны разнообразные изменения, в т.ч. и соединительнотканное перерождение мышц. Однако до настоящего времени нет данных о том, насколько часто

встречаются эти изменения, об их выраженности в каждом конкретном случае. Кроме того, в течение последних десятилетий появились новые методы как диагностики (УЗИ), так и лечения (ботулинотерапия) [1, 3, 4, 6–12]. Поэтому актуальным до настоящего времени является выбор метода лечения, необходимого ребенку в данный момент его развития, основанный на всеобъемлющей оценке его двигательного аппарата.

Цель исследования. Изучение структуры спастичных мышц у больных ДЦП с помощью ультразвукового метода диагностики, определение реабилитационных групп с выработкой программы реабилитационных мероприятий для каждой на основе результатов комплексного клинического, ультразвукового методов исследований.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 196 больных ДЦП (форма – спастическая диплегия), проходивших курс санаторно-курортного лечения в условиях санатория. Средний возраст детей составил $8,90 \pm 6,33$ года. Всем пациентам проводилось клинико-неврологическое обследование. Степень выраженности пареза оценивалась по пятибалльной шкале. Ограничение объема движений в суставах разделялось на пять степеней (первая – ограничение объема пассивных движений (0 %), вторая – ограничение объема движений от 1 до 25 %, третья – ограничение объема движений от 26 до 50 %, четвертая – ограничение объема движений от 51 до 75 %, пятая – ограничение объема движений от 76 до 100 %). Степень спастичности мышц оценивалась по шкале Эшуорта [4].

Всем больным проводилось ультразвуковое исследование икроножной мышцы голени в отделении функциональной диагностики санатория, кабинете ультразвуковой диагностики. Аппаратное обеспечение: УЗС SSD-1700 (Aloka, Япония). Для оценки состояния скелетных мышц использовали линейные датчики с частотой 5–7,5 МГц. Пациент находился в горизонтальном положении, лежа на животе, в состоянии расслабления. Датчик располагался параллельно и перпендикулярно мышце, в проксимальном ее отделе. Исследование проводилось симметрично на

обеих конечностях. Угол сканирования – 90°. Положение датчика соотносилось с видимыми или пальпируемыми постоянными координатами. Описание сонограммы включало визуальную оценку структуры мышцы (исчерченность, гомогенность), локализацию и тип изменений (воспалительные изменения, оссификаты, генерализованные или локальные, гомогенные, симметричные или асимметричные), наличие фасцикуляций. Проводился дополнительный компьютерный анализ отдельных стандартных сегментов полученных ультразвуковых изображений с целью количественной характеристики сохранности мышечной структуры. Автоматически высчитывались следующие индексы: толщина фасциального футляра (ТФФ), соединительнотканый индекс (СИ), степень сохранности характерной исчерченности (ССХИ). На основании полученных данных формулировалось заключение, характеризующее степень перерождения конкретной мышцы [1, 3, 4, 11, 12].

Результаты и обсуждение. Анализ исходных показателей в исследуемой группе показал достаточно однородную клиническую картину заболевания. Так, степень спастичности по группам составляла более трех баллов ($3,88 \pm 0,33$), что характеризовалось как значительное увеличение мышечного тонуса, все пассивные движения в сегментах конечностей были затруднены. Степень пареза мышц находилась в диапазоне от 2 до 3 баллов ($2,55 \pm 0,49$), что в целом характеризовалось как глубокий парез, т.е. возможность ребенка совершать незначительные самостоятельные движения небольшой амплитуды. Полученные клинические данные в це-

лом могут характеризовать состояние мышечной системы как достаточно тяжелое, что нашло свое отражение в формулировке диагноза. Однако выбор того или иного метода лечения на основании только лишь клинического обследования был бы неполноценным, так как невозможно прогнозировать эффективность применения того или иного вида терапии.

Всем больным, находившимся в санатории, было проведено УЗ-исследование мышц. Согласно полученным данным у больных ДЦП выявлены различные структурные изменения в спастичных мышцах, что позволило разделить всех пациентов на группы по степени мышечного перерождения. В первой группе все мышцы имели примерно одинаковую эхоструктуру; на гипоехогенном фоне выделялись тонкие эхогенные полосы, расположенные в каждой мышце в определенном направлении, но обычно параллельные ее длинной оси и лучше видимые на продольных срезах, что характеризовалось как сохранность типичной поперечной исчерченности. Данные сонограмм в третьей группе больных характеризовались значительными изменениями структуры исследуемых мышц. Мышечная ткань была однородной с равномерным уплотнением и значительным увеличением уровня эхогенности. Отсутствовал характерный рисунок исчерченности, что свидетельствовало о деструктурированности ткани. Мышцы у больных второй группы характеризовались сочетанием признаков соединительнотканного перерождения и участков со структурной сохранностью ткани. Результаты компьютерного анализа сонограмм представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты ультразвукового исследования мышц у больных ДЦП ($M \pm m$)

Группы больных	Ультразвуковые индексы		
	ТФФ	СИ	ССХИ
Первая группа (n=63)	$9,53 \pm 0,28^{*■}$	$3,21 \pm 0,11^{*■}$	$449,83 \pm 25,70^{*■}$
Вторая группа (n=14)	$14,17 \pm 0,61^{\Delta}$	$1,97 \pm 0,13^{\Delta}$	$688,63 \pm 10,20^{\Delta}$
Третья группа (n=19)	$11,59 \pm 0,12$	$2,78 \pm 0,06$	$495,39 \pm 5,43$

Примечание. Достоверность отличий между показателями первой и второй групп: * – $p < 0,01$; между показателями второй и третьей групп: Δ – $p < 0,01$; между показателями первой и третьей групп: $■$ – $p < 0,01$.

Таким образом, УЗ-исследование мышц может достоверно характеризовать явления перерождения ткани. Учитывая значительные экономические и другие приведенные выше преимущества данного метода в сравнении с электромиографическими, гистологическими способами диагностики, данное исследование может использоваться в повседневной медицинской практике с диагностической целью. Не вызывает сомнения, что выработка тактики реабилитационных мероприятий у больных с патологией ЦНС зависит от потенциальных возможностей структур, осуществляющих необходимое движение. Использование ультразвукового исследования может значительно упростить диагностический процесс и выработку тактики реабилитационных мероприятий.

На основании полученных результатов все больные были распределены по реабилитационным группам. Отсутствие патологических изменений в мышцах и выраженных контрактур (4–5 степени) у ребенка является показанием к проведению сугубо консервативных методов лечения. Наличие соединительнотканного перерождения мышцы при сохранности ее поперечнополосатой исчерченности и отсутствии контрактур 4–5 степени, ограничений движений также является показанием к проведению консервативных методов реабилитации. Однако снижение спастичности ботулотоксином в данном случае не целесообразно. Акценты в реабилитации необходимо расставить в сторону активизации метаболически-трофических процессов в мышце. Выраженные контрактуры являются показанием к хирургическому лечению, направленному на их устранение. В последующем тактика терапии должна быть аналогичной, т.е. направленной на активизацию процессов регенерации. Грубая степень перерождения и отсутствие характерной исчерченности характеризуют низкий реабилитационный потенциал восстановления движений. Необходимо обеспечение ребенка ортопедическими изделиями, позволяющими передвигаться (при достаточном уровне интеллектуального развития) или обеспечение полноценного постороннего ухода. Хирургическое лечение в данной группе должно прово-

диться по социальным показаниям для обеспечения полноценного ухода за ребенком (удлинение мышц группы аддукторов для увеличения объема отведения бедер с целью выполнения гигиенических мероприятий).

Таким образом, объективизация с помощью ультразвукового метода состояния мышечной ткани у больных ДЦП позволяет значительно расширить лечебно-диагностические возможности врачей, занимающихся проблемами реабилитации, оптимизировать всю систему реабилитационных мероприятий с точки зрения их воздействия на периферический нервно-мышечный аппарат, сформировать патогенетически обоснованную систему воздействий на длительных период жизни больного. Полученные с помощью УЗ-исследования данные о структуре мышечной ткани могут дать определенный экономический эффект: применение дорогостоящих препаратов на основе токсина ботулизма в ситуации грубых структурных изменений является нецелесообразным.

Выводы:

1. Рутинное клиническое обследование больных ДЦП не позволяет достоверно оценить возможные структурные изменения в мышцах и сформировать подходы к реабилитации.

2. На основании УЗИ мышц у больных ДЦП изучены их структурные особенности. Это позволило распределить всех пациентов на три основные группы: с минимальными патологическими изменениями, изменениями средней выраженности и грубыми признаками перерождения – и определить показания к дифференцированному лечению двигательных расстройств.

3. Учитывая, что УЗИ является доступным методом с относительно низкой стоимостью при достаточно высокой информативности, чувствительности и специфичности, он может быть активно использован в повседневной медицинской практике с диагностической целью.

4. Решение о проведении того или иного вида лечения, помимо стандартного обследования, должно быть дополнено методиками, характеризующими сохранность мышечной структуры.

1. Бакарев М. А., Непомнящих Л. М. Типовые структурные реакции скелетных мышц: метаболические повреждения и регенерация // Физиология мышечной деятельности : тез. докл. Междунар. конф. М., 2000. С. 21–23.

2. Добрянська М. Сучасна психоневрологічна допомога дітям: погляд на проблему // *Neuropews*. 2010. № 5/2. С. 4–7.

3. Зубарев А. Р., Неменова Н. А. Ультразвуковое исследование опорно-двигательного аппарата у взрослых и детей. М. : ВИДАР, 2006. 134 с.

4. Куценко Я. Б., Вовченко А. Я. Миосонграфия – объективный метод оценки состояния мышечной системы // Сб. праць «Соціальна педіатрія і реабілітологія». Київ, 2007. С. 235–241.

5. Михайленко В. Е. Нейротоксинотерапия в комплексном восстановительном лечении детей со спастическим церебральным параличом // *Новости медицины и фармации в Украине*. 2006. № 20–22 (202–204). С. 7–8.

6. Моїсєнко Р. А., Терещенко А. В. Окремі показники діяльності дитячої неврологічної служби // Приложение к журналу «НЕЙРО NEWS»: Материалы Международного и IX Украинского конгресса детских неврологов «Диагностика, ле-

чение, реабилитация и профилактика заболеваний нервной системы у детей». Киев, 2009. С. 61.

7. Ненько А. М., Дерябин А. В., Баикова И. А. Анатомо-рентгенологическое и нейро-физиологическое обоснование превентивного санаторно-хирургического лечения детского церебрального паралича // *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2011. № 1. С. 32–36.

8. Парфенов В. А. Спастичность // Применение ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике : руководство для врачей / под ред. О. Р. Орловой, Н. Н. Яхно. М. : Каталог, 2001. С. 108–123.

9. Семенова К. А. Восстановительное лечение больных с резидуальной стадией детского церебрального паралича. М. : Антидор, 1999. 375 с.

10. *Anderson's Pathology* / edited John M. Kissane international edition. Toronto. 1990. Vol. 2.

11. Bradley M., O'Donnell P. Atlas of musculoskeletal ultrasound anatomy // Cambridge University Press. 2002. 260 p.

12. Muscle ultrasound in children: normal values and application to neuromuscular disorders / N. M. Maurits [et al.] // *Ultrasound in medicine and biology*. 2004. Vol. 30. P. 1017–1027.

CLINICAL DIAGNOSTIC CRITERIONS FOR THE FORMATION OF LONG-TERM REHABILITATION OF MOTOR FUNCTION IN PATIENTS WITH CEREBRAL PALISY

S.V. Vlasenko¹, G.M. Kushnir²

¹The Central children sanatorium of the Ministry of Defence, Evpatoria, Ukraine,

²Crimean State medical university named by S.I. Georgievsky, Simferopol, Ukraine

Held ultrasound muscle in 196 patients with infantile cerebral palsy. Identified the phenomenon of muscle degeneration. The results obtained allowed to distribute all patients with this pathology divided into three groups according to the severity of the phenomena of degeneration of the muscles. Depending on the degree of preservation of muscle system were established clinical and rehabilitation groups, and a long-term strategy for recovery.

Keywords: ultrasonography, cerebral palsy, rehabilitation, surgery, botulinum toxin.

ХИРУРГИЯ

УДК 616-089:616-08

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАРАПРОКТИТОМ

А.Л. Чарышкин, А.А. Солдатов, И.Н. Дементьев

Ульяновский государственный университет

Исследовано 102 больных с хроническим рецидивирующим парапроктитом в период с 2000 по 2012 гг. Средний возраст больных мужчин составил $29,1 \pm 6,2$ года, женщин – $24,5 \pm 12,2$ года. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от способа хирургического лечения экстрасфинктерных ректальных свищей. Между группами не было выявлено значимых различий по полу, возрасту, характеру сопутствующей патологии. Результаты исследования показали, что применение разработанного способа закрытия внутреннего отверстия свища при сложных формах парапроктита позволило улучшить результаты лечения, снизить ранние послеоперационные осложнения, рецидив заболевания.

Ключевые слова: хронический парапроктит, экстрасфинктерные ректальные свищи.

Введение. Больные хроническим парапроктитом составляют 0,5–4 % от общего числа стационарных хирургических больных и 30–35 % от количества пациентов с заболеваниями прямой кишки [1, 2].

Вопросы лечения экстрасфинктерных свищей прямой кишки до настоящего времени остаются актуальными [3, 4, 9]. Это обусловлено высоким риском развития рецидива свища, который составляет от 4,7 до 33 %, а также анальной инконтиненции, отмечаемой в 5–83 % случаев после предпринятых оперативных вмешательств [5, 6, 10].

Ликвидация внутреннего свищевого отверстия является наиболее ответственным этапом операции, так как от этого в большей степени зависят непосредственные и функциональные результаты лечения [6, 9].

Разработка и внедрение оптимальных методов хирургического лечения рецидивных, сложных экстрасфинктерных свищей прямой кишки является актуальной задачей.

Цель исследования. Улучшение результатов хирургического лечения больных хроническим рецидивирующим парапрокти-

том с экстрасфинктерными ректальными свищами.

Материалы и методы. Работа выполнена в соответствии с основными направлениями программы научных исследований ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» на кафедре факультетской хирургии.

В исследование включены 102 больных с диагнозом хронического рецидивирующего парапроктита, оперированных по поводу экстрасфинктерных ректальных свищей в период с 2000 по 2012 гг.

Для решения поставленных задач были использованы клиничко-лабораторные, рентгенологический, эндоскопический методы, УЗИ.

В лабораторных исследованиях определяли общий анализ крови; лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) определяли по формуле В.К. Островского.

Сфинктерометрия выполнялась по методике А.М. Аминева. Клиническую оценку функционального состояния замыкательного аппарата прямой кишки проводили по Ю.В. Дульцеву и К.Н. Саламову.

Лечение было двухэтапным: вначале производили вскрытие и дренирование параректального абсцесса, затем, после стихания острых воспалительных процессов, проводили радикальную операцию.

Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от способа хирургического лечения экстрасфинктерных ректальных свищей при рецидивирующем парапроктите. Между группами не было выявлено значимых различий по полу, возрасту, характеру сопутствующей патологии.

1 группа – 60 пациентов, оперированных традиционным методом оперативного лечения: применяли модификации операции А.Н. Рыжиха с трубчатым выделением свища, при этом свищевой ход препарирован со стороны промежности в виде тяжа до стенки прямой кишки, после выделения, иссечения свища и ликвидации внутреннего отверстия (иссечения содержащей отверстие крипты) с пластикой внутреннего отверстия участком слизистой оболочки всем больным подшивали по периметру П-образный лоскут слизистой.

2 группа – 36 пациентов, оперированных предложенным способом закрытия внутрен-

него отверстия свища при сложных формах парапроктита (патент РФ на изобретение № 2472457) [8]. Способ осуществляли следующим образом.

На первом этапе хирургического лечения проводили вскрытие, дренирование, санацию гнойного очага и послеоперационную терапию. После стихания воспалительного процесса в верхнем наружном квадранте ягодичной области 1 (рис. 1) после обработки операционного поля антисептиком трижды и под местным обезболиванием производили вертикальный разрез 2 кожи длиной 3,0 см. В подкожножировом слое тупо формировали ложе 3 размером 3,0×3,0 см. В ложе 3 помещали полипропиленовую сетку 4 размером 2,5×2,5 см на 25–30 сут до начала второго этапа хирургического лечения. Рану дренировали резиновым выпускником, швы накладывали на кожу. На втором этапе хирургического лечения, через 25–30 сут после помещения полипропиленовой сетки в ложе 3, послеоперационный рубец в верхнем наружном квадранте ягодичной области 1 иссекали, проращенную соединительной тканью полипропиленовую сетку 4 острым путем извлекали из ложа 3. На рану накладывали швы.

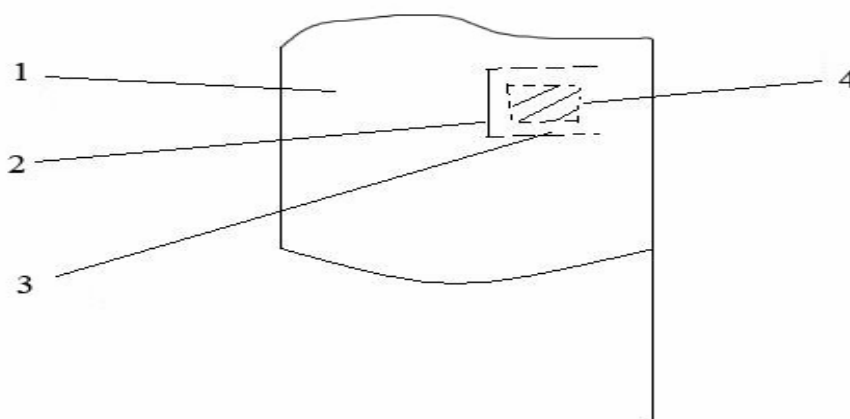


Рис. 1. Предварительное помещение полипропиленовой сетки в верхнем наружном квадранте ягодичной области на 25–30 сут до начала второго этапа хирургического лечения:

- 1 – ягодичная область;
2 – вертикальный разрез кожи в верхнем наружном квадранте ягодичной области 1;
3 – ложе; 4 – полипропиленовая сетка

Проращенную соединительной тканью полипропиленовую сетку 4 на время дальнейшего проведения хирургического лечения помещали в раствор с антибактериальным

препаратом. Затем внутреннее отверстие 5 свища (рис. 2) или крипту иссекали до мышечного слоя двумя полуовальными разрезами 6, отступя от его края 0,5 см.

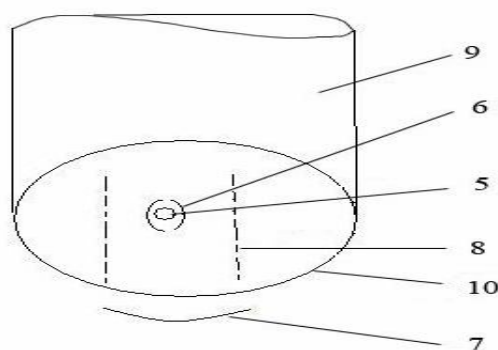


Рис. 2. Иссечения внутреннего отверстия свища прямой кишки до мышечного слоя (слизистую оболочку анального канала отсепаровывают в виде тоннеля со стороны перианальной кожи из дугообразного разреза):

5 – внутреннее отверстие свища прямой кишки со стороны слизистой оболочки; 6 – полуовальные разрезы; 7 – дугообразный разрез на коже перианальной области; 8 – подслизистый тоннель; 9 – прямая кишка; 10 – анус

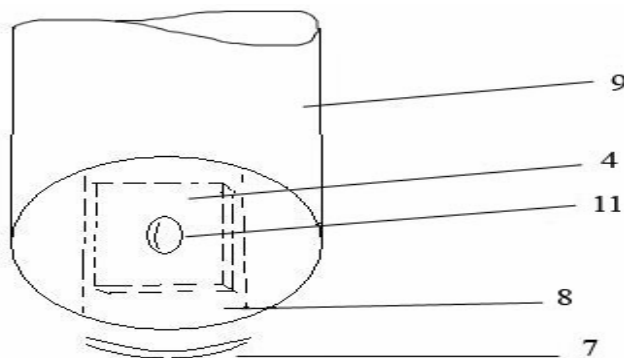


Рис. 3. Размещение в подслизистый тоннель 8 без дополнительной фиксации подготовленной проращенной соединительной тканью полипропиленовой сетки 4 (11 – иссечено внутреннее отверстие 5 свища прямой кишки 9 до мышечного слоя)

В проекции внутреннего отверстия 5 свища на перианальной коже производили дугообразный разрез 7 (рис. 3) длиной 2–3 см до границы мышечного и подслизистого слоев анального канала. С помощью шпателя тупо отсепаровывали слизистую анального канала в виде тоннеля 8 проксимальнее дефекта слизистой до 12 мм на ширину до 2,5 см или немного шире.

Внутреннее отверстие в мышечном слое выскабливали острой ложечкой или иссекали, после чего ушивали биodeградируемым шовным материалом. Через подслизистый тоннель 8 вводили проращенную соединительной тканью полипропиленовую сетку 4 и укладывали на шов мышечного слоя. Дефект слизистой оболочки над проращенной соединительной тканью полипропиленовой сеткой 4 восстанавливали путем сшивания неизменных краев или перемещали одним из известных способов. Швы накладывали на ду-

гообразный разрез кожи перианальной области, кожную рану ушивали до резинового выпускника.

3 группа – 6 пациентов, оперированных по способу В.П. Лыско и соавт. [7]: пластика внутреннего отверстия свища при сложных формах парапроктита, включающая иссечение внутреннего отверстия или криптэктомия, выскабливание острой ложечкой и ушивание внутреннего отверстия в мышечном слое прямой кишки биodeградируемым шовным материалом, укрытие его пластиной из полимерного материала.

По заключению этического комитета ИМЭиФК УлГУ от 7.12.2010 проведение клинических исследований по применению разработанного способа хирургического лечения внутреннего отверстия свища при сложных формах парапроктита, предполагаемая эффективность и безопасность научно обоснованы.

Все больные давали информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство.

Статистическая обработка результатов производилась с помощью пакета программ Statistica 6. При сравнении полученных параметров нами использовался t-критерий Стьюдента для независимых парных выборок и

χ^2 -тест. Статистически значимыми признавались различия с уровнем доверительной вероятности не менее 95 % с учетом поправки Бонферрони для множественных сравнений.

Результаты и обсуждение. Возрастно-половая структура исследуемых больных представлена в табл. 1.

Таблица 1

Возрастно-половая структура исследуемых больных

Возраст, лет	Мужчины		Женщины	
	Число больных	%	Число больных	%
до 20	9	11	7	35
20–29	22	26,8	8	40
30–39	26	31,7	2	10
40–49	11	13,4	-	-
50–59	8	9,8	2	10
60 и старше	6	7,3	1	5
Всего	82	100	20	100

Анализируя эти данные, видим, что среди пациентов статистически достоверно ($p < 0,05$) преобладают мужчины (80,4 %), женщины составляют 19,6 %. Эта особенность заболевания отмечена в большинстве исследований, посвященных хроническому рецидивирующему парапроктиту.

Следует отметить, что как среди мужчин, так и среди женщин заболевание преимущественно встречается в трудоспособном возрасте от 20 до 40 лет (средний возраст больных мужчин – 29,1±6,2 года, женщин – 24,5±12,2 года).

Все включенные в исследование перенесли в прошлом острый парапроктит, который заканчивался либо самопроизвольным вскрытием абсцесса (4,3 %), либо экстренной операцией (95,7 %).

Из-за отторжения полимерного материала у 6 пациентов в 3 группе больных данная группа исключена из дальнейшего исследования.

Продолжительность послеоперационного болевого синдрома оценена по продолжи-

тельности потребности больных во введении анальгетических препаратов и составила 6,5±2,1 сут в первой группе и 4,1±1,4 сут во второй группе

Частота осложнений в группах пациентов распределилась следующим образом: 31,7 % (19 больных) – в первой, 11,1 % (4 больных) – во второй. Различие этих показателей статистически достоверно ($p < 0,05$).

Структура ранних послеоперационных осложнений представлена в табл. 2.

При рассмотрении этих данных видно, что максимальное число ранних послеоперационных осложнений наблюдается в первой группе, а минимальное количество – во второй группе больных. В первой группе с высокой частотой (26,7 %) возникали нагноения ран и серомы, кровотечения (3,4 %), расхождение краев раны (1,7 %). Во второй группе ввиду особенности способа операции возникали кровотечения (5,5 %), расхождение краев раны (2,8 %), нагноение раны (2,8 %).

Таблица 2

Структура ранних послеоперационных осложнений

Показатель	Первая группа, n=60	Вторая группа, n=36
Частота осложнений (общая), %	31,7	11,1*
Нагноение раны и серомы, %	26,7	2,8*
Расхождение краев раны, %	1,7	2,8
Кровотечение, %	3,4	5,5

Примечание. * – межгрупповые различия достоверны ($p < 0,05$).

Проведенный анализ ЛИИ у исследуемых больных показал, что в первой группе больных (табл. 3) ЛИИ на 2 сут составил $7,9 \pm 0,3$, а во второй группе – $5,7 \pm 0,2$, что достоверно меньше, чем в группе сопостав-

ления ($p < 0,05$); на 6 сут ЛИИ во второй группе был ниже, чем в первой, и на 10 сут в обеих группах данный показатель был в пределах нормы.

Таблица 3

Динамика ЛИИ в послеоперационном периоде

Группы больных, n=92	ЛИИ после операции		
	2 сут	6 сут	10 сут
1 группа, n=60	$7,9 \pm 0,3$	$6,2 \pm 0,3^*$	$2,2 \pm 0,2^*$
2 группа, n=36	$5,7 \pm 0,2^{\bullet 1}$	$4,1 \pm 0,1^{\bullet 1}$	$2,1 \pm 0,2^*$

Примечание. * – различия с исходным фоном достоверны ($p < 0,05$), • – межгрупповые различия достоверны ($p < 0,05$). Номер группы сравнения указан после значка.

Средние сроки госпитализации при проведении радикальной операции в первой группе – $15,4 \pm 3,2$ сут, а во второй – $12,3 \pm 2,1$ сут, что в среднем на 3 сут меньше, чем в первой группе ($p < 0,05$).

Анализ данных о типах заживления ран среди исследуемых групп больных показал, что в первой группе у всех пациентов рана заживала вторичным натяжением на всем протяжении.

Во второй группе у подавляющего большинства пациентов (94,5 %) рана зажила первичным натяжением и лишь у 2 пациентов (5,5 %) – вторичным.

Таким образом, из полученных данных видно, что лучшие результаты наблюдаются во второй группе больных, где заживление раны у большинства больных проходило по типу первичного заживления раны, что способствует сокращению сроков заживления.

В первой группе средний срок временной нетрудоспособности составил $33,4 \pm 9,1$ сут, во второй – $16,1 \pm 8,7$ сут ($p < 0,05$).

Средние сроки временной нетрудоспособности коррелируют со сроками полного заживления ран. Во второй группе они меньше в 2 раза, что в очередной раз свидетельствует о преимуществе предложенного способа операции.

Для клинической оценки отдаленных результатов оперативного лечения в сроки до 3 лет нами использованы критерии А.М. Кузьмина, включающие отсутствие и возникновение рецидивов, наличие признаков недостаточности анального сфинктера. Хорошие результаты наблюдали у 27 (45 %) больных 1 группы, у 35 (97,2 %) больных 2 группы при отсутствии рецидива и недостаточности анального сфинктера, удовлетворительные – у 21 (35 %) в 1 группе, 1 (2,8 %) во 2 группе

при недостаточности анального сфинктера с отсутствием рецидива. Неудовлетворительные результаты выявлены только в 1 группе у 12 (20 %) больных вследствие рецидива свища в сроки до 3 лет.

При сравнении качества жизни больных

через 6 мес. и 1 год после лечения по опроснику SF-36 показатели больных в 1 группе оказались по всем векторам статистически достоверно хуже, чем во 2 группе (табл. 4, 5). Качество жизни больных 2 группы в течение года не ухудшалось.

Таблица 4

Оценка качества жизни с помощью опросника SF-36 у больных в 2 группах исследования через 6 мес. после проведенного лечения (баллы)

Показатели	1 группа	2 группа
Физическая активность	73,2±1,2	85,3±0,3*
Общее состояние здоровья	58,2±1,4	78,1±1,1*
Жизненная активность	53,8±1,1	74,1±0,7*
Психическое здоровье	64,3±1,3	74,2±1,1*

Примечание. * – межгрупповые различия достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 5

Оценка качества жизни с помощью опросника SF-36 у больных в 2 группах исследования через 1 год после проведенного лечения (баллы)

Показатели	1 группа	2 группа
Физическая активность	72,1±1,2	85,4±0,3*
Общее состояние здоровья	57,2±1,4	78,2±1,1*
Жизненная активность	52,5±1,1	74,1±0,7*
Психическое здоровье	63,3±1,3	74,2±1,1*

Примечание. * – межгрупповые различия достоверны ($p < 0,05$).

Отдаленные результаты (через 6 мес. и 1 год) проведенного хирургического лечения у пациентов 2 группы показывают стабильность восстановленных клинических показателей, т.е. сохранность тех же улучшенных значений, что наблюдались через 1 мес., 6 мес. после выполненной операции.

Таким образом, улучшение результатов лечения у больных с хроническим рецидивирующим парапроктитом, оперированных по поводу экстрасфинктерных ректальных свищей с помощью предложенного способа, связано с полным закрытием внутреннего отверстия свища, малой травматичностью операции, что позволяет уменьшить число рецидивов заболевания, обеспечить профилактику

послеоперационной недостаточности анального сфинктера.

Выводы:

1. Предложенный способ закрытия внутреннего отверстия свища при сложных формах парапроктита позволяет радикально ликвидировать внутреннее свищевое отверстие с сохранением функции анального жома.

2. Разработанный способ оперативного лечения сложных форм экстрасфинктерных ректальных свищей у больных с хроническим рецидивирующим парапроктитом способствует снижению ранних послеоперационных осложнений на 20,6 %, уменьшению сроков госпитализации в среднем на 3 сут ($p < 0,05$),

по сравнению с традиционным хирургическим лечением.

3. Применение способа оперативного лечения сложных форм экстрасфинктерных ректальных свищей у больных с хроническим рецидивирующим парапроктитом позволяет снизить риск рецидива заболевания, уменьшить развитие недостаточности анального сфинктера I степени на 47 % в сравнении с традиционным хирургическим лечением.

1. Алиев М. М. О. Оптимизация лечения больных острым и хроническим парапроктитом : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь, 2008. 23 с.

2. Ан В. К., Ривкин В. Л. Неотложная проктология. М. : Медпрактика, 2003. 140 с.

3. Болквадзе Э. Э. Сложные формы острого парапроктита (клиника, диагностика, лечение) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 38 с.

4. Воробьев Г. И., Камаева Д. К., Коплатадзе А. М. Результаты лечения больных острым парапроктитом // *Анналы хирургии*. 2001. № 1. С. 54–58.

5. Кусьминова С. В., Ачкасов Е. Е. Влияние способа хирургического лечения у больных с по-

слеоперационными стриктурами анального канала на качество жизни в отдаленном послеоперационном периоде // *Московский хирургический журн.* 2010. № 6 (16). С. 4–8.

6. Кусьминова С. В., Ачкасов Е. Е. Лечение послеоперационных стриктур анального канала // Приложение к научно-теоретическому журналу «Вестник Санкт-петербургского университета». Сер. 11. Медицина. СПб., 2010. С. 369.

7. Способ пластики внутреннего отверстия при сложных формах парапроктита : патент № 2125841 / В. П. Лыско [и др.] ; заявка № 95115817/14 ; приоритет от 12.09.1995 ; зарег. 10.02.1999.

8. Способ хирургического лечения внутреннего отверстия свища при сложных формах парапроктита : патент № 2472457 / А. Л. Чарышкин, А. А. Солдатов ; по заявке № 2011153668 ; приоритет от 27.12.2011 ; зарег. 20.01.2013 ; бюллетень № 2.

9. Чарышкин А. Л., Солдатов А. А., Дементьев И. Н. Результаты хирургического лечения больных острым парапроктитом // *Ульяновский медико-биологический журн.* 2011. № 4. С. 49–53.

10. Чарышкин А. Л., Солдатов А. А., Дементьев И. Н. Хирургическое лечение больных хроническим парапроктитом // *Медицинская наука и образование Урала*. 2012. № 3. С. 42–44.

COMPARATIVE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS CHRONIC PARAPROCTITIS

A.L. Charyshkin, A.A. Soldatov, I.N. Dementyev

Ulyanovsk State University

102 patients with the diagnosis chronic recurring paraproctitis during the period from 2000 to 2012 are investigated. Average age of patients at men of $29,1 \pm 6,2$ years, at women of $24,5 \pm 12,2$ years. Patients were divided into 3 groups depending on a way of surgical treatment of extrasphincter rectal fistulas. Between groups it wasn't revealed significant distinctions on a sex, age, character of accompanying pathology. Application of the developed way of closing of an internal opening of fistula at difficult forms paraproctitis, allowed to improve results of treatment, to reduce early postoperative complications, disease recurrence.

Keywords: chronic paraproctitis, extrasphincter rectal fistulas.

ОНКОЛОГИЯ

УДК 616-006.66+611.69

МЕТОД ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ В ДИАГНОСТИКЕ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В КОСТНОМ МОЗГЕ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ*

В.В. Родионов^{1,2}, О.А. Богомолова^{1,2}, В.В. Кометова²¹Ульяновский государственный университет,²Областной клинический онкологический диспансер, г. Ульяновск

В исследование включено 38 больных раком молочной железы (РМЖ) I-IV стадий. При цитологическом исследовании костного мозга метастазы в костный мозг были выявлены лишь у 1 (2,6 %) пациентки. При гистологическом исследовании у 2 (5,2 %) пациенток были обнаружены метастазы в костный мозг, подтвержденные иммуноцитологически. Применение метода проточной цитометрии с использованием моноклональных антител к ЕрСАМ (CD326) позволило существенно повысить частоту обнаружения микрометастазов и диссеминированных опухолевых клеток. Если считать положительной реакцию при наличии одной метастатической клетки среди 1 млн миелокариоцитов, то число таких пациенток составило 8 (21,0 %) из 38. Иммунологическое исследование костного мозга у больных РМЖ может быть рекомендовано к внедрению в клиническую практику, особенно у пациенток с ранними стадиями, для оценки распространенности опухолевого процесса и оптимизации тактики лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, диссеминированные опухолевые клетки в костном мозге, проточная цитометрия.

Введение. В структуре онкологической заболеваемости женского населения России рак молочной железы (РМЖ) устойчиво занимает первое ранговое место, составляя 20,4 % [5]. Средняя продолжительность жизни больных диссеминированным РМЖ не превышает 24 мес. По данным В. Fisher, около 35 % больных РМЖ во время выявления первичной опухоли имеют клинически определяемые метастазы, кроме того, еще 30–35 % больных имеют микрометастазы, которые в дальнейшем клинически манифестируют [7]. В итоге результаты лечения больных РМЖ остаются неудовлетворительными (прирост грубого показателя смертности за последние 10 лет составил 7,56 %) [5].

Диагностика гематогенного распространения эпителиальных опухолей на ранних стадиях – одна из основных проблем онкологии. Морфологически единичные разрозненные опухолевые клетки не определяются – требуется применение высокочувствительных иммунологических методов. К ним в настоящее время относятся иммуноцитологические (иммуноцитохимический, проточная цитометрия) и молекулярно-биологические (RT-PCR) методы. Иммунологические методы исследования костного мозга значительно различаются по своей чувствительности и специфичности, технической сложности и стоимости. Для того чтобы контролировать эффективность воздействия лекарственных средств на микрометастазы, нужно, в первую очередь, стандартизировать методы количественной оценки единичных диссеминированных опухолевых клеток. Речь идет об

* Работа поддержана государственным заданием Минобрнауки России. Шифр государственного задания 4.1219.201.

иммунологическом стадировании рака [4]. В клинической практике пока не найдено рутинных методов обнаружения микрометастазов. Методы исследования костного мозга нуждаются в дальнейшем развитии. Однако уже накапливаются данные о том, что количественное определение и характеристика диссеминированных опухолевых клеток позволяют получать важную прогностическую информацию и проводить мониторинг эффективности терапии. По мере того как методы исследования станут стандартизированными, с приемлемой чувствительностью и специфичностью, будет сделан очередной шаг к индивидуализации антиметастатической терапии [1].

В связи с тем что диссеминированные опухолевые клетки присутствуют в костном мозге в малых количествах, для увеличения чувствительности иммунологических методов исследования были разработаны методы обогащения популяции клеток-мишеней. Техника обогащения включает большую панель технологий, в основе которых лежат различные свойства диссеминированных опухолевых клеток, отличающие их от нормальных гематопоетических клеток. Стандартной процедурой считается метод градиентной сепарации Ficoll. Кроме того, большинство современных технологий основано на экспрессии молекулы адгезии эпителиальных клеток (EpCAM). Применение, в частности, метода иммуномагнитного обогащения клеток и проточной цитометрии позволяет оценивать до 50 млн миелокариоцитов у одного больного. Для сравнения: иммуноцитологически на цитоцентрифужных препаратах можно оценить обычно 1–2 млн миелокариоцитов [1].

Ранее нами было проведено исследование, в котором изучался костный мозг у 50 больных РМЖ с помощью цитологического, гистологического и иммуноцитохимического методов. Из общего числа больных, включенных в исследование, микрометастазы в костный мозг были обнаружены у 19 (38 %) пациенток. Комбинация различных методов диагностики существенно не повысила вероятность выявления опухолевых клеток в костном мозге. Наиболее информативными в плане определения оккультных метастазов в

костный мозг были иммуноцитохимический (63,2 %) и гистологический (57,9 %) методы. Таким образом, чтобы максимально повысить вероятность диагностики метастазов в костный мозг, целесообразно одновременно пользоваться обоими методами. Это становится весьма актуальным для правильного стадирования опухолевого процесса и составления дальнейшего плана лечения [3].

Цель исследования. Установить степень гематогенной диссеминации у больных РМЖ на основании обнаружения диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге методом проточной цитометрии с применением моноклональных антител к эпителиальным антигенам.

Материалы и методы. В работе использованы результаты клинического, морфологического, иммуноцитологического обследования 38 больных РМЖ, находящихся на лечении в ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» с ноября 2011 г. по настоящее время. На проведение данного исследования было получено разрешение этической комиссии ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет». Исследования проводились с соблюдением законодательства РФ, этических норм и принципов Декларации Хельсинки (1964) со всеми последующими дополнениями и изменениями, регламентирующими научные исследования на биоматериалах, полученных от людей, а также в соответствии с Международным руководством для биомедицинских исследований с вовлечением человека (International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects) Совета международных организаций медицинских наук (CIOMS). Все первичные данные пациенток были обезличены в соответствии с требованиями п. 3 ст. 6 действующего федерального закона РФ № 152-ФЗ «О персональных данных».

В исследуемую группу вошли женщины в возрасте от 33 до 74 лет. Средний возраст составил 56 ± 10 лет. На момент постановки первичного диагноза пациентки распределились по стадиям следующим образом: I стадия была диагностирована у 3 (7,9 %) больных, IА – у 11 (29,0 %), IВ – у 3 (7,9 %), IА –

у 7 (18,4 %), ПВ – у 3 (7,9 %), ПС – у 6 (15,8 %) и IV – у 5 (13,1 %) пациенток. Наиболее частым гистологическим вариантом был инфильтративный смешанный рак (42,9 %). Отмечена достаточно высокая частота инфильтративного протокового рака (28,6 %). Реже встречались инфильтративный дольковый рак (21,4 %) и другие формы рака (медулярный, папиллярный, тубулярный) (7,1 %). Больным было проведено стандартное клиническое обследование. Исследование костного мозга до начала лечения выполнялось как стандартными цитологическим и гистологическим методами, так и методом проточной цитометрии с применением МКА к цитокератинам EpCAM (CD326). Материал для цитологического исследования и проточной цитометрии получали с помощью стерильной пункции. Объем костномозгового пунктата не превышал 0,5 мл, так как при большем объеме возможно разбавление образца периферической кровью. Проточная цитометрия проводилась на базе лаборатории иммунологии гемопоэза ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН (руководитель – д.м.н., проф. Н.Н. Тупицын). Исследование проводилось в координатах CD45/CD326. Предварительно было проведено иммуномагнитное обогащение клеток, связывающих антитела CD326

(EpCAM). Это позволило оценивать до 50 млн миелокариоцитов у одного больного. Подсчет клеток миелограммы и их анализ производился в клинической лаборатории. Для гистологического исследования выполнялась трепанбиопсия задне-верхней ости подвздошной кости с двух сторон.

Результаты и обсуждение. При стандартном цитологическом исследовании метастазы в костный мозг были выявлены у 1 (2,6 %) из 38 больных. Это пациентка, у которой IV клиническая стадия была установлена до обнаружения метастатических клеток в костном мозге (T4N3cM1, метастазы в печень, плевру). При гистологическом исследовании трепанобиоптатов подвздошной кости у данной больной было выявлено двухстороннее поражение костного мозга (рис. 1, 2). В другом случае исходная стадия заболевания была расценена как ПС (T4N3aM0), после гистологического обнаружения метастазов в костный мозг было проведено рестадирование – стадия изменена на IV. При дополнительной остеосцинтиграфии у этой пациентки были выявлены множественные остеопластические метастазы в кости, не подтвержденные рентгенологически. У обеих пациенток метастазы в костный мозг подтверждены иммуноцитологическим методом.

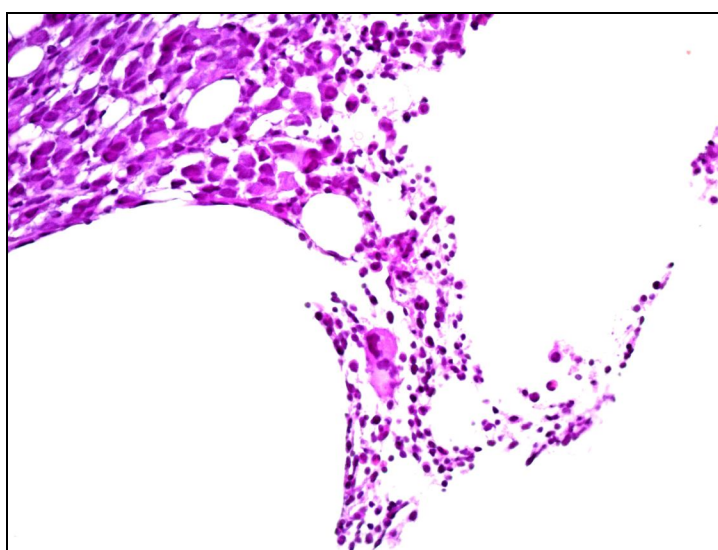


Рис. 1. Микрофото места инвазии клеточного костного мозга подвздошной кости слева опухолевыми клетками инфильтрирующего рака молочной железы у больной М., 53 лет. Окраска гематоксилином и эозином; ув. ×400

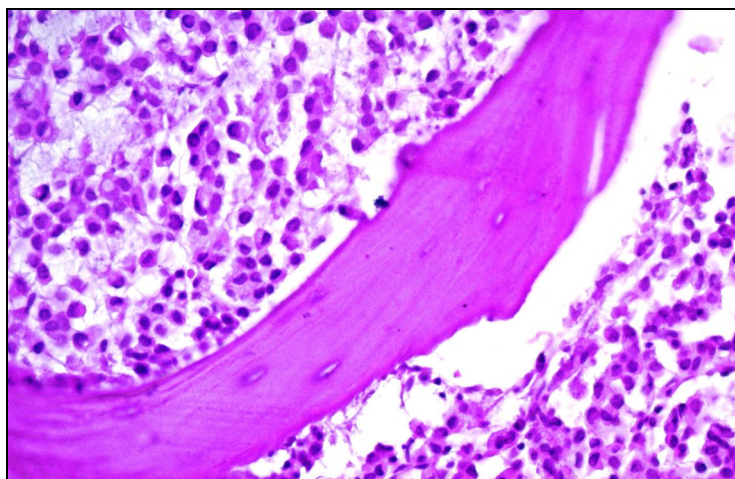


Рис. 2. Микрофото метастаза инфильтрирующего рака молочной железы в костный мозг подвздошной кости справа с тотальным его замещением у больной М., 53 лет. Окраска гематоксилином и эозином; ув. $\times 400$

Кроме того, у 8 из 38 больных в трепано-биоптатах были обнаружены единичные плазматические клетки или микроочаговое их скопление, что является косвенным признаком поражения костного мозга. При проточной цитометрии у 2 из этих 8 пациентов были обнаружены микрометастазы.

Единичные эпителиальные (опухолевые) клетки в образцах костного мозга были выявлены у 35 (92,1 %) из 38 пациенток с помощью проточной цитометрии с применением моноклональных антител ЕрСАМ (CD326). Важно то, что количество опухолевых клеток, определяемых иммуноцитологически, было очень низким и в 77,1 % случаев составило менее 1 клетки на 1 млн миелокариоцитов. Лишь у 8 (22,9 %) из 35 больных было выявлено от 1 до 10 (в одном случае – 44) эпителиальных клеток на 1 млн миелокариоцитов. У 1 из 8 пациенток была диагностирована I стадия заболевания, у трех пациенток – IIА стадия. У остальных четырех пациенток была установлена IV стадия РМЖ (T4N3cM1), при этом у двух из них было выявлено метастатическое поражение костного мозга в трепанобиоптатах.

Если считать положительной реакцию при наличии одной метастатической клетки среди 1 млн мононуклеарных клеток (МНК) костного мозга (сумма количества лимфоцитов, моноцитов и плазматических клеток), то число таких пациенток составило 31 (88,6 %) из 35. При этом только у 4 (11,4 %) из

35 больных число клеток было не менее 10. У трех больных было выявлено наибольшее число клеток на 1 млн МНК – 32, 35 и 330 соответственно.

Четкий кластер опухолевых клеток – микрометастаз – при проведении проточной цитометрии был диагностирован у 4 (10,5 %) из 38 пациенток. При этом в 3 случаях из 4 число клеток в образцах костного мозга было очень низким и составило менее одной клетки на 1 млн миелокариоцитов (рис. 3).

Таким образом, метод проточной цитометрии позволил диагностировать микрометастазы у 11 (28,9 %) из 38 больных.

Полагая, что обнаружение одной изолированной опухолевой клетки может быть диагностически незначимым, ряд исследователей попытались количественно определить «критическую» опухолевую нагрузку, превышение которой достоверно было бы связано с ростом частоты рецидива заболевания. Было показано, что количество рецидивов рака молочной железы резко возрастает при обнаружении в костном мозге 10 или 15 изолированных опухолевых клеток [6]. В нашем исследовании не была прослежена общая и безрецидивная выживаемость в связи с небольшим сроком исследования. Однако одна больная с IV стадией РМЖ, у которой были подтверждены микрометастазы в костный мозг, погибла от прогрессирования заболевания во время проведения ей второго курса химиотерапии.

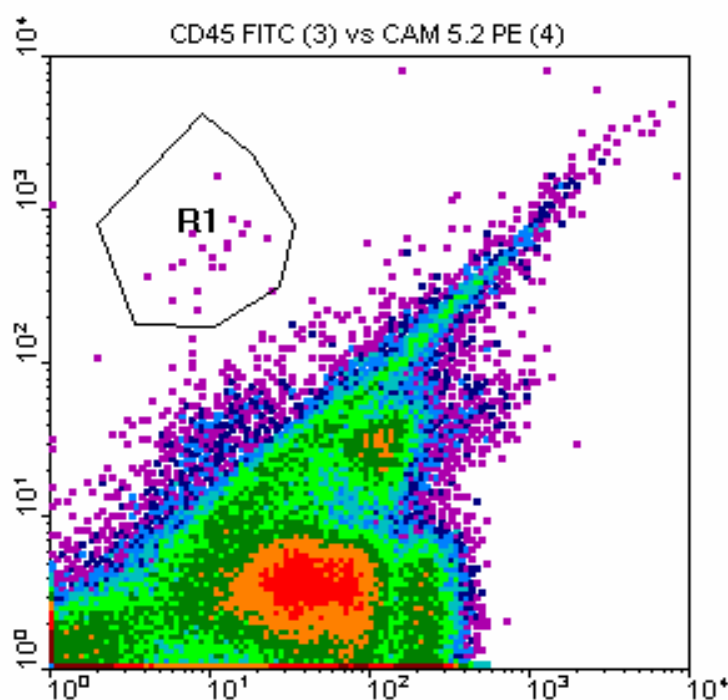


Рис. 3. Цитограмма больной раком молочной железы Б., 74 лет, IV стадия, с микрометастазом в костном мозге, выявленным методом проточной цитометрии.

Область R1 – это кластер из 20 CD45-негативных клеток (ось абсцисс), положительных в реакции с антителами к молекуле адгезии эпителиальных клеток EpCAM (CD326) (ось ординат)

В работе [2] было сделано предположение, что к наиболее ранним проявлениям реакции костного мозга на присутствие отдельных опухолевых клеток можно отнести следующие изменения кроветворения по данным миелограмм: гипоклеточность костного мозга, скопления плазматических клеток, наличие крупных клеток с гиперхромным ядром и множественными нуклеолами, повышение лейко-эритробластического отношения, повышенные средние значения количества моноцитов и лимфоцитов.

В исследуемой нами группе пациенток были обнаружены следующие изменения в миелограммах: снижение клеточности костного мозга (в 28,9 % случаев), повышение, а также снижение лейко-эритробластического соотношения (в 21,0 и 18,4 % случаев соответственно), повышенные значения количества моноцитов (в 44,7 %), лимфоцитов (в 39,5 %) и плазматиков (в 15,8 %). У 5 (13,1 %) пациенток из 38 были обнаружены единичные недифференцированные клетки неясного происхождения, возможно, негемопозитической

природы. У 2 из этих 5 больных были выявлены микрометастазы в костном мозге. Поскольку все эти изменения кроветворения с различной частотой имелись у пациенток и с микрометастазами, и без них, мы пока не можем утверждать об ассоциации этих признаков с присутствием отдельных опухолевых клеток в костном мозге.

Заключение. Возможность выявления единичных опухолевых клеток в костном мозге вследствие большей чувствительности является главным преимуществом метода проточной цитометрии в диагностике диссеминированных опухолевых клеток рака молочной железы в костном мозге по сравнению с морфологическими методами исследования (11 (28,9 %) и 2 (5,2 %) случая выявления из 38 соответственно). Следовательно, метод проточной цитометрии позволяет более точно судить о степени гематогенной диссеминации РМЖ в костный мозг, чем стандартные морфологические методы. В то же время обнаружение малого количества опухолевых клеток данным иммуноцитоло-

гическим методом сложно трактовать в тех случаях, где они не формируют четкого кластера. При наличии такого кластера микрометастазы могут быть констатированы даже при наличии менее 1 опухолевой клетки на 1 млн миелокариоцитов. Пока остается неясным диагностически значимое пороговое значение количества единичных опухолевых клеток в костном мозге у больных РМЖ. Нет четких данных о том, какова «критическая» опухолевая нагрузка костного мозга, превышение которой было бы связано с ростом частоты рецидива заболевания. На основании анализа миелограмм пока не удалось выявить косвенные признаки присутствия опухолевых клеток рака молочной железы. Работа в данном направлении будет продолжена.

Представленные нами данные демонстрируют необходимость внедрения в клиническую практику иммунологического исследования костного мозга, особенно на ранних стадиях рака молочной железы, для оценки распространенности опухолевого процесса. Методы исследования костного мозга нуждаются в дальнейшем развитии, а оценка значимости обнаружения диссеминированных опухолевых клеток и микрометастазов в костном мозге возможна после анализа результатов общей и безрецидивной выживаемости у данных больных.

Авторы заявляют об отсутствии каких бы то ни было конфликтов интересов с кем бы то

ни было в отношении идеи, планирования, выполнения и опубликования результатов настоящего исследования и их последующего использования в коммерческих или иных целях.

1. Аликс-Панабиер К., Пантел К. Выявление и характеристика диссеминированных раковых клеток при солидных эпителиальных опухолях // Иммунология гемопоэза. М., 2012. Т. 10, № 1. С. 78–93.
2. Иммуноцитологическая диагностика микрометастазов рака молочной железы в костный мозг / О. В. Крохина [и др.] // Иммунология гемопоэза. М., 2007. Т. 4, № 2. С. 116–131.
3. Родионов В. В. Петров С. В. Проблемы костномозгового метастазирования у больных раком молочной железы // Иммунология гемопоэза. М., 2007. Т. 4, № 2. С. 38–54.
4. Тупицын Н. Н. Гематогенно диссеминированный операбельный рак ранних стадий – одна из главных проблем в онкологии. Иммунологическое стадирование опухолей // Иммунология гемопоэза. М., 2007. Т. 4, № 2. С. 6–13.
5. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). М. : ФГБУ «МНИОИ им. П.А.Герцена» Минздрава России, 2013. 289 с.
6. Calaluce R., Miedema B., Yesus Y. Micro-metastasis in colorectal carcinoma: A review // J. of Surgical Oncology. 1998. Vol. 67. Iss. 3. P. 194–202.
7. Neoplasms of the breast / B. Fisher [et al.] // Cancer medicine. 1993. P. 1706–1774.

FLOW CYTOMETRY METHOD IN DIAGNOSTICS OF DISSEMINATED TUMOR CELLS IN BONE MARROW IN BREAST CANCER PATIENTS

V.V. Rodionov^{1,2}, O.A. Bogomolova^{1,2}, V.V. Kometova²

¹Ulyanovsk State University,
²Regional Clinical Cancer Center, Ulyanovsk

Cytological, histological as well as immunocytological – by means of flow cytometry method, using monoclonal antibodies EpCAM (CD326) – bone marrow study was done in 38 patients with breast cancer. Standard cytological examination revealed bone marrow involvement in 1 case (2,6 %). Histological examination revealed bone marrow involvement in 2 of 38 cases (5,2 %). Flow cytometry method confirmed bone marrow involvement in both cases and significantly increased the rate of micrometastases and disseminated tumor cells detection. If to consider positive result in case when one or more single cells with panepithelial markers were found in 1 mln. of myelokaryocytes, the number of such patients were 8 (21,0 %) of 38. Immunological study of bone marrow can be recommended to introduction in clinical practice, especially in early stages of breast cancer patients for optimization of treatment.

Keywords: breast cancer, disseminated tumor cells in bone marrow, flow cytometry.

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНА

УДК 571.27:616-006.6(618.11)

ОПУХОЛЕВОАССОЦИИРОВАННАЯ ИММУНОПАТОЛОГИЯ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ*

Т.П. Генинг, И.И. Антонеева, Т.В. Абакумова,
О.С. Воронова, Д.Р. Долгова, С.О. Генинг

Ульяновский государственный университет

У больных раком яичников на III–IV стадиях заболевания оценивали субпопуляционный состав, спонтанный и индуцированный апоптоз лимфоцитов, фагоцитарную активность, цитотоксичность и рецепторный статус нейтрофилов периферической крови, уровень провоспалительных цитокинов. Установлено существенное изменение иммунного статуса у больных раком яичников на III–IV стадиях заболевания. При возрастании общего количества нейтрофилов периферической крови снижается их способность к завершеному фагоцитозу. На фоне снижения общего количества лимфоцитов, относительного количества Т-лимфоцитов (CD3+) и их субпопуляции (CD4+) имеет место возрастание уровня экспрессии активационных маркеров (CD25+, CD71+, CD95+) лимфоцитов и HLA-DR+. Также у больных раком яичников установлена повышенная чувствительность лимфоцитов к апоптозу. Показано значимое увеличение в сыворотке крови уровня IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α и IFN- γ . Полученные данные характеризуют опухолевоассоциированный вторичный иммунодефицит при распространенных формах рака яичников.

Ключевые слова: рак яичников, лимфоциты, NK-клетки, нейтрофилы, цитокины, вторичный иммунодефицит.

Введение. Для рака яичников (РЯ) характерна многостадийность, определяемая взаимодействием ряда патофизиологических механизмов и определенной картиной иммунопатологии [6]. Онкогинекологу приходится сталкиваться с феноменом ассоциированного с РЯ вторичного иммунодефицита (ВИД). В формировании ВИД существенное значение имеют факторы, обладающие эффекторными и регуляторными функциями в отношении противоопухолевого иммунитета. И их количественное соотношение у больных на различных стадиях РЯ может не только играть патогенетическую роль, но и иметь определенное клиническое значение при разработке

терапевтических и реабилитационных мероприятий.

Цель исследования. Изучение параметров специфического и неспецифического иммунитета у больных при распространенных формах РЯ.

Материалы и методы. Из образцов крови 119 первичных больных РЯ (III–IV клинические стадии по FIGO), полученных при первичном обследовании больных до начала терапии, и 81 практически соматически здоровой женщины со Станции переливания крови (группа контроля) получали лимфоциты на градиенте плотности фиколл-верографина (1,077 г/мл). Субпопуляционный состав лимфоцитов (Лф) исследовали с использованием моноклональных антител к молекулам CD3, CD4, CD8, CD16, CD25, CD71, CD95 и HLA-DR (Институт иммунологии Минсоцразвития России, фирма «Сорбент») методом

* Работа поддержана грантом ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг. и государственным заданием Минобрнауки России.

непрямой иммунофлуоресценции. Проводили положительный и отрицательный контроль. В положительном контроле почти все клетки экспрессировали общелейкоцитарный маркер CD45. Оценивали флуоресценцию не менее 200 клеток. Контроль неспецифического связывания меченной сыворотки составлял не более 3 %. Для оценки спонтанного и индуцированного апоптоза лимфоцитов клетки выделяли центрифугированием в градиенте плотности перколла (Pharma) с предварительным осаждением эритроцитов 4,5 % раствором декстрана Т-500 (LobaChemie). Клетки, выделенные с интерфазы 1,007, культивировали в 24-луночных пластиковых планшетах (Costar) в среде RPMI-1640 (Flow) с добавлением 10 % эмбриональной телячьей сыворотки, 200 мгк/мл L-глутамин (Ligma), 100 мгк/мл гентамицина, интерлейкина-2 (2074/ml) (Sigma) при 37 °C в CO₂-инкубаторе (5 % CO₂) (Joan) в течение 1–8 сут. Клетки инкубировали с дексаметазоном (Дн) (Sigma) (10⁻⁶ М), фитогемагглютинином (ФГА) (Serva), моноклональными антителами к Fas-рецептору (PharMingen) и анти-Fas-АТ (1 мгк/мл) (Ortho). Оценку апоптоза лимфоцитов осуществляли методом проточной цитофлуориметрии на приборе Facscan (Becton Dickinson) по следующим параметрам:

- 1) процент клеток, обнаруживаемых в гиподиплоидной зоне гистограммы, где локализуются клетки, подвергшиеся апоптозу;

- 2) изменение величины митохондриального потенциала ($\Delta\psi$);
- 3) экспрессия фосфатидилсерина (ФС);
- 4) уровень экспрессии Fas-рецептора (CD95).

В нейтрофилах (Нф) периферической крови методом иммуноферментного анализа (МКА «Сорбент», г. Москва) оценивали экспрессию CD11a, CD11b, CD15 и CD95. Цитохимически в Нф определяли уровень миелопероксидазы (МПО), содержание катионных белков (КБ), активность в НСТ-тесте и фагоцитарную активность. Концентрацию TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 в сыворотке крови измеряли методом иммуноферментного анализа.

Статистическую обработку данных проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни и коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение. В результате выполненных исследований установлено, что общее количество Лф у больных РЯ на III–IV клинических стадиях заболевания достоверно не отличается от такового у здоровых людей. При этом имеет место значимое снижение количества Лф. При анализе экспрессии поверхностных маркеров Лф отмечается снижение количества Т-Лф (CD3+) и их субпопуляции (CD4+) при одновременном увеличении CD8-клеток у больных РЯ по сравнению с контрольной группой. Существенно возростала и экспрессия CD16+ (табл. 1).

Таблица 1

Количество клеток, несущих дифференцировочные маркеры на лимфоцитах периферической крови больных РЯ

	Всего Лф, $\times 10^9/\text{л}$	CD3+, $\times 10^9/\text{л}$	CD4+, $\times 10^9/\text{л}$	CD8+, $\times 10^9/\text{л}$	CD16+, $\times 10^9/\text{л}$
Доноры (n=63)	2,73 $\pm$ 0,01	1,75 $\pm$ 0,02	1,10 $\pm$ 0,02	0,43 $\pm$ 0,03	0,44 $\pm$ 0,03
	Lei=(6,9 $\pm$ 0,030) $\times 10^9/\text{л}$				
Больные РЯ III стадии (n=40)	2,01 $\pm$ 0,02*	1,13 $\pm$ 0,02*	0,59 $\pm$ 0,01*	0,48 $\pm$ 0,03*	0,46 $\pm$ 0,02
	Lei=(6,15 $\pm$ 0,04) $\times 10^9/\text{л}$				
Больные РЯ IV стадии (n=14)	2,07 $\pm$ 0,06*	1,09 $\pm$ 0,01*	0,62 $\pm$ 0,02*	0,48 $\pm$ 0,03*	0,40 $\pm$ 0,02
	Lei=(7,10 $\pm$ 0,06) $\times 10^9/\text{л}$				

Примечание. * – данные, достоверно отличающиеся от контрольных.

Данные литературы относительно фенотипа Лф при злокачественных опухолях яичников достаточно противоречивы. Авторы в большинстве своем указывают на лимфоцитопению и снижение CD3+ и CD4+, и не существует единого мнения относительно изменения количества клеток CD8+ и CD16+, хотя количество Лф с этими дифференциро-

вочными маркерами в существенной мере будет определять выбор иммунотерапии на различных стадиях опухолевого процесса.

Количество Лф с CD25+, а также с CD71+ и CD95+ у больных РЯ на III–IV клинических стадиях заболевания было существенно и достоверно выше, чем в группе контроля (рис. 1).

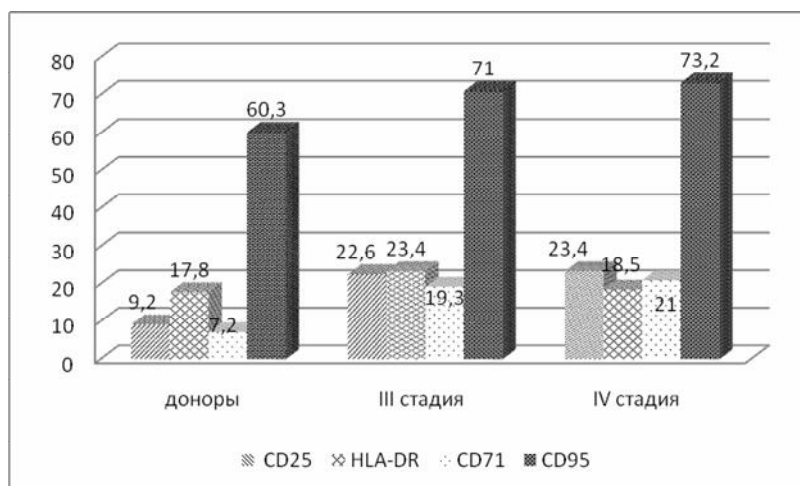


Рис. 1. Динамика изменения количества Лф, несущих активационные маркеры, у больных РЯ, %

В то же время количество Лф, несущих HLA-DR-маркеры, у больных РЯ характеризовалось волнообразными изменениями: существенно и достоверно возросло на III клинической стадии, с тем чтобы на IV стадии снизиться практически до показателей контрольной группы.

В литературе описана подобная динамика у целого ряда больных со злокачественными опухолями различной локализации [6]. Известно, что в норме HLA-DR экспрессируются на поверхности В-Лф и на активированных Т-Лф. Таким образом, увеличение количества HLA-DR-клеток у больных РЯ может быть связано как с увеличением количества В-клеток, что не подтверждается данными литературы, так и с активацией Т-Лф, что, по мнению ряда авторов [6], может быть связано с активным метастазированием на III клинической стадии заболевания.

С процессами развития и роста опухоли может быть связано и увеличение количества клеток CD25+. Подобная динамика описана также у больных раком желудка [12]. Существует мнение, что у онкологических боль-

ных увеличена субпопуляция Т-регуляторных клеток с фенотипом CD4+ и CD25+. Количество этих клеток-супрессоров, подавляющих пролиферацию клеток CD4+ и CD25–, возрастает по мере прогрессирования опухоли [11].

Увеличение количества Лф с CD71+ в периферической крови больных РЯ может свидетельствовать об активной пролиферации этих клеток иммунной системы. В ходе исследования выявлено возрастание количества CD71+-клеток в процессе опухолевого роста, и это согласуется с данными литературы [13].

Опухолевая прогрессия, связанная с возникновением и отбором наиболее злокачественных клонов, определяется как биологическими свойствами опухолевых клеток, так и различными факторами организма. Существует мнение, что ускользание опухоли от иммунного надзора происходит в т.ч. и потому, что опухолевая клетка приобретает способность индуцировать апоптоз в цитотоксических Лф [4].

Результаты оценки спонтанного и индуцированного апоптоза представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Спонтанный и индуцированный апоптоз лимфоцитов больных РЯ
на III–IV клинических стадиях заболевания, % клеток**

Серия Группа		72 ч			144 ч			192 ч		
		ΔΨ	ФС	ДНК	ΔΨ	ФС	ДНК	ΔΨ	ФС	ДНК
Больные РЯ III стадии (n=16)	Контр.	18,0±1,7*	10,8±1,1*	2,3±0,9*	34,6±3,0*	28,6±2,1*	5,1±0,6*	45,0±3,9*	33,3±3,3*	17,9±1,8*
	ФГА	21,3±1,9*	28,6±2,0*	6,1±0,8*	41,3±3,7*	39,0±3,0*	17,3±1,7*	52,6±4,2*	40,5±3,8*	20,5±2,0*
	Дн	19,6±1,4*	11,8±1,2*	1,9±0,2*	39,1±3,4*	32,0±2,8*	8,6±1,1*	48,1±4,1*	23,9±2,2	21,0±1,7*
	Fas-AT	23,7±2,1*	17,3±1,4*	4,5±0,3*	36,5±3,1*	32,8±2,9*	10,3±1,1*	50,4±4,1*	25,1±2,3*	21,1±2,1*
Больные РЯ IV стадии (n=14)	Контр.	19,0±2,0*	12,3±1,1*	3,2±0,5*	37,3±3,6*	31,1±3,0*	8,1±0,9*	50,0±4,2*	41,9±4,0*	20,3±2,1*
	ФГА	28,0±2,2*	31,0±2,1*	6,3±1,0*	52,8±4,1*	45,3±3,7*	18,4±1,7*	56,3±4,4*	52,6±4,2*	25,8±2,3*
	Дн	20,9±1,9*	15,0±1,6*	2,7±0,4*	46,2±3,8*	37,2±2,9*	9,9±0,8*	52,1±4,6*	30,3±3,3*	22,5±2,0*
	Fas-AT	24,2±2,1*	20,3±2,1*	4,9±0,6*	44,6±3,8*	40,1±3,9*	11,9±1,0*	57,1±4,6*	48,9±4,2*	26,3±1,9*
Доноры (n=7)	Контр.	9,1±1,9	6,8±0,6	-	13,2±1,1	9,6±1,0	3,6±0,4	22,8±2,1	19,5 ±1,9	10,4±1,2
	ФГА	11,7±1,2	7,2±1,3	2,2±0,0,6	16,6±1,2	11,2±1,2	5,1±0,7	28,4±2,7	26,0±2,1	11,4±1,1
	Дн	8,7±0,8	6,2±1,3	-	19,7±1,2	16,4±1,4	8,2±0,6	37,0±3,0	31,6±1,4	10,9±0,7
	Fas-AT	10,7±1,1	7,4±0,7	-	11,4±2,0	13,6±1,1	-	24,1±2,9	18,2±1,1	12,6±1,1

Примечание. * – показатели, достоверно отличающиеся от соответствующих показателей в группе доноров.

Было установлено, что у Лф доноров снижение величины $\Delta\psi$ и появление ФС на поверхности клеток происходит в первую очередь и практически одновременно. Упорядоченная фрагментация ДНК начинается несколько позже. Снижение $\Delta\psi$ и уровня экспрессии ФС на поверхности Лф больных РЯ в указанные сроки инкубации было достоверно более выражено по сравнению с Лф доноров и увеличивалось при прогрессировании опухоли. Процесс упорядоченной фрагментации ДНК в этих Лф начинался раньше, чем в Лф доноров, усиливался в процессе опухолевой прогрессии и у больных с IV клинической стадией заболевания более чем в 3 раза превышал показатели для Лф доноров (табл. 2).

Инкубация с Дн индуцировала в Лф вышеперечисленные изменения. Однако их динамика и степень выраженности в Лф доноров и в Лф больных РЯ были различными. Было установлено, что снижение $\Delta\psi$ при инкубации с Дн в Лф больных РЯ было существенно и достоверно более выражено, нежели в Лф здоровых женщин, и нарастало в динамике опухолевой прогрессии (табл. 2).

Выявленная обратная зависимость между падением $\Delta\psi$, как спонтанным, так и Дн-индуцированным, и появлением молекул ФС на поверхности Лф свидетельствует в пользу высказанной ранее гипотезы [3], согласно которой экспрессия ФС на поверхности Лф происходит только при снижении $\Delta\psi$ (табл. 2).

Дн также индуцирует фрагментацию ДНК Лф больных РЯ после 72 ч инкубации. В Лф доноров этот процесс начинается несколько позже – после 96 ч инкубации. При этом количество клеток с упорядоченной фрагментацией ДНК среди Лф больных было достоверно выше по сравнению с Лф доноров только после 72-часовой инкубации (табл. 2).

Инкубация Лф с индуктором апоптоза ФГА вызвала более выраженные, нежели инкубация с Дн, изменения изучаемых параметров на всех сроках инкубации. При этом достоверно выше, по сравнению с донорами, в Лф больных РЯ были падение $\Delta\psi$, уровень экспрессии ФС и фрагментация ДНК (табл. 2).

Следующим фактором, способным оказать влияние на запуск процессов апоптоза, является наличие на клеточной поверхности специализированных «рецепторов смерти», к которым относятся Fas-рецепторы (CD95). Наличие на клеточной поверхности рецепторов данного семейства определяет готовность клетки к Fas-индуцированному апоптозу при контакте с соответствующим лигандом. Данные рецепторы являются важнейшим сигналом для запуска апоптоза такими различными факторами, как цитокины, свободные радикалы, гормоны, цитостатики, моноклональные антитела (анти-Fas) и другие специфические лиганды [7].

В результате проведенных исследований было установлено, что экспрессия CD95 имела место на $66,5 \pm 11,2\%$ клеток доноров, $74,1 \pm 10,9\%$ Лф больных с III стадией и $75,0 \pm 13,7\%$ Лф больных с IV клинической стадией заболевания. Разница между показателями Лф больных статистически незначима.

Важными являются результаты оценки величины изменений в ядре и клеточной мембране после инкубации Лф с анти-Fas-АТ. Показано, что если для Лф доноров величины $\Delta\psi$, уровня экспрессии ФС и фрагментации ДНК достоверно не отличаются от таковых при инкубации без анти-Fas-АТ, то для Лф больных РЯ вышеуказанные показатели достоверно и существенно превышают таковые как при «чистой инкубации», так и при инкубации с Дн и ФГА (табл. 2).

Таким образом, снижение $\Delta\psi$ Лф при использовании индукторов апоптоза может свидетельствовать об обязательном участии митохондрий в процессах программированной клеточной гибели Лф. Полученные данные позволяют говорить о том, что снижение $\Delta\psi$ является наиболее ранним признаком апоптоза Лф, который, возможно, способен инициировать другие его проявления. Полученные нами данные также свидетельствуют о том, что снижение величины митохондриального потенциала достоверно и существенно ($p=0,0009$) больше у больных РЯ по сравнению с донорами. Также достоверно выше по сравнению с донорами ($p=0,0006$) у данных больных содержание клеток с фрагментированной ДНК как при чистой инкубации, так и при использовании индукторов апоптоза.

Все вышеизложенное, по всей вероятности, может свидетельствовать о повышенной чувствительности Лф больных РЯ к апоптозу, что может быть обусловлено как «гиперреактивностью» их митохондрий, так и изменениями в экспрессии про- или антиапоптогенных белков, участвующих в каскаде реакций Fas-опосредованного апоптоза. При этом чувствительность Лф к апоптозу нарастает в динамике опухолевой прогрессии.

На сегодня в литературе нет единой точки зрения на роль НК (натуральных киллеров) в контроле за ростом первичных и метастатических опухолей. Одни авторы полагают, что их роль сводится лишь к предупреждению появления опухолевых клеток, а на растущую опухоль они влияют слабо. Другие, исходя из того что большинство опухолей человека являются спонтанными и низкоиммуногенными, а эффекторы системы естественного иммунитета распознают клетки любых опухолей, независимо от экспрессии специфических опухолевых антигенов, считают НК основным и универсальным механизмом защиты организма от опухолей различного происхождения [10].

У больных РЯ было обнаружено возрастание количество НК (CD16+) (рис. 2). При этом количество НК было повышено по сравнению с донорами и достигало максимальных значений на III клинической стадии РЯ.

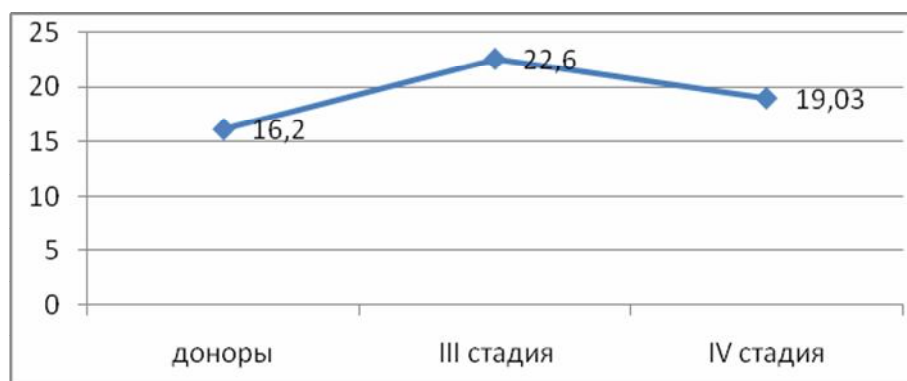


Рис. 2. Изменение количества NK (CD16) в периферической крови больных РЯ на III–IV клинических стадиях заболевания, %

При изучении количества CD16⁺-клеток у больных злокачественными новообразованиями различной локализации одни авторы отмечают его повышение на всех стадиях заболевания независимо от вида опухоли, другие не обнаруживают отличий по сравнению со здоровыми людьми [9]. В то же время при РЯ отмечено выраженное снижение канцеролитической и комплементарной активности сыворотки крови, обратно пропорциональное стадии заболевания. С другой стороны, данные эксперимента показывают, что быстронаступающий и прогрессирующий недостаток NK в течение развития ряда первичных и спонтанных опухолей может быть обусловлен не их исчезновением, а их инактивацией.

В свете вышеизложенного наблюдаемое в нашем исследовании повышение NK (CD16⁺) на III клинической стадии РЯ может свидетельствовать в пользу селекции NK-резистентных вариантов опухолевых клеток. При этом неоплазма в процессе опухолевой прогрессии может приобретать новые антигены, экспрессия которых ассоциируется с уменьшением или полной утратой цитотоксичности NK к этим клеткам. В пользу данного предположения могут свидетельствовать, в частности, данные [9], которые показали, что опухолевая ткань яичников гораздо богаче в антигенном отношении, чем нормальная ткань, либо за счет дивергенции, либо за счет антигенной реверсии, либо за счет значительного накопления антигенов, собственных нормальной ткани яичников.

Кроме того, опухолевые клетки сами могут синтезировать факторы, ингибирующие

активность NK путем блокирования рецепторов на эффекторной клетке.

В IV клинической стадии заболевания наблюдалось достоверное и выраженное снижение количества NK по сравнению с III стадией ($19,03 \pm 1,10$ %). Возможно, это связано с тем, что супрессорные клетки (количество которых на этой клинической стадии существенно повышено) или супрессивные факторы, выделяемые опухолью, могут ингибировать дифференцировку NK в эффекторные клетки.

При сохранении общего количества лейкоцитов периферической крови у больных РЯ на III и IV клинических стадиях заболевания значимо повышается количество Нф ($(4,1 \pm 0,1) \times 10^9/\text{л}$ и $(4,9 \pm 0,1) \times 10^9/\text{л}$ соответственно против $(3,7 \pm 0,1) \times 10^9/\text{л}$ в контроле). При этом фагоцитарный индекс и фагоцитарное число изменяются в пределах коридора нормы, но значимо возрастает абсолютный фагоцитарный индекс (АФИ), определяющий абсолютное число фагоцитирующих клеток в 1 л крови ($(3,1 \pm 0,2) \times 10^9/\text{л}$ и $(3,6 \pm 0,1) \times 10^9/\text{л}$ соответственно против $(2,8 \pm 0,2) \times 10^9/\text{л}$ в контроле). Это может свидетельствовать о способности организма на определенных этапах опухолевой прогрессии усиливать ослабленные механизмы фагоцитарных реакций путем увеличения абсолютного количества потенциальных фагоцитов в 1 л крови.

При оценке метаболизма Нф установлено, что у больных РЯ III–IV стадий, но без признаков инфекционного процесса значимо не изменяется число клеток, активных как в спонтанном, так и в индуцированном НСТ-тесте.

Описанные изменения окислительного метаболизма Нф при развитии неоплазмы дают представление об изменении способности этих клеток осуществлять кислородзависимую цитотоксичность. Установлено, что киллерный эффект Нф обусловлен также секрецией миелопероксидазы, которая с H_2O_2 в сочетании с внеклеточными галогенидами образует реакционно способные оксиданты, повреждающие клетки-мишени [5].

МПО является маркером первичных азурофильных гранул и определяется на всех этапах дифференцировки гранулоцитов. При этом по мере созревания клеток количество фермента увеличивается. На сегодня в литературе не существует единой точки зрения на уровень активности МПО при онкопатологии. Имеются данные о снижении, повышении или нормальной ее активности [9].

Нами установлено, что активность МПО в Нф больных РЯ III и IV клинических стадий заболевания снижена ($1,44 \pm 0,07$ и $1,30 \pm 0,04$ СЦК соответственно против $2,03 \pm 0,01$ СЦК в контроле).

Существующая на сегодня информация о том, что эффективность убивания бактерий в аэробных и анаэробных условиях существенно не различается, позволяет предполагать существование независимых от кислорода бактерицидных механизмов. Показано, что ферменты первичных гранул Нф ответственны за переваривание того, что Нф уже поглотил. Убивание же производится не только оксидантами, но и веществами, содержащимися в гранулах, в т.ч. КБ.

Данные литературы свидетельствуют о дефиците КБ у онкологических больных [5]. Нами также установлено, что уровень КБ в Нф периферической крови больных РЯ на III и IV стадиях статистически значимо снижен ($1,52 \pm 0,04$ и $1,23 \pm 0,12$ СЦК соответственно против $1,73 \pm 0,06$ СЦК в контроле).

В процессе опухолевой прогрессии наблюдалось снижение количества Нф, экспрессирующих дифференцировочный маркер CD15 [10]. Динамика клеток CD11a+ и CD11b+ была разнонаправленной, а изменения, по сравнению с показателями у доноров, статистически незначимыми (табл. 3).

Таблица 3

Динамика экспрессии дифференцировочных и активационных маркеров Нф периферической крови на распространенных стадиях РЯ

	CD11a+, %	CD11b+, %	CD15+, %
Доноры	$60,9 \pm 2,9$	$64,0 \pm 3,0$	$61,8 \pm 3,7$
Больные РЯ III стадии	$48,0 \pm 12,2$	$63,5 \pm 3,1$	$46,0 \pm 11,5$
Больные РЯ IV стадии	$71,2 \pm 4,2$	$60,7 \pm 6,5$	$37,0 \pm 5,6^*$

Примечание. * – данные, статистически значимо отличающиеся от контроля.

Наблюдаемые изменения рецепторного статуса и функционального состояния Нф на поздних стадиях РЯ могут рассматриваться как проявление системного действия опухоли на организм.

Нарушение баланса в системе цитокинов рассматривается как важный механизм развития многих патологических процессов. При этом крайне сложно определить, является ли возникновение и развитие патологического процесса причиной или следствием нарушения этого баланса. При злокачественном росте с цитокинами взаимодействуют две систе-

мы: неоплазма и иммунная система [2]. При этом опухолевые клетки могут как экспрессировать соответствующие рецепторы, так и продуцировать цитокины. IL-1 является медиатором как местного, так и дистантного действия на различные ткани и обладает широким спектром биологической активности. В опухолевом процессе большую роль играет IL-1 β . Фактор некроза опухоли (TNF- α) получил название по основному биологическому эффекту – лизису опухолевых клеток. Точка зрения о безусловном противоопухолевом влиянии TNF- α с середины 90-х гг.

была опровергнута убедительными доказательствами участия этого цитокина в канцерогенезе и опухолевой прогрессии. Продуцировать TNF- α способны многие опухолевые клетки, в т.ч. и клетки РЯ. При росте опухоли уровень содержания TNF- α в крови может повышаться как за счет его продукции опухолевыми клетками, так и в результате усиленного выделения макрофагами [8].

Интерфероны (IFN) представляют собой одну из самых быстро реагирующих систем иммунологической защиты. Точный механизм их противоопухолевого действия неизвестен. Предполагается прямое и не прямое противоопухолевое действие IFN [2].

IL-6 является мощным провоспалительным цитокином, как и IL-1 и TNF, но продуцируется несколько позже последних, ингибируя их образование. Установлено, что IL-6 обладает большим влиянием на регуляцию иммунного ответа: стимулирует пролиферацию и дифференцировку В-клеток, секрецию иммуноглобулинов, усиливает антителообразование, участвует в продукции мультипотентных колониеобразующих факторов и дифференцировке мегакариоцитов, может подавлять апоптоз нейтрофилов, обладающих высокой цитотоксической активностью в отношении опухолевых клеток, стимулирует гепатоциты к синтезу различных белков. Известно, что IL-6 стимулирует рост ряда экспериментальных опухолей: рака шейки матки, почки, толстой кишки, молочной и пред-

стательной желез. Имеющиеся литературные данные указывают, что при большинстве злокачественных новообразований выявляется увеличение уровня экспрессии IL-6, что сопровождается неблагоприятным клиническим течением заболевания. Влияние IL-6 на опухолевую прогрессию может осуществляться по следующим направлениям: экспрессия IL-6 в опухолях, возникающих из клеток, в норме не продуцирующих IL-6, и приобретение зависимости роста опухоли от IL-6 по мере опухолевой прогрессии (отсутствие чувствительности). IL-10 – противовоспалительный цитокин, который подавляет продукцию всех провоспалительных цитокинов, интерферонов, пролиферативный ответ Т-клеток на антигены, способствует развитию гуморальной составляющей иммунного ответа. Повышение IL-10 является плохим прогностическим признаком при онкопатологии. В последнее время появились данные о том, что эффект IL-10 в отношении опухолевого роста не столь однозначен. Так, показано ингибирующее действие IL-10, который продуцируется опухолевыми клетками мышей. Предполагается, что эффект зависит от исходного состояния иммунокомпетентных клеток.

В результате проведенных исследований установлено существенное и достоверное повышение уровня IL-1 β , IL-6, IL-10, IFN- γ и TNF- α у больных РЯ по сравнению со здоровыми (табл. 4).

Таблица 4

Уровень цитокинов у больных РЯ на различных клинических стадиях заболевания

Группы Показатели	Контроль (n=48)	Больные РЯ III стадии (n=40)	Больные РЯ IV стадии (n=40)
IL-1 β	36,80 $\pm$ 10,74	248,50 $\pm$ 9,00*	230,90 $\pm$ 15,04*
TNF- α	31,00 $\pm$ 2,82	104,80 $\pm$ 9,90* ^o	93,80 $\pm$ 9,96* ^o
IFN- γ	44,00 $\pm$ 7,67	120,90 $\pm$ 10,33* ^o	114,40 $\pm$ 15,17*
IL-6	7,66 $\pm$ 2,28	34,38 $\pm$ 9,74*	14,81 $\pm$ 7,21 ^o
IL-10	0,44 $\pm$ 0,04	8,07 $\pm$ 2,73*	10,68 $\pm$ 5,53*

Примечание. Данные, статистически значимо отличающиеся от аналогичных: * – в контроле; ^o – соответствующих показателей на предыдущей клинической стадии заболевания.

Из данных табл. 4 следует, что уровни IL-1 β , TNF- α и IFN- γ статистически значимо повышены по сравнению с контролем на III–IV клинических стадиях заболевания. Наблюдаемые изменения уровня TNF- α и IFN- γ обнаружили прямую положительную корреляцию со стадией заболевания ($r=0,700$ и $r=0,120$ соответственно). Уровень IL-6 на III клинической стадии повышен в 4 раза по сравнению с группой контроля, а IL-10 – в 8 раз на III и в 10 раз – на IV стадии РЯ.

Источником данных провоспалительных цитокинов, видимо, могут быть как сами опухолевые клетки, так и клетки-эффекторы, круг которых расширяется по мере прогрессирования опухоли, так как организм все в большей степени использует воспалительный тип ответа на новообразование. Кроме того, прирост концентрации, в частности, TNF- α может обеспечиваться, по мнению ряда авторов [1], двумя аддитивными механизмами: селекцией клеток, резистентных к цитотоксическому действию TNF- α , и тем, что экспрессируемые опухолевыми клетками антигены также индуцируют повышенную продукцию TNF- α . При этом ограничение чувствительности рецепторов опухолевых клеток к регуляторным молекулам также предопределяет прирост концентрации цитокинов и их выраженное побочное влияние на рецепторы нормальных клеток.

Провоспалительные цитокины, и в частности IL-1 и TNF- α , обладают системным действием. Так, IL-1 способен проникать через гематоэнцефалический барьер и стимулировать в паравентрикулярном ядре гипоталамуса секрецию кортикотропинвысвобождающего фактора, который повышает в аденогипофизе выработку АКТГ. Последний инициирует в коре надпочечников выброс глюкокортикоидов [2]. Это ведет к усилению действия факторов стресса на все системы. TNF- α также инициирует активность эндокринных желез, что приводит к повышению уровня АКТГ, гонадотропина и других гуморальных факторов. Результатом системного действия на организм TNF- α и IL-1 является развитие продромального синдрома, проявляющегося снижением аппетита, сонливостью, лихорадкой, повышением болевой чувствительности.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о существенном изменении иммунного статуса у больных при распространенном РЯ. По мере прогрессирования опухоли иммунологическая среда теряет по отношению к ней агрессивность; развивается состояние иммунодепрессии. Иммуносупрессивные потенции злокачественно трансформированных клеток направлены на модулирование функциональной активности иммунокомпетентных клеток и проявляются в инактивации цитотоксической активности специфических и естественных киллеров, нейтрализации продуцируемых цитотоксических агентов, индукции апоптоза клеток иммунной системы. Прирост концентрации цитокинов определяется, с одной стороны, ограничением чувствительности к ним рецепторов опухолевых клеток, с другой – секретцией цитокинов опухолью и обеспечивает интеграцию опухоли в систему общего жизнеобеспечения организма. Ключевая роль при этом отводится цитокинам с системными эффектами: IL-1 β и TNF- α .

1. Антонов В. Г., Козлов В. К. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности // Цитокины и воспаление. 2004. № 1. С. 8–19.

2. Бережная Н. М., Чехун В. Ф. Система интерлейкинов и рак (новые аспекты взаимодействия опухоли и организма). Киев : ДИА, 2000. 224 с.

3. Бойчук С. В., Мустафян И. Г., Фасахов Р. С. Механизмы дексаметазон-индуцированного апоптоза лимфоцитов при atopической бронхиальной астме // Пульмонология. 2003. № 2. С. 10–16.

4. Дейчман Г. И. Естественный отбор и ранние изменения фенотипа опухолевых клеток *in vivo*: приобретение новых механизмов защиты // Биохимия. 2000. Т. 65, № 1. С. 92–111.

5. Лаврова В. С., Чердынцева Н. В. Нейтрофилы и злокачественный рост. Томск, 1992. 124 с.

6. Олейник Е. К., Шибачев М. И., Олейник В. М. Маркеры активации лимфоцитов крови (CD25, CD71, CD95, HLA-DR) у онкологических больных // Гематология и трансфузиология. 2006. Т. 51, № 1. С. 18–22.

7. Рахлин Н. Т., Рахлин А. Н. Регуляция и проявления апоптоза в физиологических условиях и в опухолях // Вопр. онкологии. 2002. Т. 48, № 2. С. 159–171.

8. Рыдловская А. В., Симбирцев А. С. Функциональный полиморфизм гена TNF- α и патология // Цитокины и воспаление. 2005. № 3. С. 28–32.
9. Тотолян А. А., Фрейдлин И. С. Клетки иммунной системы. – СПб.: Наука, 2000. 231 с.
10. Черствой Е. Д., Портянко А. С. К вопросу об иммунном ответе при опухолях // Здравоохранение. 2000. № 10. С. 32–34.
11. CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with gastrointestinal malignancies: possible involvement of regulatory T cells in disease progression / T. Sasada [et al.] // Cancer. 2003. № 5. P. 1089–1099.
12. Clinical significance of examining IL-2R in peripheral blood lymphocytes of patients with gastric cancer / X. Wang [et al.] // Chin. Med. J. (Engl.). 2001. № 12. P. 1320–1322.
13. Down-regulation of HLA class II and costimulatory CD86/B7-2 on circulating monocytes from melanoma patients / S. Ugurel [et al.] // Cancer Immunol Immunother. 2004. № 6. P. 551–559.

TUMOR-ASSOCIATING IMMUNOPATHOLOGY IN CASE OF THE WIDESPREAD CANCER YAICHNIKOV

T.P. Gening, I.I. Antoneeva, T.V. Abakumova, O.S. Voronova, D.R. Dolgova, S.O. Gening

Ulyanovsk State University

In peripheral blood of patients with cancer ovary at the III-IV stage of a disease evaluated subpopulation composition, spontaneous and induced apoptosis lymphocytes, phagocytic activity, cytotoxicity and the receptor status of neutrophils of peripheral blood, level pro-inflammatory cytokines. Essential change of the immune status at suffering from cancer ovary at the III-IV stages of a disease is set. In case of increase of total quantity of neutrophils of peripheral blood their ability to completed of phagocytosis decreases. Against lowering of total quantity of lymphocytes, lowering of the relative quantity of T-lymphocytes (CD3+) and their subpopulation (CD4+) increase of level of an expression on lymphocytes activation markers (CD25+, CD71+, CD95+) and HLA-DR+ takes place. Hypersensibility of lymphocytes of suffering from cancer ovary to apoptosis is also set. The significant increase in serum of blood of the IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α and IFN- γ level is shown. Data retrieveds characterize antumour-associating secondary immunodeficiency in case of widespread forms of a cancer ovary.

Keywords: cancer ovary, lymphocytes, NK cells, neutrophils, cytokines, secondary immunodeficiency.

УДК 616.15-005

КРИОПРЕЦИПИТАТАФЕРЕЗ С ТРАНСФУЗИЕЙ УЛЬТРАФИОЛЕТОМ ОБЛУЧЕННОЙ АУТОЭРИТРОЦИТАРНОЙ МАССЫ В ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ЭРИТРОЦИТОВ

И.В. Федосейкин

Мордовский государственный университет, г. Саранск

Криопреципитатаферез с трансфузией облученной ультрафиолетовыми лучами ауто-эритроцитарной массы ведет к фотодифференцировке мембран эритроцитов, положительно влияя на их морфофункциональное состояние, уменьшая количество структурно несостоятельных клеток и увеличивая их резистентность к эндотоксинам. По функциональным и клиническим показателям комбинированная эфферентно-квантовая операция значительно превосходит традиционное лечение по степени и глубине коррекции гомеостаза, что находит отражение в концепциях о приоритете плазмосохраняющих и фотомодификационных трансфузиологических операций.

Ключевые слова: криопреципитатаферез, фотомодификация аутоэритрономассы.

Введение. Сочетание эфферентного метода, позволяющего в большей степени удалять из кровеносного русла токсины различного происхождения, с фотомодификационными, выполняющими в основном функцию стимуляции биоактивных веществ, представляется наиболее удачным [1, 3]. Преимуществом криопреципитатафереза (КПА) является сохранение собственной плазмы больного, а изолированное облучение форменных элементов решает проблему с экстракорпоральной стимуляцией защитных сил организма [3].

Трансфузия фотомодифицированной аутоэритрономассы в клинике основывалась на усилении процессов фотоизомеризации эритроцитов при их изолированном облучении, что приводит к изменениям примембранного слоя клеток и влечет за собой, с одной стороны, положительные сдвиги в функциональном состоянии эритроцитов, с другой – поступление в кровеносное русло веществ, обладающих биологической активностью (гистамин, биогенные амины, гистидин, ацетилхолин) [2].

Лечебное действие фотомодифицированной аутоэритрономассы является следствием образования веществ в оптимальных концен-

трациях, которое не может быть воспроизведено с помощью лекарственных препаратов.

Цель исследования. Изучить влияние криопреципитатафереза с трансфузией облученной ультрафиолетовыми лучами ауто-эритроцитарной массы на морфологическую структуру мембран эритроцитов.

Материалы и методы. Проведено 69 операций КПА с аутотрансфузией ультрафиолетом облученной аутоэритроцитарной массы (АУФОЭМ), полученной в результате гравитационного разделения компонентов крови у 21 больного острыми гнойными абсцессами легких.

Анализ динамики изменений морфологического состава периферической крови проведен у 21 больного острыми гнойными абсцессами легких, в комплексном лечении которых применяли КПА+АУФОЭМ. Полученные данные сравнивали с результатами исследования аналогичных параметров у 25 пациентов, в отношении которых применялся КПА, и 26 – с традиционным лечением.

Результаты и обсуждение. В опытах *in vitro* установлено: облучение изолированных эритроцитов, в отличие от фотомодификации цельной крови, ведет к более выраженной их дифференцировке. J. Cook, E. Marchall ука-

зывали на фотогемолиз при ультрафиолетовом облучении (УФО) отмытых эритроцитов. Аprobация этого эффекта в нашей лаборатории подтвердила данный факт, но лишь при использовании сверхбольших доз УФО. С увеличением количества плазмы, в которой находились эритроциты, явления фотогемолиза уменьшались, а при терапевтических дозах УФО (239–365 нм) гемолиз эритроцитов не наблюдался даже в отмытых пробах.

Применению АУФОЭМ у больных гнойно-воспалительными заболеваниями предшествовало изучение безопасности данного метода в свете реакции фотогемолиза эритроцитов при их изолированном облучении, а также возможности многократного использова-

ния данного метода у одного больного. На эту идею нас натолкнули существенные различия в изолированном и неизолированном облучении эритроцитов *in vitro*.

При электронно-микроскопическом исследовании тонких и ультратонких срезов эритроцитов после изолированного облучения определялась тенденция к увеличению количества дискоцитов и уменьшению числа эхиноцитов и сфероцитов. Данные изменения не происходили и/или были менее выражены при облучении цельной крови. Также при изолированном облучении наблюдалась стабилизация цитоплазматической мембраны, и содержимое эритроцитов становилось более гомогенным (рис. 1).

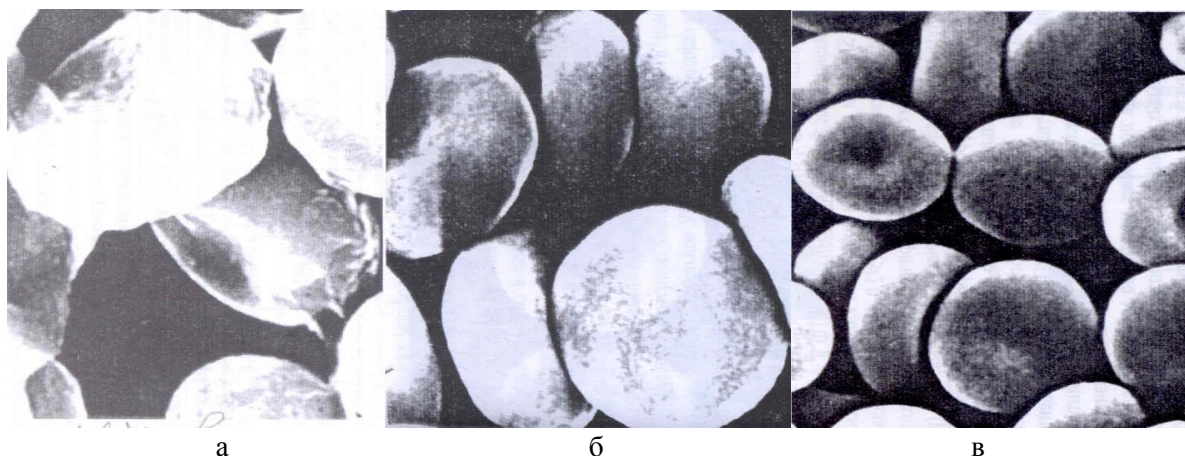


Рис. 1. Электронограмма эритроцитов больного острым гнойным абсцессом легкого: а – при поступлении; б – после облучения цельной крови; в – после АУФОЭМ

Изолированное облучение с последующей трансфузией эритроцитов вело к уменьшению их структурной несостоятельности. В эритрограмме при поступлении больных в стационар (с гемолизирующим агентом – соляной кислотой) преобладали популяции эритроцитов с низкой резистентностью.

В то же время в крови больных после курса КПА+АУФОЭМ возрастало количество высокостойких и среднестойких форм эритроцитов. Увеличение резистентности эритроцитов при АУФОЭМ связано с микроструктурной фотодифференцировкой их мембраны. Если при поступлении в стационар у

больного определялось повышенное количество деформированных эритроцитов (в сравнении с донорами), то после КПА+АУФОЭМ происходило их уменьшение в 2,4 раза ($p < 0,01$), вплоть до достижения нормальных величин (табл. 1). После проведения сеансов КПА+АУФОЭМ гемолиза эритроцитов не наблюдалось.

После завершения курса ГКПА+АУФОЭМ количество гемоглобина достоверно возросло на 22,1 %, после КПА – на 22,4 %, в группе с традиционным лечением – на 17,0 % (табл. 2).

Таблица 1

Эритрограмма больных в исследуемых группах

Эритроциты		Традиционное лечение	КПА	КПА+ АУФОЭМ	Доноры
Высокостойкие, %	ПП	21,7±2,4	20,9±2,7	21,1±2,0	20–30
	ПЛ	23,1±3,2*	24,2±3,1*	34,9±2,6**	
Среднестойкие, %	ПП	42,4±3,1	41,8±3,5	42,9±3,4	40–55
	ПЛ	44,7±3,8*	46,1±4,1*	53,6±3,7**	
Пониженностой- кие, %	ПП	35,9±3,6	37,3±4,1	36,0±2,4	20–35
	ПЛ	32,2±3,0*	29,7±2,9*	11,5±1,2**	

Примечание. * – достоверное изменение показателя в группах, ** – достоверное изменение показателя относительно группы сравнения. ПП – при поступлении, ПЛ – после лечения.

Таблица 2

Динамика содержания гемоглобина у больных в исследуемых группах, г/л

Метод лечения	До лечения	После лечения
Традиционное лечение, n=26	104,4±6,9	122,1±5,8*
КПА, n=25	103,8±7,2	127,0±6,1*
КПА+АУФОЭМ, n=21	102,9±6,8	130,1±6,2*

Примечание. * – достоверное изменение показателя в группах.

Сеансы КПА с АУФОЭМ улучшают аппетит и общее самочувствие больных, усиливают отток отделяемого из полости абсцесса, уменьшают боли, снижают температуру тела.

Выводы:

1. Мембранотропные эффекты под действием ультрафиолетового облучения качественно реализуются при изолированном облучении эритроцитов. Увеличение резистентности эритроцитов связано с микроструктурной фотодифференцировкой их мембраны.

2. Изолированное облучение эритроцитов привело к увеличению количества дискоцитов и уменьшению числа эхиноцитов и

сфероцитов, а также к возрастанию количества высокостойких и среднестойких форм.

1. Белых В. И. Использование экстракорпоральных методов (плазмаферез, аферез-псорален-ультрафиолетовая терапия) в лечении иммунных заболеваний : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Барнаул, 2001. 37 с.

2. Векслер Н. Ю. Многообразие методов эфферентной терапии, что выбрать? // Общ. реаниматология. 2006. Т. 2, № 4/1. С. 68–70.

3. Дуткевич И. Г., Марченко А. В. Фотогемотерапия – итоги и перспективы // Эндогенные интоксикации. СПб., 1994. С. 163–168.

**CRYOPRECIPITATOPHERESIS WITH TRANSFUSION
OF ULTRAVIOLET-TREATED AUTOERYTHROCYTIC MASS
TO DIFFERENTIATION MORPHOLOGICAL
STRUCTURALLY ERYTHROCYTE**

I.V. Fedoseikin

Mordovian State University

Cryoprecipitapheresis with transfusion of ultraviolet-treated autoerythrocytic mass leads to photodifferentiation of erythrocyte membranes, providing a favourable effect on their morphofunctional state, reducing the number of structurally-flawed cells and increasing their resistance to endotoxins. By its functional and clinical indices this combined efferent-quantum technique significantly surpasses the standard therapy by the degree and depth of homeostasis correction, which is consistent with the conceptions on priority of plasma-protecting and photo-modifying transfusion techniques.

Keywords: cryoprecipitapheresis, ultraviolet-treated autoerythrocytic mass.

УДК 616.995.121-076

АЛЬВЕОКОККОЗ ПЕЧЕНИ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АУТОПСИЙНОГО СЛУЧАЯ И ВОПРОСЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

В.Н. Герасимов¹, Т.И. Кузнецова²

¹Ульяновская областная клиническая больница,

²Ульяновский государственный университет

В работе на примере клинико-аутопсийного случая рассмотрены особенности протекания альвеококкоза печени и алгоритм его дифференциальной диагностики, а также морфология печени при ее поражении альвеококком.

Ключевые слова: альвеококкоз, печень.

Введение. Альвеококкоз (многокамерный эхинококкоз) и гидатидный эхинококкоз занимают особое место среди паразитарных заболеваний человека, что обусловлено обширностью и тяжестью поражения, длительным бессимптомным периодом и существованием эндемических районов [1]. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, в 2009 г. в Российской Федерации зарегистрировано 540 случаев гидатидного и альвеолярного эхинококкоза, из них 8 – с летальным исходом [4]. Для Ульяновской области альвеококкоз и эхинококкоз являются редкой патологией, однако в последние годы уровень заболеваемости данными гельминтозами повышается: так, 2009 г. было зарегистрировано 4 случая, а в 2010 г. – уже 7 случаев [4].

Альвеококкоз вызывается возбудителем *Echinococcus multilocularis*, поражает преимущественно печень, встречается реже, чем другие формы эхинококкоза, имеет определенное географическое распространение. В России заболевание наиболее часто отмечается в Сибири (в Алтайском крае, Красноярском крае, Тюменской и Курганской областях), в Якутии, на Чукотке, в Камчатской области [1, 3]. Человек заражается альвеококком при попадании в пищеварительный тракт яиц паразита, что чаще всего происходит при обработке шкур лисиц и песцов, при питье воды из закрытых водоемов, употреблении в пищу ягод, загрязненных экскрементами, со-

держащими яйца альвеококка, при контакте с зараженными собаками [1, 2].

Первые годы болезнь протекает бессимптомно. У большинства больных первым симптомом становится гепатомегалия, что объясняется растущими паразитарными узлами и компенсаторной гипертрофией неповрежденной паренхимы органа, однако в целом больной чувствует себя удовлетворительно. В стадии осложненного течения болезни возникают тяжесть и ноющие боли в правом подреберье или эпигастрии; на этом этапе становится возможным пропальпировать очень плотную («железную» – симптом Н.М. Любимова) печень с неровной поверхностью. В течение последующих нескольких лет печень продолжает увеличиваться, становится бугристой и болезненной. У больных отмечаются слабость, похудание, в дальнейшем развиваются желтуха и асцит [1, 5].

В связи с длительным бессимптомным периодом, с особенностями роста паразита, который имеет сходство со злокачественными опухолями печени, отсутствием патогномичных симптомов, а также редкостью встречаемости альвеококкоза на территории Ульяновской области его своевременная и точная диагностика может вызывать затруднения. Таким образом, изучение клинико-морфологических особенностей протекания альвеококкоза и его дифференциальная диагностика со злокачественными образованиями представляются весьма актуальными.

Цель исследования. Изучение клинических и морфологических проявлений альвеококкоза и уточнение некоторых аспектов его дифференциальной диагностики с субтотальным поражением правой доли печени альвеококком на примере аутопсийного случая.

Материалы и методы. Вскрытие проводилось в условиях патологоанатомического отделения по стандартной методике. Для гистологического исследования аутопаты печени, легкого, пищевода фиксировались в 10 % нейтральном формалине, после чего их заливали в парафин. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. Изучение гистологических препаратов проводили с помощью светового микроскопа Carl Zeiss Axiostar plus. После получения результатов патологоанатомического и гистологического исследований ретроспективно были проанализированы материалы истории болезни.

Результаты и обсуждение

Анамнез болезни. Больная К. 23 лет, жительница Ульяновской области, обратилась в районную больницу с жалобами на отеки ног, в связи с чем была госпитализирована по поводу заболевания почек, но лечение эффекта не дало; она была направлена в ГУЗ УОКБ на дообследование, где при прохождении ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости у больной было выявлено образование в печени; дополнительно были выполнены фиброгастродуоденоскопия и колоноскопия. Позднее началось ухудшение состояния больной: появились тошнота, рвота, общая слабость, головокружение, боли в правом подреберье, в связи с чем она была госпитализирована в терапевтическое отделение многопрофильной больницы.

Объективно. При поступлении состояние больной средней тяжести, заторможена. Кожные покровы бледноватые, лимфатические узлы не пальпируются, живот мягкий, увеличен в объеме, печень выступает на 15 см из-под края ребра. Отмечается отеки голеней и стоп.

Данные обследования. Общий анализ крови: Hb – 104 г/л, Eг – 3×10^{12} г/л, Leu – $4,6 \times 10^9$ г/л, СОЭ – 36 мм/ч, ЦП 1,0, э – 4, п – 1, с – 78, л – 12, м – 5. Общий анализ мочи: патологии не выявлено. Биохимический анализ

крови: креатинин – 60 мкмоль/л, АСТ – 152, АЛТ – 125, глюкоза – 5,1 ммоль/л, мочевины – 3,8, общ. белок – 74,1 г/л, альбумин – 26,3 г/л, коэффициент альбумин/глобулин – 0,6, билирубин – 73,5 мкмоль/л, непрямого билирубина – 24 мкмоль/л, щелочная фосфатаза – 474 ед./л.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: объемное образование в печени, гепатомегалия, свободная жидкость в брюшной полости, лимфостаз обеих нижних конечностей.

Компьютерная томограмма (КТ) грудной клетки: легочные поля без очаговых и инфильтративных изменений, легочный рисунок усилен, деформирован, больше справа в нижних отделах. Правый купол диафрагмы определяется в горизонтальном положении на уровне заднего отрезка 7-го ребра. Подмышечные лимфоузлы множественные, мелкие до 0,6 см. Заключение: релаксация правого купола диафрагмы, компрессионный ателектаз нижней доли правого легкого.

КТ органов брюшной полости: печень в размерах значительно увеличена. В правой доле печени, начиная от купола диафрагмы и распространяясь вниз до ворот печени, определяется объемное образование неправильной формы без четких контуров размерами 18,2×11,8×10,0 см. Структура образования неоднородная с наличием участка распада в центре и кальцинозом по периферии. Внутривенные вены не расширены. Желчный пузырь овальной формы с четкими контурами. Парааортально определяются увеличенные лимфоузлы, сливающиеся слева в конгломерат. В брюшной полости большое количество свободной жидкости. Заключение: объемное образование правой доли печени, гепатомегалия, асцит, забрюшинная лимфаденопатия.

Фиброгастродуоденоскопия: варикозное расширение вен пищевода 2 степени, гипертрофический зернистый очаговый рефлюкс-гастрит, неполные эрозии желудка, эрозивный бульбит.

Онкомаркеры: СА 19,9 – 0, РЭА – 0,84, альфа-фетопротеин – 0,82.

Результат серологического исследования методом иммуноферментного анализа

(ИФА): титр антител *Echinococcus granulosus* Ig G – 1:800.

Несмотря на проводимое лечение, состояние больной ухудшалось, нарастали явления портальной гипертензии, печеночно-клеточной недостаточности, холестаза и интоксикации, наблюдалось явление геморрагического синдрома – признаки пищеводно-желудочного кровотечения, отмечалась рвота сгустками крови. На фоне крайне тяжелого состояния, инкурабельного заболевания зафиксирована остановка сердечной деятельности и кровообращения, констатирована смерть больной.

При патологоанатомическом исследовании обнаружено следующее. Правая нижняя доля легкого в состоянии ателектаза (поджата к корню легкого). Правый купол диафрагмы плотный, бугристый, тесно спаян с поверхностью печени. Лимфатические узлы грудной полости мелкие, серовато-черного цвета. Слизистая пищевода с продольной складчатостью, серо-бурого цвета и с наличием в нижней трети варикозно расширенных вен с наложением тромбов на них. В просвете желудка кровь. Печень увеличена в размерах, преимущественно за счет правой доли, массой 4750 г, очень плотная на ощупь, капсула ее тонкая, блестящая, поверхность крупнобугристая, на поверхности правой доли крупных белесоватого цвета – выступы размерами от 3 до 15 см. На разрезе паренхима правой доли в виде желтого опухолевого узла размерами 22×21×14 см, мелкопористого вида с полостью распада в центре щелевидной формы размерами 7×2 см, с плотными участками в глубине узла. В воротной вене на протяжении 10 см обнаружены темно-бурые крошащиеся тромбы с распространением их в селезеночную вену и в печеночные вены левой доли. На основании вышеописанного можно считать, что у умершей имелся альвеококкоз печени, обусловивший развитие портальной гипертензии III стадии с последующим кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода, а непосредственной причиной смерти пациентки явилась острая постгеморрагическая анемия.

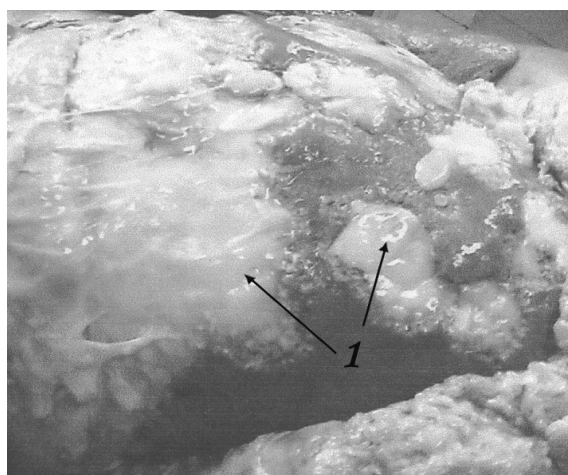
Гистологическое исследование аутопсийного материала показало, что архитектура

и структура правой доли печени в зоне поражения альвеококком нарушена за счет обширных полей некрозов (рис. 1). Среди некротических масс множество погибших паразитарных кист различной величины с четко выраженными хитиновыми оболочками, вокруг них зона продуктивного воспаления с лимфогистиоцитарным клеточным валом (рис. 2) с примесью эозинофилов и наличием гигантских клеток инородных тел (рис. 3), фагоцитирующих элементов этой оболочки. В левой (непораженной доле) наблюдался тромбоз внутripеченочных вен, создавая картину сосудистого «цирроза печени» с дистрофическими и некробиотическими изменениями гепатоцитов, отеком пространств Диссе и перилубулярным фиброзом стромы (рис. 4). На интима портальной вены обнаружены обширные тромботические наложения со слабовыраженной воспалительной инфильтрацией. В легких видны крупноочаговые ателектазы и дисателектазы с выраженным полнокровием сосудов паренхимы и межальвеолярных перегородок. В нижней трети пищевода, в месте изъязвления слизистая отсутствует, видны наложения некротического детрита с умеренно-выраженной воспалительной инфильтрацией.

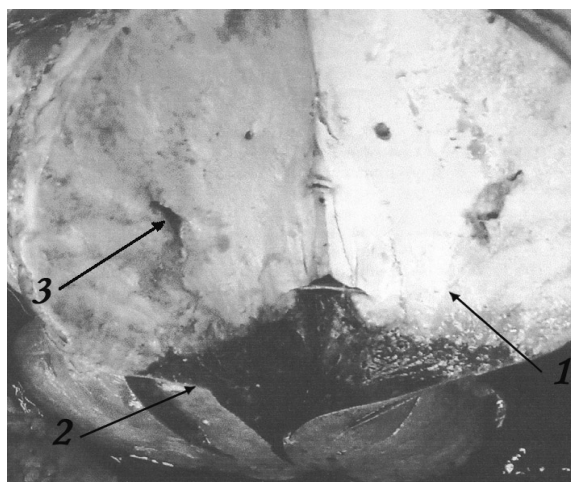
Согласно полученным результатам общего анализа крови у больной отмечалось снижение уровня гемоглобина, уменьшение количества эритроцитов, увеличение времени осадочных проб, лимфоцитопения, что указывало на анемию, возможную кровопотерю и воспалительный процесс в организме [7]. Биохимический анализ крови позволил выявить гипоальбуминемию, увеличение глобулинов в крови, гипербилирубинемия, возрастание уровня непрямого билирубина, значительное увеличение уровня АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, что указывает на значительное поражение печеночной паренхимы с нарушением ее белковосинтетической и желчеобразовательной функции, т.е. свидетельствует о печеночно-клеточной недостаточности [7]. Согласно результатам КТ и УЗИ в правой доле печени, от купола диафрагмы до ворот печени, обнаружено значительного размера неправильной формы, без четких контуров, неоднородной структуры, с участ-

ком распада и кальцинозом объемное образование, которое вызывало релаксацию правого купола диафрагмы, ателектаз правой доли легкого и сдавление ворот печени. В свою очередь длительное сдавление ворот печени обусловило нарушение оттока желчи с развитием портальной гипертензии, вследствие которой возник асцит и лимфостаз нижних конечностей, а отсутствие креатинина и мочевины в крови, белка в моче свидетельствова-

ло о сохранной функции почек. Портальная гипертензия явилась причиной варикозного расширения вен пищевода с последующими эпизодами пищеводно-желудочного кровотечения. Также отмечалось увеличение забрюшинных, подмышечных лимфоузлов. Принимая во внимание вышеописанные данные, был выставлен предварительный клинический диагноз: первичный рак печени 4 стадии.



а



б

Рис. 1. Макропрепарат печени:
а – поверхность правой доли; б – правая доля печени на разрезе;
1 – участок с паразитарными кистами;
2 – участок полнокровной паренхимы печени;
3 – полость распада

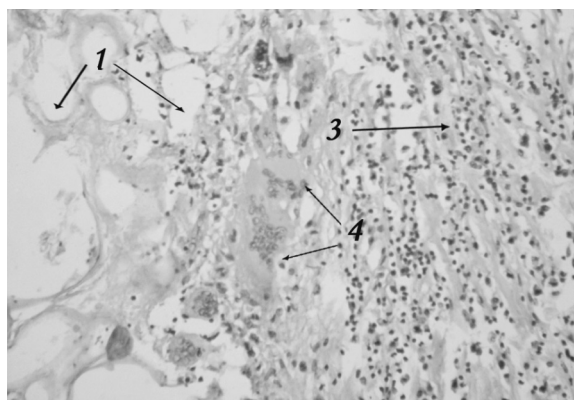
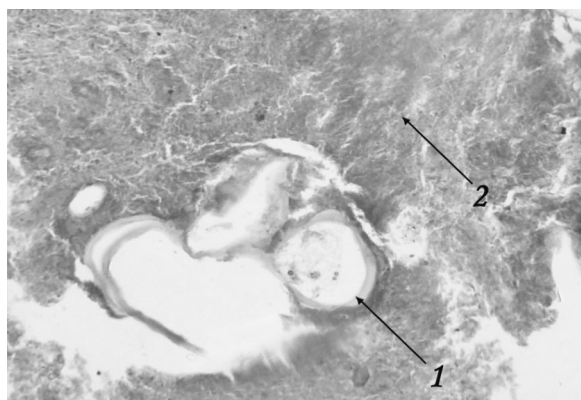


Рис. 2. Микропрепарат правой доли печени:
1 – кисты альвеококка с хитиновыми оболочками;
2 – поля некроза;
3 – лимфогистиоцитарный вал вокруг альвеококковых кист;
4 – гигантские клетки инородных тел. Окраска гематоксилин-эозином; ув. $\times 150$

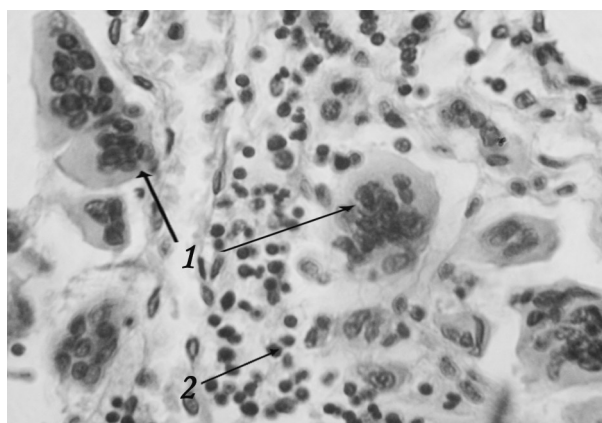


Рис. 3. Микропрепарат правой доли печени:
1 – гигантские клетки инородных тел; 2 – лимфоциты.
Окраска гематоксилин-эозином; ув. $\times 600$

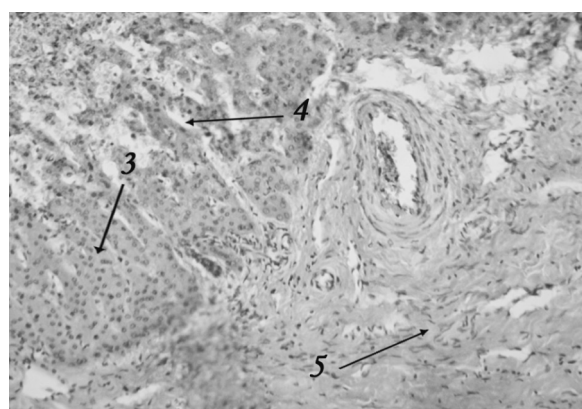
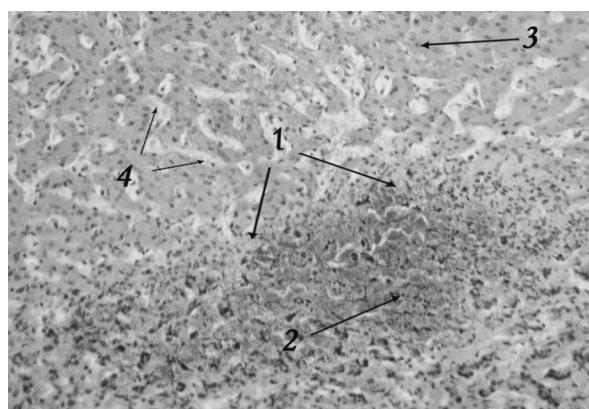


Рис. 4. Микропрепарат левой доли печени. Картина «сосудистого цирроза»:
1 – полнокровие центральных отделов долек; 2 – отложения гемосидерина; 3 – гепатоциты;
4 – расширенные пространства Диссе; 5 – фиброз портальных трактов.
Окраска гематоксилин-эозином; ув. $\times 150$

Тем не менее для постановки точного диагноза клиницистами в дальнейшем проводилась дифференциальная диагностика с гепатозами, циррозом, гемангиомами, хроническими гепатитами, паразитарными кистами печени. Чрезмерно выраженная гепатомегалия и очаговый характер поражения печени у больной позволили исключить цирроз, гепатоз, гемангиомы. Проведены анализы на онкомаркеры (СА 19,9, РЭА, α -фетопротейн), результаты которых оказались в пределах нормы, а следовательно, ставили под сомнение наличие опухолевых заболеваний. Поэтому возникла необходимость провести ИФА на наличие антител к *Echinicoccus granulosus*, положительные результаты которого подтвердили паразитарный характер образования, в пользу чего и свидетельствовали

следующие данные: высокое стояние диафрагмы, выбухание ее купола, нечеткие контуры образования и кальцинаты по периферии, отрицательные значения онкомаркеров, гипербилирубинемия, гипоальбуминемия. Принимая во внимание форму и характер образования, наличие очага распада в центре, отсутствие дочерних кист, особенности отложения кальцинатов, метастатический характер роста, был выставлен клинический диагноз: альвеококкоз печени, что и было подтверждено при патологоанатомическом и гистологическом исследованиях.

При макроскопическом исследовании на поверхности печени были обнаружены светлые хитиновые образования (рис. 1а), которые на разрезе имели гомогенную структуру с участком распада в центре (рис. 1б). Микроско-

пическое исследование подтвердило наличие множества погибших паразитарных кист (рис. 2). В непораженной доле печени по причине сдавления печеночной вены наблюдалось венозное полнокровие в центрлобулярных отделах с реактивным фиброзным разрастанием стромы по периферии долек (рис. 4).

Согласно клинической классификации эхинококкозов печени Б.И. Альперовича [1] выделяют стадию неосложненного, бессимптомного течения и стадию осложненного течения, во время которой больные начинают предъявлять жалобы на боли в эпигастрии, гепатомегалию, пальпируемую плотную опухоль, общую слабость, недомогание, похудание. Более редкими признаками являются аллергические реакции, лихорадка, асцит, спленомегалия [1, 2, 7].

Для диагностики имеют значение ультразвуковое исследование, компьютерная томография, серологические пробы, а в спорных случаях – лапароскопия [1, 2, 5]. УЗИ позволяет выявить наличие образования, которое при неосложненном альвеококкозе представляет собой образование с неровными, нечеткими контурами неправильной формы. Более подробные данные позволяет получить компьютерная томография, которая при альвеококкозе дает возможность выявить такие характерные особенности, как неровные формы образования, гомогенность на неосложненной стадии или негетогенность за счет участков распада на стадии осложнений с узловой или диффузной глыбчатой кальцинацией, отсутствие дочерних пузырей [2, 8]. В отличие от злокачественных опухолей достаточно четко визуализируются контуры и стенки (оболочка) паразитарного узла в виде ободка пониженной плотности. Денситометрические показатели у эхинококковых кист выше, чем у непаразитарных кист [8].

Дифференцировать эхинококкоз и альвеококкоз следует с опухолевыми заболеваниями печени. Согласно рекомендациям С.Д. Подымовой [5] при обнаружении очагового поражения печени необходимо провести анализ на α -фетопроtein, положительные пробы которого будут указывать на доброкачественные опухоли [5]. В случае отрицательного результата проводится реакция

Каццони или ИФА на антитела к эхинококкоку, положительный результат которых позволяет выявить эхинококк и альвеококк. В случае отрицательного результата необходимо провести лапароскопию и ангиографию печени для постановки нозологического диагноза (ангиомы, поликистоза, солитарной кисты и рака печени) [2, 5].

В спорных случаях рекомендуется проведение лапароскопии, что позволяет наиболее точно установить клинический диагноз и скорректировать лечение [5]. Необходимо учитывать, что лапароскопия также входит в стандарт оказания стационарной помощи при хирургическом лечении эхинококкозов печени на любой стадии заболевания [6]. Хотя в описываемом нами случае, учитывая обширность поражения печени и тяжесть состояния больной на фоне выраженной портальной гипертензии, это не сыграло бы положительную решающую роль для исхода данного заболевания.

Заключение. Редкость встречаемости на территории Ульяновской области альвеококкоза, длительный бессимптомный период, позднее обращение пациентов, отсутствие патогномоничных признаков и четкого алгоритма действий, сложность диагностики приводят к росту неоперабельных случаев и увеличению летальности. Дифференциальную диагностику альвеококкоза необходимо проводить с опухолевыми заболеваниями печени, где наиболее информативными методами являются ультразвуковое исследование, компьютерная томография, серологические пробы методом ИФА, исследование крови на онкомаркеры.

1. Альперович Б. И. Хирургия печени и желчных путей. Томск : Изд-во Томского ун-та, 1983. 350 с.

2. Дягилева Т. С. Альвеококкоз и эхинококкоз печени (диагностика и хирургическое лечение) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27. Якутск, 2002. 19 с.

3. Кузовлев Н. Ф., Дягилева Т. С., Аржакова В. И. Эпидемиология паразитарных заболеваний печени в Якутии // Анналы хирургической гепатологии : материалы V конф. хирургов-гепатологов. Томск, 1997. С. 43–44.

4. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 30.09.2010 г. № 01/14090-0-32 «О заболеваемости эхинококкозом в РФ». URL: http://rospotrebnadzor.ru /c/journal/view_article. Дата обращения 23.02.12.

5. Подымова С. Д. Болезни печени : руководство для врачей. 4-е изд., перераб. М. : Медицина, 2005. 768 с.

6. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 24.04.2006 г. № 315 «Об утверждении стандартов медицин-

ской помощи больным с инвазией печени, вызванной *Echinicoccus granulosus*, и инвазией печени, вызванной *Echinococcus multilocularis*». М. : ГЭОТАР, 2007.

7. Тиц Н. У., Меньшиков В. В. Клиническое руководство по лабораторным тестам. М. : ЮНИМЕД-пресс, 2003. 960 с.

8. Черемисинов О. В. Комплексная дифференциальная лучевая диагностика при хирургическом лечении альвеококка и эхинококка : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27, 14.00.19. М., 2005. 46 с.

ALVEOCOCCOSIS LIVER: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL AUTOPSY CASE ANALYSIS AND ISSUES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

V.N. Gerasimov¹, T.I. Kuznetsova²

¹*Ulyanovsk Regional Hospital,*

²*Ulyanovsk State University*

The especially alveococcosis of liver and differential diagnosis algorithm was investigated by the example of clinical and autopsy cases. The morphology of the liver affected alveococcus was studied.

Keywords: alveococcosis, liver.

УДК 615.739.11; 616.71-007.235-08

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ КАЛЬЦИЯ В КАЛЬЦИЙСОДЕРЖАЩИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВКАХ

Л.А. Михеева, Г.Т. Брынских, Т.С. Миронычева

Ульяновский государственный университет

В работе приведены данные по экспериментальному определению содержания общего и растворимого кальция в кальцийсодержащих лекарственных препаратах и биологически активных добавках, а также приведены данные по сравнительной оценке стоимости исследованных препаратов.

Ключевые слова: кальций, витамин D, нехватка кальция в организме, комплексонометрическое титрование, трилон Б, биологически активные добавки.

Введение. Кальций является одним из важнейших неорганических элементов в метаболизме человека, с достаточно высокой дозой потребления. В соответствующих концентрациях и при хорошей усвояемости кальций формирует здоровые зубы, крепкие и прочные кости, развитую мускулатуру, эластичную, упругую кожу, здоровую нервную систему, регулирует ритмы сердцебиения, формирует осанку, четкий ум и здоровые внутренние органы. Ионы кальция влияют на проницаемость мембран, свертывание крови и сокращение мышц. С его помощью происходит передача импульсов между нервными клетками. Недостаток кальция в крови ведет к раздражительности, неврозам, депрессии [2, 4, 15].

Кальций должен поступать в организм в сбалансированном количестве, так как его избыток может приводить к дефициту цинка и фосфора. В то же время кальций препятствует накоплению токсичного свинца в костной ткани. Нехватка кальция ведет к таким серьезным заболеваниям, как, например, остеопороз, рахит, нарушение деятельности мозга, артрит, невралгия, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания и многие др. [6, 14].

Спортсмены и те, кто занимается тяжелым физическим трудом, обычно не испытывают недостатка в кальции (при условии его достаточного поступления в организм), так как у них повышено усвоение кальция по

сравнению с людьми, ведущими малоподвижный образ жизни.

Кальций концентрируется в костях, где образуется хранилище по принципу пьезоэлектрического эффекта. То есть переходу кальция в костную ткань способствует двигательная активность. Ее снижение довольно быстро приводит к дисбалансу кальция в организме, т.е. к его недостатку. Для некоторых категорий людей (спортсменов, резко закончивших свою спортивную карьеру или проходящих реабилитацию после переломов и травм, космонавтов во время космических полетов) недостаток кальция в костях – обычное явление. Нехватку кальция у них восполняют проведением 2–3 раза в год курсовых приемов кальцийсодержащих препаратов [1].

Содержание кальция в организме взрослого человека – около 20 г на 1 кг массы тела, а у новорожденного – 9 г на 1 кг массы тела. Почти 99 % всего кальция, находящегося в организме человека, концентрируется в костной и хрящевой тканях в виде различных соединений. Оставшаяся часть распределяется внутри клеток мягких тканей и во внеклеточной жидкости.

Суточная доза потребления кальция с пищей для взрослого человека составляет 1 г [11]. Но при этом необходимо учитывать, что не все формы кальция, поступающие с пищей, легко усваиваются организмом или усваиваются одинаково эффективно.

Усвоение кальция происходит довольно сложно. Почти все соединения кальция нерастворимы в воде и поэтому, попадая с пищей в организм человека, только частично переходят в растворимые соединения под воздействием желудочного сока и щелочной среды тонкого кишечника. Только желчные кислоты способны переводить большую часть кальция в усвояемые формы. Считается, что наиболее усвояемые формы кальция содержатся в молоке, а поэтому сбалансированный по кальцию рацион человека должен включать в себя не менее 0,5 л молока в сут.

В растущем организме процесс окостенения происходит при оптимальном соотношении между кальцием и фосфором в суточном пищевом рационе. Это соотношение регулируется витамином D [5, 7, 13].

Значительное количество кальция содержится в молоке и молочных продуктах, некоторых овощах (капуста, чесноке, сельдерее, петрушке), фруктах и ягодах (крыжовнике, смородине, клубнике, вишне). Некоторые культуры (злаковые, щавель, шпинат) замедляют всасывание пищевого кальция. Эти продукты содержат фитиновую или щавелевую кислоты, которые, взаимодействуя с кальцием, образуют нерастворимые соли – фитаты и оксалаты, вследствие чего всасывание кальция затрудняется. Поэтому необходимо учитывать совместимость продуктов питания с учетом антогонизма или синергизма поступления в организм различных элементов.

Все препараты кальция можно разделить на 3 группы:

- монопрепараты,
- препараты кальция с витамином D,
- комбинированные витаминно-минеральные комплексы, содержащие кальций.

Монопрепараты кальция недороги и общедоступны, но их недостатком является то, что витамин D как фактор поддержания гомеостаза кальция является также важным элементом патогенеза большинства форм остеопорозических состояний, и при его дефиците прием монопрепаратов является неэффективным ни с лечебной, ни с профилактической целями [2, 7, 10].

Прием препаратов содержащих и кальций, и витамин D патогенетически обоснован.

Но прием этих лекарственных средств требует осторожного подхода в отношении длительности приема, так как жирорастворимые витамины, в т.ч. витамин D, при длительном применении способны накапливаться в организме. Чем дольше происходит прием витамина D, тем выше риск развития гипервитаминоза. При длительном приеме таких средств необходимо регулярно проводить контроль уровня кальция в крови и моче.

Цель исследования. Определение количественного содержания общего и растворимого кальция в кальцийсодержащих фармацевтических препаратах и биологически активных добавках и анализ себестоимости существующих препаратов кальция.

Материалы и методы. Количество лекарственных препаратов и БАДов, используемых для восполнения потерь кальция постоянно увеличивается. Наряду с давно используемыми для восполнения потерь кальция препаратами (кальция глюконат, кальция глицерофосфат) в последнее время стали активно применяться новые. Однако в большинстве из них не указано, завышено или занижено содержание кальция.

Поскольку заключение о качестве лекарственных средств можно сделать только на основании анализа пробы, нами были исследованы несколько наиболее популярных кальцийсодержащих препаратов: Кальцемин («Сагмел», США), Глюконат кальция («Татхимфармпрепараты», Россия), Кальций D₃ Никомед («Никомед Фарма АС», Норвегия), Кальцинова (KRKA, Словения), Компливит кальций D₃ («Фармстандарт» – уфимский витаминный завод, Россия), Натекаль D₃ («Италфармако», Италия), Витрум кальций («Юнифарм», США), а также биологически активные добавки Кальций Актив (ОАО «Диод», Россия), Кальцид (ООО «Комфорт Комплекс», Россия), Кальций-D₃ с витаминами (ООО «Люми», Россия), Горный кальций (ЗАО «Эвалар», Россия), Морской кальций (ООО «В-МИН+», Россия) и такие природные источники кальция, как мел и яичная скорлупа. Основные результаты работы были опубликованы ранее [9].

Отбор выборки готовых лекарственных средств осуществляли в соответствии с тре-

бованиями инструкций по контролю, утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации, только из неповрежденных укупоренных и упакованных в соответствии с требованиями нормативно-технической документации упаковочных единиц.

Отбор проб природных источников кальция мела и яичной скорлупы производили в соответствии с общей статьей, изложенной в Государственной фармакопее XI (вып. 2) [3].

В фармацевтическом анализе используются различные методы исследования. Однако химические методы анализа оказались самыми надежными и эффективными: они дают возможность выполнить анализ быстро и с высокой достоверностью. В случае сомнения в результатах анализа последнее слово остается за химическими методами. Исходя из этого для определения кальция мы использовали гравиметрический и титриметрический методы анализа, которые отличаются большой степенью точности и высокой достоверностью.

Общее содержание кальция определяли путем озоления исследуемых образцов в муфельной печи при температуре 400–500 °С, растворением в соляной кислоте с последующим комплексонометрическим титрованием трилоном Б.

Содержание растворимого кальция мы определяли, создавая модель желудочного сока из соляной кислоты и с последующим титрованием трилоном Б.

Метод комплексонометрического титрования основан на реакции образования прочных комплексов динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (трилон Б) с ионами металлов, в частности Ca^{2+} .

Наиболее благоприятной для комплексообразования реакцией среды является pH 8–10. Поэтому титрование проводили в присутствии аммиачного буфера при pH 10. В качестве индикатора используется эриохром черный Т (хромовый темно-синий). Индикатор образует с ионами кальция комплексное соединение фиолетового цвета. При титровании раствора трилоном Б в точке эк-

вивалентности фиолетовая окраска переходит в синюю. Для анализа используют только реактивы аналитической квалификации и дистиллированную воду:

- 1) хлорид аммония ч.д.а.
по ГОСТ 3773-07,
- 2) аммиак ч.д.а. по ГОСТ 3760-08,
- 3) трилон Б ч.д.а. по ГОСТ 10652-08,
- 4) карбонат кальция ч.д.а.
по ГОСТ 4530-00,
- 5) соляная кислота ч.д.а.
по ГОСТ 3118-01,
- 6) эриохром черный Т.

Результаты и обсуждение. Для определения общего и растворимого кальция в фармацевтических препаратах и БАДах готовили пробы по методике [8]. Содержание ионов кальция в пересчете на 100 г лекарственного препарата или БАДа в % рассчитывали по формуле

$$\% \text{Ca} = \frac{M \times N \times V_T \times V_{\text{экстр}}}{1000 \times V_{\text{пр}} \times m_{\text{пр}}},$$

где М – атомная масса кальция; N – нормальность раствора трилона Б, г-экв/л; V_T – объем израсходованного 0,1n раствора титранта, мл; $V_{\text{пр}}$ – объем пробы, взятой для определения, мл; $V_{\text{экстр}}$ – объем полученного экстракта, мл; $m_{\text{пр}}$ – масса пробы, взятой для анализа, г.

Повторяемость метода составляет $\pm 0,04$ ммоль/л, что соответствует примерно 2 каплям раствора трилона Б.

Результаты исследований приведены в табл. 1.

Как видно из приведенной таблицы, наибольшее количество общего кальция содержится в лекарственном препарате Кальцемин, наименьшее – в биологически активной добавке Кальций Актив. Наибольшее содержание растворимого кальция находится в лекарственном препарате Кальций Д3 Никомед, незначительно меньше – в препарате Компливит кальций Д3. Наименьшее содержание растворимого кальция находится в биологически активной добавке Кальций Актив.

Нами была проведена оценка стоимости препаратов, которая приведена в табл. 2.

Таблица 1

Содержание общего и растворимого кальция в исследуемых препаратах

Препарат	Содержание растворимого кальция, % (в пересчете на сухое вещество)	Общее содержание кальция, % (в пересчете на сухое вещество)
Кальцид	54,8–59,9	67,7–68,3
Кальций D ₃ Никомед	59,3–65,2	67,08–68,0
Кальцемин	47,22–49,08	91,77–96,96
Кальцинова	10,3–11,02	78,15–78,8
Компливит кальций D ₃	56,61–64,21	88,4–89,38
Морской кальций	38,19–39,72	80,74–82,26
Кальций Актив	3,21–4,95	6,8–6,91
Горный кальций	61,07–61,26	74,52–76,74
Глюконат кальция	16,09–19,4	76,08–83,83
Натекаль D ₃	41,18–41,82	67,98–69,51
Кальций-D ₃ с витаминами	59,12–60,12	66,86–68,24
Витрум Кальций	51,97–56,27	66,74–68,12
Мел	19,45–21,04	78,39–84,81
Яичная скорлупа	45,88–46,61	66,46–68,33

Таблица 2

Средние ориентировочные цены препаратов

Препарат	Цена за 1 табл.	Изготовитель
Кальций D ₃ Никомед	5,45 руб.	«Никомед Фарма», Норвегия
Витрум Кальций	5,05 руб.	«Юнифарм Инк.», США
Кальцемин	4,02 руб.	«Сагмел», США
Натекаль D ₃	3,98 руб.	АО «Италфармако», Италия
Скорлупа куриных яиц (1 яйцо=7 г)	3,79 руб.	Россия
Кальцинова	3,65 руб.	KRKA, Словения
Компливит кальций D ₃	3,46 руб.	ОАО «Фармстандарт», Россия
Кальций Актив	1,38 руб.	ОАО «Диод», Россия
Горный кальций	1,30 руб.	ЗАО «Эвалар», Россия
Кальций-D ₃ с витаминами	0,88 руб.	ООО «Люми», Россия
Морской кальций	0,85 руб.	ООО «В-МИН+», Россия
Глюконат кальция	0,78 руб.	«Татхимфармпрепараты», Россия
Мел (100 г)	0,75 руб.	ООО «Миг», Россия
Кальцид	0,71 руб.	ООО «Комфорт-комплекс», Россия

Заключение. В ходе работы был проведен анализ содержания общего и растворимого кальция в кальцийсодержащих лекарственных препаратах и биологически активных добавках. По полученным результатам можно сделать вывод, что не все исследуемые препараты способны удовлетворять необходимую потребность организма в биологически доступном кальции. С учетом дозировок, предписанных препаратам, следует отметить, что медикаменты Кальций D₃ Никомед и Компливит кальций D₃ содержат избыточное для организма содержание кальция, что может привести к дисбалансу кальциево-фосфорного обмена и другим неблагоприятным воздействием на организм. С учетом содержания растворимого кальция в препаратах Кальцецин, Глюконат кальция, Натекаль D₃ и Морской кальций можно отметить, что они оптимально удовлетворяют потребностям организма при их употреблении в предписанных количествах. Кроме того, наиболее экономичным медикаментом, удовлетворяющим потребности организма в биологически доступном кальции, является Морской кальций при средней стоимости одной таблетки всего 85 копеек.

1. Бекетова Т. А. Препараты кальция в профилактике и лечении остеопороза // Врач. 2008. № 10. С. 71–74.

2. Биохимия человека. В 2-х т. / Р. Марри [и др.]. М.: Мир, 1993. Т. 1. 384 с.

3. Государственная фармакопея Российской Федерации. М.: Медицина, 1991. 359 с.

4. Гринштейн Б., Гринштейн А. Наглядная биохимия. М.: Медицина, 2000. 480 с.

5. Дыдыкина, И. С. Остеопороз: серьезная медико-социальная проблема. Роль витамина D в патогенезе и лечении остеопороза // РМЖ. 2008. № 4. С. 186–189.

6. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / под ред. Л. Е. Беневоленской, О.М. Лесняк. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 176 с.

7. Комбинированное лечение остеопороза: аналоги бисфосфонатов и аналоги гормона витамина D / Е. Шахт [и др.] // РМЖ. 2009. № 3. С. 195–204.

8. Крешков, А. П., Ярославцев А. А. Курс аналитической химии. Кн. 2. М.: Химия, 1964. 324 с.

9. Михеева, Л. А., Брынских Г. Т., Фролова О. В. Определение содержания кальция в кальцийсодержащих лекарственных препаратах и биологически активных добавках // Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие. 2012. Т. 7, № 3. С. 68–71.

10. Мкртумян А. М., Бирюкова Е. В. Бисфосфонаты в терапии остеопороза // Проблемы эндокринологии. 2008. № 3. С. 51–54.

11. Нормы физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения СССР / Министерство здравоохранения СССР, 1991. 112 с.

12. Роль факторов риска в диагностике остеопороза и принятии решения о назначении терапии. Эффективность бисфосфонатов в лечении остеопороза / Ж. Е. Белая [и др.] // РМЖ. 2009. № 10. С. 706–711.

13. Спиричев В. Б. Роль витаминов и минеральных веществ в остеогенезе и профилактике остеопатий у детей // Вопросы детской диетологии. 2003. № 1 (1). С. 40–49.

14. Торопцова Н. В., Никитинская О. А. Постменопаузальный остеопороз // Лечащий врач. 2009. № 3. С. 37–40.

15. Цурко В. В. Остеопороз, кальцификация ткани и атерогенез: роль кальция и витамина D в пусковом механизме // Клин. геронтол. 2009. № 2. С. 3–8.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE CONTENT OF CALCIUM IN CALCIUM OF THE CONTAINING PHARMACEUTICAL PREPARATIONS AND BIOLOGICALLY ACTIVE ADDITIVES

L.A. Mikheeva, G.T. Brynsky, T.S. Mironicheva

Ulyanovsk State University

In work the data by experimental definition of the maintenance of the general and soluble calcium in medical products and biologically active additives is cited, and also the data on comparative estimation of cost of the investigated preparations is cited.

Keywords: calcium, vitamin D, shortage of calcium in an organism, chelatometrical titration, trilon B, biologically active additives.

НОРМАЛЬНАЯ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612.282:612.285

РЕАКЦИИ ДЫХАНИЯ ПРИ МИКРОИНЪЕКЦИЯХ ГАМК И ПЕНИЦИЛЛИНА В ОБЛАСТЬ ДОРСАЛЬНОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ГРУППЫ У КРЫС

Д.С. Татаринцева, Н.Г. Маньшина, О.А. Ведясова

Самарский государственный университет

В острых опытах на наркотизированных половозрелых крысах изучены реакции дыхания при микроинъекциях растворов ГАМК (10^{-5} М) и пенициллина (10^{-7} М) в область дорсальной респираторной группы (ДРГ). Показано, что инъекции ГАМК укорачивают время вдоха и выдоха, повышая частоту дыхания, при этом дыхательный объем и легочная вентиляция уменьшаются. Введение в область ДРГ неселективного блокатора ГАМК_A-рецепторов пенициллина пролонгирует вдох, существенно не меняя фазы выдоха, и снижает частоту и глубину дыхания. Наблюдаемые реакции свидетельствуют о различном вкладе ГАМКергических механизмов, в т.ч. ГАМК_A-рецепторов, области ДРГ в регуляцию частотных и объемных параметров паттерна дыхания.

Ключевые слова: паттерн дыхания, дорсальная респираторная группа, ГАМК, пенициллин, ГАМК_A-рецепторы.

Введение. Анализ нейромедиаторной организации взаимосвязей в дыхательном центре свидетельствует о том, что важную роль в формировании нормо- и патологических паттернов дыхания играет гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). На это указывает характер реакций дыхания в ответ на инъекции ГАМК, ее агонистов и антагонистов в желудочки мозга [1, 10], супрабульбарные структуры [6] и ядра бульбарного дыхательного центра [7, 11, 22]. В перечень респираторных эффектов, вызываемых действием ГАМК на бульбарном уровне, входят формирование возвратно-тормозного драйва в нейронных ансамблях дыхательного центра, модуляция импульсных разрядов респираторных нейронов [27, 29], изменение характера рефлекса Геринга–Брейера [1, 17], частотно-амплитудных параметров внешнего дыхания и активности дыхательных мышц [5, 20, 26]. Однако, несмотря на несомненность факта ГАМКергической регуляции дыхания, многие аспекты механизмов участия этой нейроактивной

аминокислоты в деятельности функционально различных отделов дыхательного центра до конца не изучены и остаются объектом интереса со стороны физиологов и клиницистов [28]. Так, по-прежнему актуален вопрос о роли ГАМК в регуляции дыхания на уровне дорсальной респираторной группы (ДРГ), которая представлена главным образом нейронами с инспираторно модулированным паттерном разряда [14, 19]. Нейроны ДРГ осуществляют восприятие и первичную обработку поступающей в дыхательный центр афферентации, обеспечивая реализацию важнейших дыхательных рефлексов [3], что позволяет рассматривать их как обязательное звено центрального механизма формирования паттерна дыхания [12, 19, 23].

Цель исследования. Проведение сравнительного анализа реакций внешнего дыхания у половозрелых крыс в условиях активации и блокады ГАМК-рецепторов ДРГ.

Материалы и методы. Поставлены острые опыты на 14 беспородных крысах обоего

пола массой 200–260 г, наркотизированных уретаном (1,5 мг/кг, внутривенно). Животным проводилась операция трахеостомии, после чего их располагали спиной вверх и фиксировали голову в стереотаксисе. Делали разрез кожи на голове и шее, раздвигали мышцы и через атланто-окципитальное отверстие осуществляли доступ к дорсальной

поверхности продолговатого мозга. Для микроинъекций в ДРГ (рис. 1) использовали растворы ГАМК (10^{-5} М) и неселективного антагониста ГАМК_A-рецепторов пенициллина (10^{-7} М), которые готовили их *tempore* методом разведения в искусственной спинномозговой жидкости.

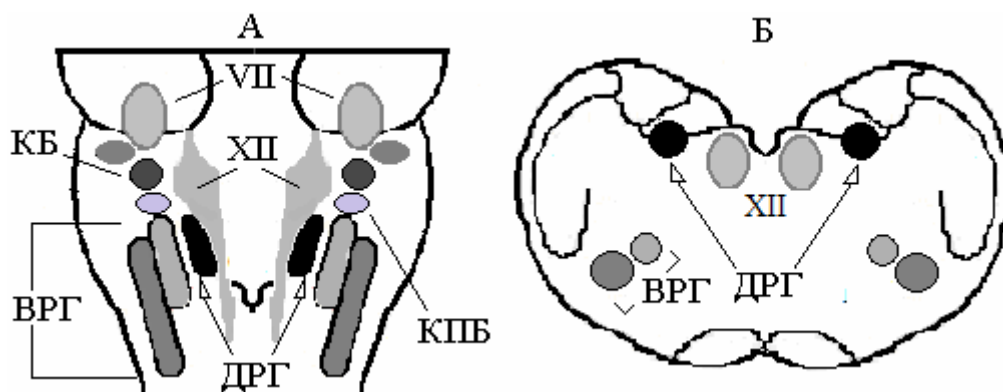


Рис. 1. Схема локализации ДРГ:

А – проекция ядер дыхательного центра на дорсальную поверхность ствола мозга;

Б – фронтальный срез ствола на уровне обех (по [16] в модификации авторов);

ДРГ – дорсальная респираторная группа; ВРГ – вентральная респираторная группа; KB – комплекс Бетцингера;

КПБ – комплекс пре-Бетцингера; VII и XII – ядра лицевого и подъязычного нервов

Микроинъекции осуществляли в объеме 0,2 мкл через стеклянную канюлю с диаметром кончика 20–25 мкм, укрепленную на игле микрошприца МШ-1. Стереотаксические координаты области инъекции в ДРГ соответствовали вентролатеральному отделу ядра солитарного тракта: роstralнее обех на 0,5 мм; латеральнее срединного шва на 0,5 мм; вглубь от дорсальной поверхности продолговатого мозга на 0,5 мм [24]. В каждом опыте раствор ГАМК инъецировали в правую ДРГ, а раствор пенициллина – в левую.

У животных анализировали паттерн внешнего дыхания, который регистрировали через трахеотомическую трубку при помощи электронного спирографа. Выходные сигналы от спирографа подавались на аналогово-цифровой преобразователь, а затем на компьютер, где записывались в виде спирограмм в программе PowerGraph 3.2 Professional (ООО «Интероптика-С»). Запись осуществляли в исходном состоянии через 1 мин и далее через каждые 5 мин в течение получаса после микроинъекции растворов в ДРГ. На спирограмме определяли основные времен-

ные и амплитудные параметры паттерна дыхания: длительность вдоха и выдоха (с), общую продолжительность дыхательного цикла (с), дыхательный объем (мл). По этим параметрам рассчитывали частоту дыхания (мин^{-1}) и минутный объем дыхания (мл/мин).

Статистическую обработку полученных данных проводили методом прямых разностей с использованием парного t-теста в программе SigmaStat; достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В опытах с микроинъекциями 10^{-5} М раствора ГАМК в ДРГ у крыс были зарегистрированы изменения как объемов внешнего дыхания, так и фазовой структуры дыхательного цикла. В частности, установлено, что активация ГАМК-рецепторов области ДРГ вызывала уменьшение времени обеих фаз дыхания. Причем тенденция укорочения вдоха проявлялась с 1-й мин воздействия ГАМК, в это время изменение составляло 10,2 % ($p < 0,05$) от исходного уровня ($225,0 \pm 8,2$ мс). Наибольший эффект отмечался на 30-й мин после микроинъекции, когда длительность вдоха снижа-

лась до $175,00 \pm 8,24$ мс, т.е. на 22,6 % ($p < 0,01$) от начального значения (рис. 2А). В динамике продолжительности выдоха тенденция укорочения имела меньшую выраженность. Кроме того, изменения выдоха достигали статистической значимости в более позд-

ние сроки экспозиции, а именно начиная с 15-й мин после микроинъекции. Максимум изменений выдоха, как и вдоха, был приурочен к 25–30-й мин после инъекции ГАМК, однако наблюдаемый эффект был заметно слабее (уменьшение на 12,2 %; $p < 0,05$).

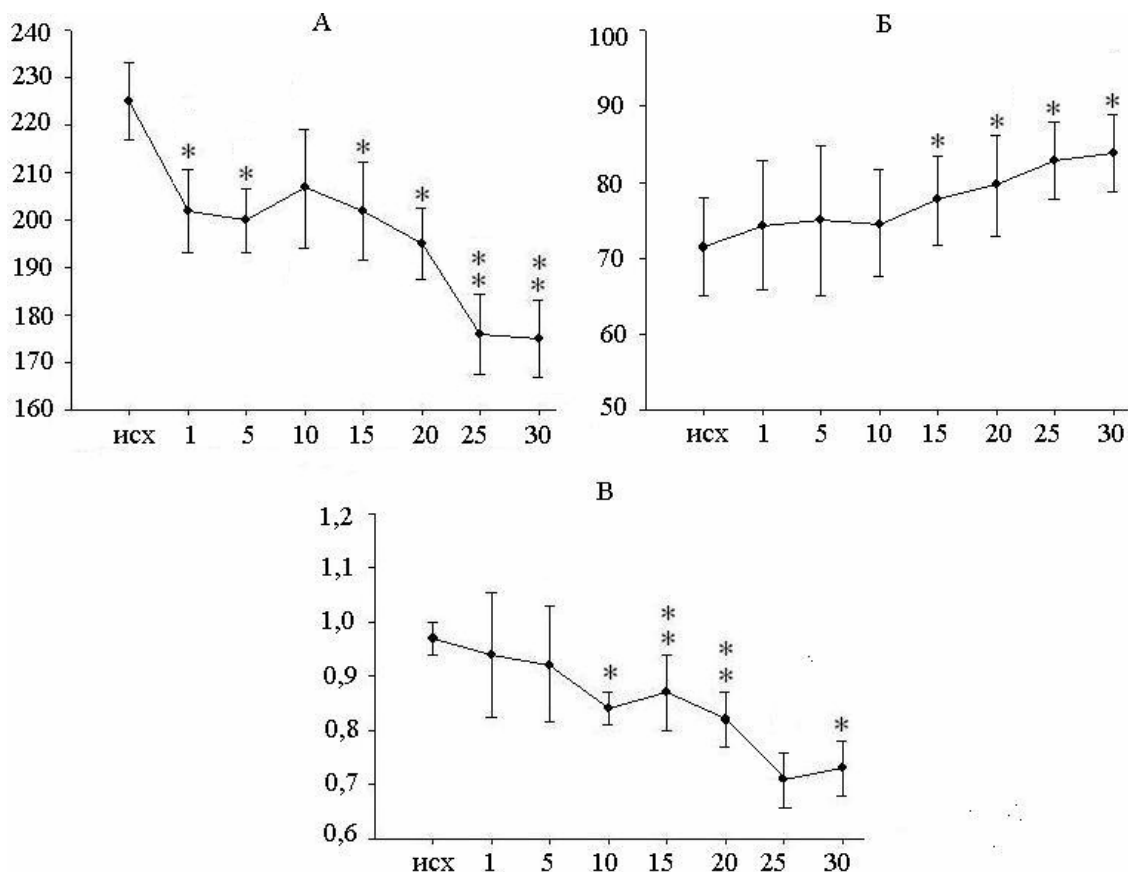


Рис. 2. Изменения показателей паттерна дыхания у крыс в разные сроки после микроинъекции 10^{-5} М раствора ГАМК в ДРГ по сравнению с исходным уровнем (исх). По оси ординат: на А – длительность вдоха (мс), на Б – частота дыхания (мин^{-1}), на В – дыхательный объем (мл); по оси абсцисс – время после инъекции (мин).
* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ (достоверность отличий от исходного уровня)

В результате уменьшения длительности вдоха и выдоха при введении раствора ГАМК в ДРГ снижалась общая продолжительность дыхательного цикла. Наибольшие отклонения (14,8 %; $p < 0,05$) были зарегистрированы в интервале с 20-й по 30-ю мин, что совпадало по времени с максимумом изменений инспираторной и экспираторной фаз. Уменьшение длительности дыхательного цикла при действии ГАМК на ДРГ приводило к росту частоты дыхания, наиболее заметному после 15-й мин экспозиции (рис. 2Б). В целом, частота дыхания увеличивалась от $71,40 \pm 7,33$

(исходный фон) до $83,90 \pm 9,43 \text{ мин}^{-1}$ (конец экспозиции), что составляло 17,5 % ($p < 0,05$).

Одновременно с увеличением скорости генерации ритмической активности дыхательного центра, о чем можно судить по частоте дыхания, при активации ГАМК-рецепторов ДРГ была выявлена закономерная тенденция уменьшения амплитудных параметров паттерна дыхания. Инъецируемый раствор ГАМК начинал вызывать статистически значимое снижение дыхательного объема после 10-й мин экспозиции. При этом уменьшение параметра составляло 13,4 %

($p < 0,05$), а к 25-й мин тормозной эффект усиливался и достигал 26,8 % (рис. 2В).

Необходимо подчеркнуть, что именно изменения глубины, а не частоты дыхания обуславливали характер изменений легочной вентиляции при активации ГАМК-рецепторов ДРГ. Так, минутный объем дыхания после микроинъекции ГАМК характеризовался уменьшением относительно исходного фона ($69,2 \pm 7,2$ мл/мин) в среднем на 15,3 % и составлял к концу экспозиции $58,70 \pm 5,23$ мл/мин.

При локальном введении в область ДРГ 10^{-7} М раствора пенициллина наблюдалась несколько иная картина, чем в случае инъекции ГАМК. В первую очередь следует отметить эффект пролонгирования инспираторной

фазы, продолжительность которой исходно равнялась $202,0 \pm 20,9$ мс, а на 20-й мин после инъекции антагониста увеличивалась до $265,0 \pm 13,7$ мс ($31,2\%$; $p < 0,01$). Такая направленность эффекта сохранялась до конца наблюдений. Что касается фазы экспирации, то ее длительность на фоне действия пенициллина также увеличивалась (в среднем на $11,6\%$; $p < 0,05$), что оказалось более чем в два раза слабее изменений вдоха. Следствием наблюдаемых преобразований фазовой структуры дыхательного цикла явилось снижение частоты дыхания в диапазоне от $86,50 \pm 7,33$ до $73,1 \pm 7,9$ мин $^{-1}$ с максимальным эффектом в $13,4\%$ ($p < 0,05$) на 10–20-й мин после микроинъекции блокатора ГАМК $_A$ -рецепторов (рис. 3А, В).

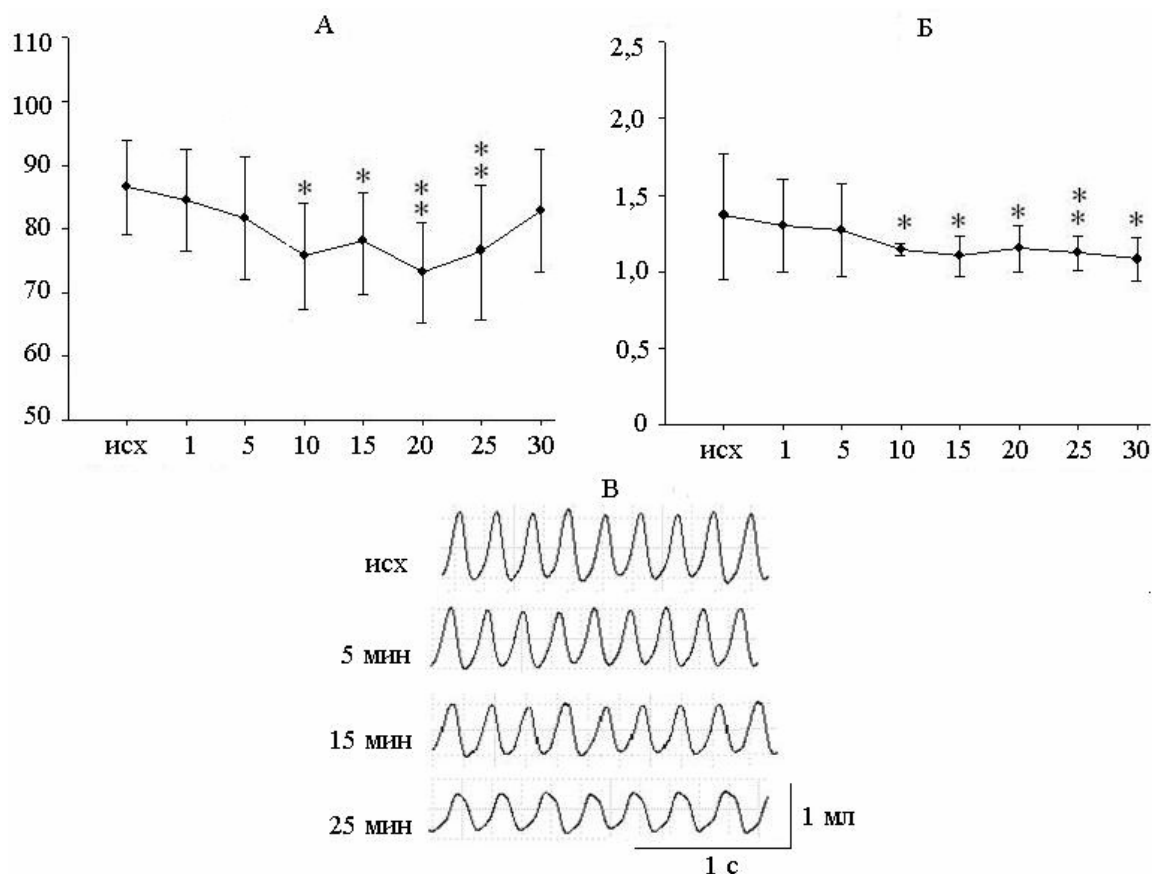


Рис. 3. Изменения показателей паттерна дыхания у крыс в разные сроки после микроинъекции 10^{-7} М раствора пенициллина в ДРГ по сравнению с исходным уровнем (исх). По оси ординат: на А – частота дыхания (мин $^{-1}$), на Б – дыхательный объем (мл); по оси абсцисс – время после инъекции (мин).

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ (достоверность отличий от исходного уровня). В – спирограммы

Следует также указать, что при введении пенициллина в ДРГ доминировали угнетающие влияния на глубину дыхания и такой ин-

тегральный параметр паттерна, как легочная вентиляция. В частности, в изменениях дыхательного объема (рис. 3Б, В) прослеживалась

выраженная тенденция к снижению в пределах 33,2 % ($p < 0,01$) относительно исходного уровня. Минутный объем дыхания уменьшался также весьма существенно (на 35,4 %; $p < 0,01$) в интервале от $75,3 \pm 13,2$ (исходный фон) до $48,60 \pm 5,06$ мл (30-я мин экспозиции), что обеспечивалось изменениями как частоты, так и, причем в большей степени, глубины дыхания.

Таким образом, активация и блокада ГАМК-рецепторов ДРГ у крыс вызывает широкий спектр изменений ритмики и глубины дыхания. При этом в качестве характерной реакции на активацию ГАМК-рецепторов следует указать укорочение времени вдоха и выдоха, что может быть связано с тормозящим действием медиатора на механизмы, определяющие длительность фаз дыхательного цикла. Вероятно, в первую очередь при инъекциях ГАМК в ДРГ усиливаются разные виды торможения, охватывающего обширные группы инспираторных нейронов вентrolатерального отдела ядра солитарного тракта [11], являющегося анатомическим коррелятом ДРГ [14, 16]. Результатом этого торможения может быть укорочение длительности нейрональных разрядов в сочетании с увеличением скорости их формирования во времени, на что указывает соответствующий рост частоты дыхательных движений. Следует заметить, что подобные респираторные эффекты отмечались нами ранее в ответ на активацию ГАМКцептивных элементов вентральной респираторной группы [2, 5], а также при воздействии ГАМК на комплекс Бетцингера и пре-Бетцингера [7], что говорит об их закономерности.

Обращает на себя внимание, что укорочение длительности фаз дыхания при действии экзогенной ГАМК на ДРГ сочеталось с уменьшением глубины вдоха и итоговым снижением минутной вентиляции легких, что также отражает тормозную функцию ГАМК-Кергической системы в отношении нейронов ДРГ, участвующих в формировании паттерна дыхания. Уменьшение дыхательного объема и минутного объема дыхания при активации ГАМК-рецепторов изучаемой области можно рассматривать как результат подавления активности рnmp-клеток [17] и бульбоспиналь-

ных бета-инспираторных нейронов [12], имеющих в ядре солитарного тракта, с последующим ограничением численности спинномозговых мотонейронов диафрагмальной мышцы, вовлекающихся в реализацию вдоха.

Наблюдаемый в экспериментах характер изменений параметров внешнего дыхания, возможно, обусловлен особенностями ГАМКцептивных структур в области ДРГ и сложностью механизмов действия эндогенной ГАМК на разные типы дыхательных нейронов. Как известно, в центральной нервной системе имеются три класса ГАМК-рецепторов – ГАМК_A, ГАМК_B и ГАМК_C [4, 9], обладающих гетерогенными молекулярными и фармакологическими характеристиками [15, 21, 25]. В дыхательном центре ГАМК реализует свои эффекты посредством рецепторов А и В классов, которые могут различным образом включаться в управление ритмом и глубиной дыхания на уровне функционально различных локальных респираторных нейросетей [5, 11, 13, 18]. Например, высказано мнение, что через ГАМК_A-рецепторы медиатор влияет на ранние инспираторные и экспираторные нейроны, а через ГАМК_B-рецепторы – на поздние дыхательные нейроны [8]. Результат возбуждения ГАМК_B-рецепторов определяется их локализацией, и, в частности, пресинаптический эффект их активации заключается в подавлении высвобождения ГАМК в тормозных синапсах [9]. Возможно, со значительным представительством в ДРГ именно такого типа рецепторов связана тенденция роста частоты дыхания при инъекциях ГАМК.

В изменениях паттерна дыхания при введении в ДРГ раствора пенициллина, являющегося ГАМК-антагонистом, преимущественно действующим на ГАМК_A-рецепторы [4, 9], наблюдались определенные сходства и различия с эффектами воздействия медиатора. Так, при действии пенициллина отмечалось уменьшение глубины дыхания, что интегрально проявлялось в закономерном снижении его минутного объема и по направленности совпадало с эффектами инъекций ГАМК, но имело заметно большую выраженность. Последнее может служить основанием для предположения, что при блокаде пени-

циллиновых сайтов ГАМК_A-рецепторов усиливаются процессы тормозного влияния эндогенной ГАМК на глубину дыхания посредством других сайтов или классов рецепторов.

Что касается временных параметров спирограмм, то, в отличие от ГАМК, пенициллин вызывал пролонгирование обеих фаз дыхательного цикла, но особенно вдоха, и соответствующее уменьшение частоты дыхания. С одной стороны, это указывает на то, что при блокаде ГАМК_A-рецепторов ДРГ временные показатели внешнего дыхания меняются за счет модуляции активности преимущественно инспираторных нейронов, а с другой – свидетельствует о существовании опосредованного ГАМК_A-рецепторами тонического влияния эндогенной ГАМК на структуры ДРГ, участвующие в регуляции дыхательного ритма. В механизм тонического действия ГАМК могут быть вовлечены постсинаптические ГАМК_A-рецепторы, функционально связанные с потенциалзависимыми хлорными каналами. Ионифор этих рецепторов имеет ряд сайтов, негативным модулятором одного из которых является пенициллин [4]. Причем эффективность действия многих негативных модуляторов (блокаторов) ГАМК_A-рецепторов зависит от закрытого или открытого состояния ионифора, через который осуществляется хлорный ток [27, 29]. ГАМК_A-рецепторы обеспечивают также фазные волны тормозных потенциалов в период покоя и во время разряда дыхательных нейронов, меняя паттерн их активности [17] и, таким образом, паттерн дыхания в целом. С учетом этих данных допустимо считать, что характер реакций дыхания у крыс в ответ локальное введение ГАМК и пенициллина в ДРГ связан с особенностями функционирования ионифора ГАМК_A-рецепторов.

Заключение. Таким образом, ГАМКергические механизмы, представленные в области ДРГ, являются важным звеном в процессах центральной регуляции параметров внешнего дыхания у крыс. При активации ГАМК-рецепторов изученной области дыхательного центра у половозрелых животных отмечается ингибиторное влияние как на механизмы, определяющие глубину вдоха и величину легочной вентиляции, так и на про-

цессы, регулирующие продолжительность фаз дыхания. Изменения временной структуры дыхательного цикла при действии на ДРГ ГАМК_A-антагониста пенициллина носят противоположный характер. На основании полученных данных допустимо считать, что у половозрелых крыс эффекты ГАМК на уровне ДРГ реализуются, по крайней мере частично, с непосредственным участием ГАМК_A-рецепторов, роль которых в управлении глубиной и ритмом дыхания различна.

1. *Александрова Н. П., Александров В. Г., Иванова Т. Г.* Влияние гамма-аминомасляной кислоты на инспираторно-тормозящий рефлекс Геринга-Брейера // Рос. физиологический журн. им. И.М. Сеченова. 2008. Т. 94, № 12. С. 1356–1364.

2. *Ведясова О. А., Ковалев А. М.* Реакции дыхания на микроинъекции ГАМК и пенициллина в различные отделы вентральной респираторной группы // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. 2012. Т. 153, № 2. С. 137–141.

3. *Глазкова Е. Н., Инюшкин А. Н.* Респираторные реакции на микроинъекции бомбезина в ядро солитарного тракта и механизмы их реализации // Рос. физиологический журн. им. И.М. Сеченова. 2005. Т. 91, № 5. С. 521–529.

4. *Калуев А. В.* Как организован хлорный ионифор ГАМК_A-рецептора? // Нейронауки. Теоретические и клинические аспекты. 2006. № 3. С. 31–42.

5. *Ковалев А. М.* Участие ГАМКергических механизмов рострального и каудального отделов вентральной респираторной группы в регуляции дыхания : автореф. дис. ... канд. биол. наук. Ульяновск, 2012. 23 с.

6. Особенности и механизмы реализации респираторных влияний структур экстрапирамидной системы / Н. А. Меркулова [и др.] // Успехи физиологических наук. 2004. Т. 35, № 2. С. 22–34.

7. Респираторные реакции при микроинъекциях ГАМК и баклофена в комплекс Бетцингера и комплекс пре-Бетцингера у крыс / О. А. Ведясова [и др.] // Рос. физиологический журн. им. И.М. Сеченова. 2012. Т. 98, № 5. С. 618–626.

8. *Сафонов В. А.* Как дышим, так и живем. М. : Национальное обозрение, 2004. 135 с.

9. *Семьянов А. В.* ГАМКергическое торможение в ЦНС: типы ГАМК-рецепторов и механизмы тонического ГАМК-опосредованного тормозного действия // Нейрофизиология. 2002. Т. 34, № 1. С. 82–92.

10. *Тараканов И. А., Сафонов В. А.* Нейрогуморальные механизмы некоторых патологических форм дыхания центрального генеза // Современные аспекты клинической физиологии в медицине : сб. ст. Самара : Волга-Бизнес, 2008. С. 72–77.

11. Тихомирова Л. Н. Модулирующее влияние тормозных нейромедиаторов на центральную регуляцию дыхания у крыс : автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2000. 26 с.
12. Alheid G. F., Jiao W., McCrimmon D. R. Caudal nuclei of the rat nucleus of the solitary tract differentially innervate respiratory compartments within the ventrolateral medulla // *J. Neurosci.* 2011. Vol. 190. P. 207–227.
13. Chung S., Ivy G. O., Reid S. G. GABA-mediated neurotransmission in the nucleus of the solitary tract alters resting ventilation following exposure to chronic hypoxia in conscious rats // *Am. J. Physiol. (Regulatory Integrative Comp. Physiol.)*. 2006. Vol. 291 (5). P. 1449–1456.
14. De Castro D., Lipski J., Kanjhan R. Electrophysiological study of dorsal respiratory neurons in the medulla oblongata of the rat // *Brain Res.* 1994. Vol. 639. P. 45–56.
15. Disturbance of neural respiratory control in neonatal mice lacking gaba synthesizing enzyme 67-kda isoform of glutamic acid decarboxylase / S. Kuwana [et al.] // *J. Neurosci.* 2003. Vol. 120, № 3. P. 861–870.
16. Duffin J. Functional organization of respiratory neurons: a brief review of current questions and speculations // *Exp. Physiol.* 2004. Vol. 89, № 5. P. 517–529.
17. Ezure K., Tanaka I. GABA, in some cases together with glycine, is used as the inhibitory transmitter by pump cells in the Hering-Breuer reflex pathway of the rat // *J. Neurosci.* 2004. Vol. 127. P. 409–417.
18. Fregosi R. F., Luo Z., Iizuka M. GABA_A receptors mediate postnatal depression of respiratory frequency by barbiturates // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2004. Vol. 140. P. 219–230.
19. Hilaire G., Pasaro R. Genesis and control of the respiratory rhythm in adult mammals // *News Physiol. Sci.* 2003. Vol. 18, № 1. P. 23–28.
20. Iizuka M. GABA_A and glycine receptors in regulation of intercostal and abdominal expiratory activity in vitro in neonatal rat // *J. Physiol.* 2003. Vol. 551, № 2. P. 617–633.
21. Ionotropic GABA receptors with mixed pharmacological properties of GABAA and GABAC receptors / K. Hartmann [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* 2004. Vol. 497. Iss. 2. P. 139–146.
22. Nattie E., Li A. Bicuculline dialysis in the retrotrapezoid nucleus (RTN) region stimulates breathing in the awake rat // *Respir. Physiol.* 2001. Vol. 124. P. 179–193.
23. Neurogenesis of respiratory rhythm and pattern: emerging concepts / J. L. Feldman [et al.] // *Am. J. Physiol. (Regul. Integrat. Comp. Physiol.)*. 1990. Vol. 259. P. 886–889.
24. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Ed. 6. New-York : Academic Press, 2008. 400 p.
25. Postsynaptic clustering of major GABA_A receptor subtypes requires the gamma 2 subunit and gephyrin / C. Essrich [et al.] // *Nat. Neurosci.* 1998. Vol. 1, № 7. P. 563–571.
26. Respiratory responses induced by blockades of GABA and glycine receptors within the Böttinger complex and the pre-Böttinger complex of the rabbit / F. Bongianni [et al.] // *Brain Res.* 2010. Vol. 1344. P. 134–147.
27. Schmidt K., Foutz A. S., Denavit-Saubie M. Inhibitions mediated by glycine and GABA_A receptors shape the discharge pattern of bulbar respiratory neurons // *Brain Res.* 1996. Vol. 710. P. 180–160.
28. Wang Y., Jordan D., Ramage A. G. Both GABAA and GABAB receptors mediate vagal inhibition in nucleus tractus solitarius neurones in anaesthetized rats // *Autonomic Neurosci.* 2010. Vol. 152. Iss. 1–2. P. 75–83.
29. Yajima Y., Hayashi Y. Ambiguous respiratory neurons are modulated by GABA_A receptor-mediated inhibition // *J. Neurosci.* 1999. Vol. 90 (1). P. 249–257.

THE RESPIRATORY REACTIONS TO MICROINJECTIONS OF GABA AND PENICILLIN INTO THE DORSAL RESPIRATORY GROUP IN RATS

D.S. Tatarintzeva, N.G. Manshina, O.A. Vedyasova

Samara State University

In adult anaesthetized rats the breathing reactions to microinjections of GABA (10^{-5} M) and penicillin (10^{-7} M) into the dorsal respiratory group (DRG) were investigated. It was shown, that GABA microinjections into the DRG shortened inspiratory and expiratory time and increased respiratory frequency, under this conditions the tidal volume and ventilation were decreased. Administrations of GABA_A-receptors blocker penicillin into the DRG inhibited respiratory rhythm due to inspiratory time prolongations, while expiratory phase was not changed essentially, and reduced the depth of breathing. It is suggested that the reactions observed demonstrate the various contribution of GABAergic mechanisms, including GABA_A-receptors within DRG, in control of the temporal and volumetric parameters of breathing pattern.

Keywords: pattern of breathing, dorsal respiratory group, GABA, penicillin, GABA_A-receptors.

УДК 351.755:612.82/83(575.2)

ГОРНЫЕ ЖИТЕЛИ КЫРГЫЗСТАНА: ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОДИНАМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ МОЗГА

Г.С. Джунусова

Институт горной физиологии НАН КР, г. Бишкек

В работе рассмотрены особенности нейродинамических параметров мозга коренных жителей высокогорья Нарынской области Кыргызстана (2800 м над ур. м.). Установлены типы центральных механизмов регуляции мозга (ЦМР), разработаны нормативы ЭЭГ-показателей, составлены ЭЭГ-портреты с выявлением функциональных особенностей нейрофизиологического и психологического статуса горцев.

Ключевые слова: адаптация, высокогорье, гипоксия, тип центральных механизмов регуляции мозга, ЭЭГ.

Введение. Жизнедеятельность коренных жителей горных территорий обеспечивается за счет генетических и фенотипических морфофункциональных особенностей, позволяющих им с меньшей «ценой за адаптацию» приспособиться к комплексу суровых природных и социальных условий [1]. Одним из ведущих факторов, воздействующих в высокогорье, является гипоксия, при которой деятельность организма осуществляется в состоянии напряжения регуляторных систем, особенно центральной нервной системы, корково-подкорковых взаимоотношений, определяющих целостную работу организма. Нейрофизиологическим коррелятом этих процессов является ЭЭГ-активность мозга [5, 17]. При адаптации наиболее ярко проявляются индивидуальные особенности деятельности мозга человека, и они же определяют адаптацию всего организма [2]. Мозг как главный регулятор организма воспринимает и анализирует всю поступающую информацию, вырабатывает критерии оценки внутренней среды, которые определяют оптимальные значения физиологических параметров в конкретных условиях [8]. Исследований, посвященных особенностям функционирования ЦНС в условиях высокогорья, не очень много [3, 4, 6, 9, 10, 14, 19]. Существует несколько типов адаптивных программ: одни из них, генетически закрепленные или сформированные в течение жизни индивида, обуславливают развертывание реакций орга-

низма на длительные цели (например, антигипоксические реакции); другие рассчитаны на индивидуальные формы взаимодействия со средой, формируются в течение жизни, причем их элементы связаны менее жестко. Связи, возникшие в раннем периоде, прочнее связей, образовавшихся во взрослом организме, что объясняет тот факт, что у горцев в экстремальных условиях не наблюдается распада и срыва адаптационных изменений, встречающихся у приезжего населения, когда постоянное пребывание в адаптационных условиях освобождает человека от процесса «ломки» и переформирования программы [7].

Сложность организации ЦНС, ее высокая пластичность требуют определения особенностей перестройки функционального состояния (ФС) ЦНС при различных состояниях и возможности выявления их ЭЭГ-методами.

Цель исследования. Изучить индивидуально-типологические особенности центральных механизмов регуляции у жителей горных районов Республики Кыргызстан и разработать на их основе региональные ЭЭГ-нормативы, позволяющие оценивать функциональное состояние, уровень напряжения адаптационных процессов, развитие дезадаптационных нарушений.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись 170 чел. в возрасте от 17 до 55 лет, проживающих в высокогорных селах Нарынской области Кыргызстана

(2800 м над ур. м.). Регистрация ЭЭГ осуществлялась с помощью 8-канального энцефалографа «Медикор» (ВНР) по стандартной методике с использованием международной схемы «10 – 20» и монополярного отведения от среднелобных (F_3 , F_4), теменных (P_3 , P_4), затылочных (O_1 , O_2) и средневисочных (T_3 , T_4) зон коры головного мозга с соответствующими стороне отведения индифферентными ушными электродами (A_1 , A_2). Регистрация ЭЭГ осуществлялась по 5 мин в каждой пробе (глаза открыты (ГО), глаза закрыты (ГЗ)) на бумажную и магнитную ленты. Запись ЭЭГ на магнитофон JVC (Япония) производилась через уплотнитель каналов магнитофона УКМ-9 производства ИЭМ РАМН (Санкт-Петербург), представляющего собой широтно-импульсный модулятор-демодулятор, позволяющий регистрировать на одну дорожку магнитофона 8 отведений ЭЭГ.

Компьютерный анализ ЭЭГ осуществлялся с помощью специальных программ («Протон-90» и «ЭЭГ-мэппинг», создатель программ – Н.О. Бринкен), позволяющих оценивать мощность спектров и структуру взаимодействия основных компонентов (волн) ЭЭГ с построением графов и ЭЭГ-карт, а также структуру межканальных отношений. Анализ структуры взаимодействия основных компонентов (волн) ЭЭГ осуществлялся по методу, разработанному С.И. Сороко [8], в основу которого положен анализ последовательной смены одной волны ЭЭГ другой с построением абсолютной матрицы переходов с ее последующим переводом в вероятност-

ную. Оценка внутри- и межполушарных отношений проводилась на основании анализа данных межканального взаимодействия по методу Н.Б. Суворова [11].

Тип центральных механизмов регуляции мозга определялся по алгоритму, в основе которого лежит оценка роли отдельных ритмов в организации текущей структуры паттерна ЭЭГ для лиц с разным уровнем пластичности нейродинамических процессов [8]. По значениям вероятности смены всех ритмических составляющих ЭЭГ в режиме «глаза закрыты» испытуемые делились по степени вероятности взаимодействия основных компонентов ЭЭГ на три группы (табл. 1): I – с высоким, II – со средним, III – с низким уровнями пластичности мозга для лиц, впервые адаптирующихся к условиям высокогорья [10]. ЭЭГ оценивали по частоте ритма бета – 13–35 Гц, альфа – 8–12 Гц, тета – 4–7 Гц, дельта – 1–4 Гц, а также с помощью математического анализа вероятностных переходов ритмических составляющих переходов ЭЭГ, позволяющих определять статистическую структуру связи между ними. Для наглядного представления матриц строились графы, вершинами которых являлись основные компоненты ЭЭГ, а соединяющие их линии указывали на величину вероятности взаимосвязи от 0,1 до 1,0 (рис. 1). Параллельно проводились психофизиологические исследования по оценке параметров структуры личности (внимания, памяти, мышления, тревожности и др.).

Таблица 1

Критерии оценки типа ЦМР мозга по структуре взаимосвязи компонентов ЭЭГ у жителей равнинной местности

Взаимодействующие компоненты ЭЭГ	Величина вероятности взаимодействий		
	Высокий уровень пластичности	Средний уровень пластичности	Низкий уровень пластичности
Альфа – альфа	выше 0,55	0,41–0,55	0,4 и ниже
Бета – альфа	выше 0,5	0,36–0,5	0,2–0,35
Тета – альфа	выше 0,5	0,35–0,5	0,34 и ниже
Дельта – альфа	выше 0,5	0,31–0,5	0,30 и ниже
Тета – тета	ниже 0,3	ниже 0,3	0,3–0,5
Дельта – дельта	ниже 0,3	ниже 0,3	0,3–0,4

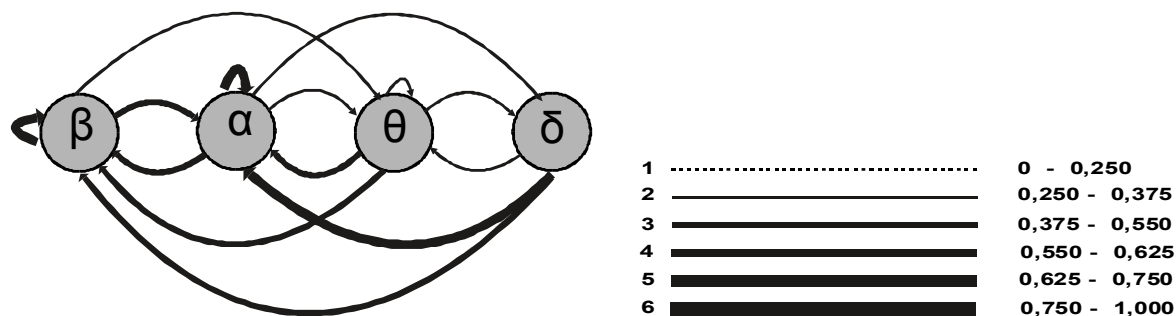


Рис. 1. Граф вероятностей взаимопереходов основных ритмических компонентов ЭЭГ.
 Толщиной линии показана вероятность взаимосвязей

Результаты и обсуждение. Определение типов ЦМР мозга по критериям для равнинных жителей (табл. 1) выявило существенное отличие в распределении по типологическим группам высокогорных жителей по сравнению с равнинными жителями. Указанный факт

продиктовал нам необходимость разработки нормативных показателей центральных механизмов регуляции взаимодействия компонентов ЭЭГ для высокогорных жителей (табл. 2). Так, к I типу ЦМР было отнесено 27 %, ко II типу – 43 %, а к III типу – 30 % случаев.

Таблица 2

Типологические нормативы показателей ЭЭГ для коренных жителей высокогорья

Взаимодействующие компоненты ЭЭГ	Величина вероятности взаимодействия		
	I тип ЦМР	II тип ЦМР	III тип ЦМР
Бета – бета	до 0,1	до 0,1	0,1–0,15
Альфа – бета	до 0,1	до 0,1	0,1–0,15
Тета – бета	до 0,1	до 0,1	0,1–0,15
Дельта – бета	до 0,1	до 0,1	0,1–0,15
Бета – альфа	выше 0,5	0,4–0,5	ниже 0,4
Альфа – альфа	выше 0,65	0,5–0,65	ниже 0,45
Тета – альфа	выше 0,5	0,4–0,5	ниже 0,4
Дельта – альфа	выше 0,45	0,35–0,45	ниже 0,35
Бета – тета	0,15–0,2	0,2–0,25	0,2–0,3
Альфа – тета	0,2–0,25	0,25–0,3	0,3–0,35
Тета – тета	0,2–0,3	0,3–0,4	0,4–0,45
Дельта – тета	0,15–0,25	0,2–0,35	0,3–0,35
Бета – дельта	до 0,1	0,1–0,2	выше 0,2
Альфа – дельта	до 0,1	0,1–0,2	выше 0,2
Тета – дельта	до 0,15	0,15–0,2	выше 0,2
Дельта – дельта	до 0,15	0,2–0,25	выше 0,3

У представителей I типологической группы структура взаимодействия компонентов представлена выраженным альфа-функциональным ядром в теменно-затылочных областях коры больших полушарий ($P=0,65-1,0$) (рис. 2); у II типологической группы выраженность альфа-функционального ядра несколько слабее ($P=0,65-0,4$), нако-

нец, III типологическая группа представлена равновероятностной структурой взаимодействия компонентов ($P=0,4-0,1$). У лиц I группы с хорошо выраженными регуляционными свойствами и большим запасом устойчивости ЦНС функционирует по пути усиления механизмов контроля и меньшей реакции на меняющиеся условия.

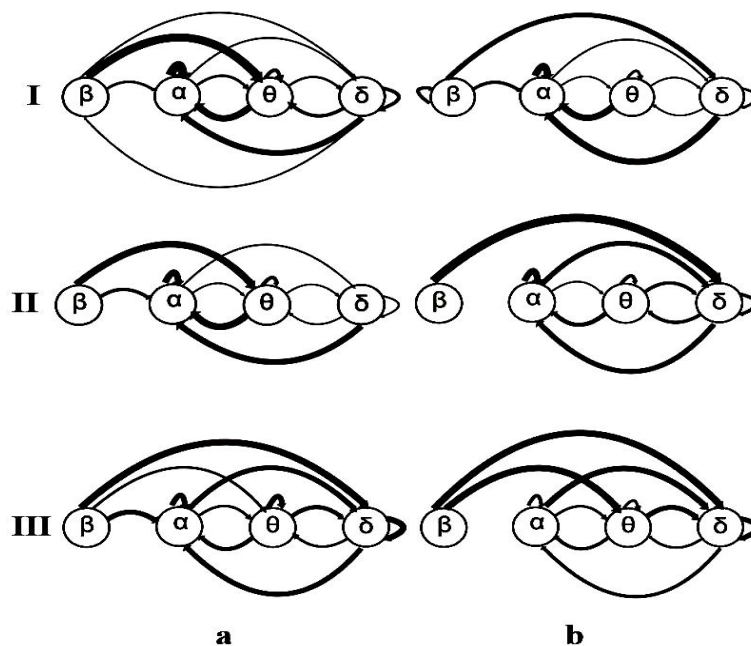


Рис. 2. Структура взаимодействия компонентов ЭЭГ у высокогорных жителей с различным типом ЦМР мозга.

Римскими цифрами обозначены основные типы ЦМР, буквы в кружках – основные ритмы ЭЭГ, толщина стрелки обозначает вероятность взаимосвязи между ритмами мозга;

а) затылочная зона коры левого полушария; б) затылочная зона коры правого полушария мозга

Исследования показали, что, выбрав некий средний уровень функционирования, позволяющий приспосабливаться к внешним условиям, ЦНС жестко удерживает параметры организма в допустимых пределах. При этом межцентрально-структурно-функциональное взаимодействие меняется таким образом, что устойчивость взаимосвязей между структурами мозга, отвечающих за регулирующие функции, резко повышается. В биоэлектрической активности мозга это проявляется выраженностью альфа-ритма, некоторым замедлением его средней частоты и усилением взаимодействия с остальными ритмами мозга.

У лиц с низким уровнем пластичности нейродинамических процессов (III группа), обладающих низкой устойчивостью механизмов саморегуляции, такая стратегия адап-

тации невозможна. Имея невысокий запас устойчивости и повышенную чувствительность к внешним воздействиям, мозг выбирает другую стратегию поведения: он идет по пути повышения контроля за всеми изменяющимися условиями внешней среды, пытаясь каждый раз к ним подстроиться. Такой «сканирующий» тип регуляции позволяет быстро приспосабливаться к меняющимся условиям, но неэкономичен, требует высоких энергозатрат, вызывает перенапряжение систем регуляции и ведет к частым срывам. У этой группы лиц новой устойчивой структуры межцентральной регуляции не возникает. В ЭЭГ преобладает бета-ритм, повышается удельный вес тета-ритма, что свидетельствует о высоком уровне напряжения регуляционных механизмов. Постоянная повышенная возбудимость мозговых структур и постепенное

истощение тормозных механизмов контроля приводят иногда к появлению дизритмии, пароксизмальных разрядов, эмоциональных реакций и невротических проявлений.

Было показано, что в норме структура межцентральных взаимосвязей биопотенциалов коры у здоровых людей отличается пространственной упорядоченностью, что способствует оптимальной реализации информационных процессов при различных ФС (от покоя до сложных видов ВНД), при этом с изменением ФС меняется и структура внутрислоушарных и межполушарных взаимоотношений [12, 13]. Что же касается характера межцентральных взаимоотношений горцев при смене функциональных состояний, то оказалось, что они менее разнообразны. Складывается впечатление, что все три типа формируют межцентральные взаимоотношения в каком-то экономном режиме функционирования.

Исследования показали, что при эпохе анализа 2 мин выявляются прямые и обратные связи между всеми исследованными зонами мозга, однако их выраженность (величина вероятности) разная. Компьютерный анализ позволял строить матрицы всех взаимодействий, матрицу сильных взаимодействий и матрицу слабых взаимодействий.

Так, у представителей I группы связи немногочисленны, в основном преобладают внутрислоушарные. Больше всего взаимодействий височных зон с затылочными зонами коры мозга. Связи между теменными и затылочными зонами коры, а также между височными и затылочными зонами коры очень слабые. У представителей II группы отмечается еще меньше устойчивых связей. Обращает на себя внимание выраженность связей, объединяющих крупные зоны мозга в единые комплексы, функциональные блоки (между теменно-лобно-височными областями обоих полушарий, между теменно-височно-затылочными зонами). У представителей III группы объединенные комплексы представлены либо теменно-затылочными, либо теменно-лобными взаимосвязями. Височно-затылочные взаимосвязи слабые. При открывании глаз картина межцентральных взаимодействий кардинально меняется: большая часть высокове-

роятных межполушарных связей, больше выраженных в правом полушарии мозга, направлена к затылочным зонам обоих полушарий.

Таким образом, высокая пластичность и устойчивость нейродинамических процессов наблюдались у лиц I и II групп. Что же касается лиц III группы, то они характеризуются низкой пластичностью центральных механизмов регуляции, у них же выявляется высокий процент функциональных нарушений ЦНС.

Исследования завершились ЭЭГ-паспортизацией высокогорного населения, что подразумевало создание и описание «ЭЭГ-портрета», представляющего совокупность трех составляющих нейрофизиологического статуса: 1) спектральной мощности основных ритмов ЭЭГ; 2) структуры взаимодействия компонентов ЭЭГ; 3) характера межцентральных взаимоотношений головного мозга. «ЭЭГ-паспорт», предлагаемый как пространственная форма визуализации изменений комплекса взаимосвязанных нейрофизиологических параметров, не выявляющихся при визуальном просмотре во время регистрации ЭЭГ, и направлен на выяснение потенциально характерных сдвигов при напряжении регуляторных систем мозга. При этом особое место занимают лица (80 % от общего числа обследованных), на ЭЭГ которых присутствует низкочастотный альфа-ритм (7–8 Гц).

Установлено, что в спектрах мозговых ритмов представлена не только динамика текущего ФС, но и индивидуальный тип ЭЭГ-реагирования, зависящий от вкладов, вносимых различными модулирующими системами в процесс регуляции организма (рис. 3). Выявлены возможные нормативные варианты адаптивной регуляции нейрофизиологических функций высокогорных жителей. ЭЭГ-анализ позволяет оценить степень напряжения регуляторных систем организма, ее «стоимость», или «цену адаптации». Длительное напряжение регуляторных механизмов является одной из главных причин развития истощения функциональных резервов и дезадаптации, представляющих начальные фазы грозных заболеваний ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Снижение спектральной мощности ритмов мозга отра-

жает снижение резервных возможностей регуляторных механизмов ЦНС, а наличие равновероятной стадии в структуре взаимодей-

ствия компонентов ЭЭГ свидетельствует о перестройке регуляторных систем при снижении функциональных резервов организма.

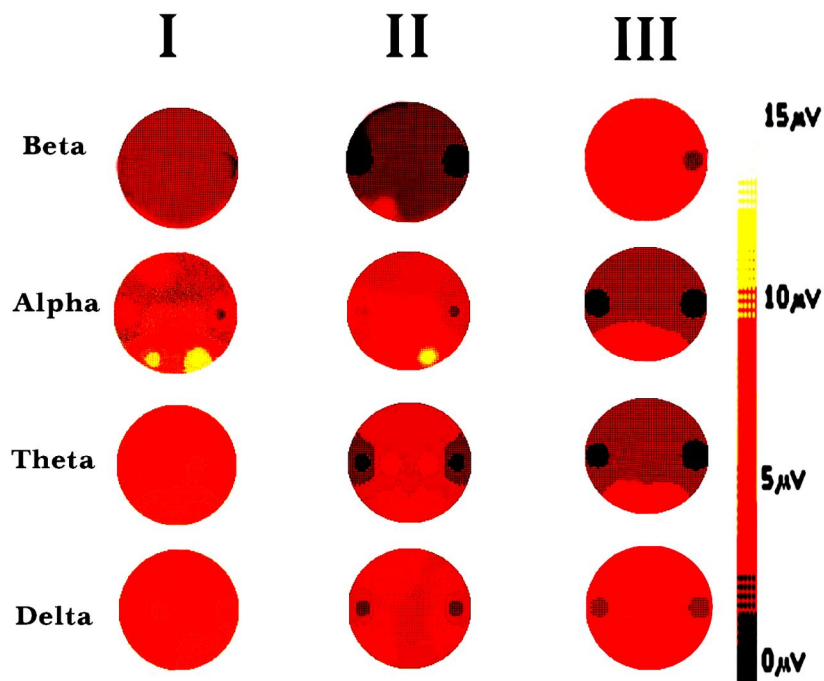


Рис. 3. Спектральная мощность ритмов ЭЭГ у горцев с различным типом ЦМР мозга. Римскими цифрами обозначены типы ЦМР, слева – основные ритмы ЭЭГ, справа – шкала мощности (мкВ)

Если рассматривать динамику роста напряжения регуляторных систем, то с постепенным ростом напряжения в горах от I до III типов снижаются и функциональные резервы организма. В частности, отмечается снижение показателей нейродинамических характеристик (снижение выраженности и частоты альфа-ритма, его спектральной мощности, изменение структуры взаимодействия компонентов, характера межполушарных и внутриполушарных взаимодействий). Наиболее чувствительным к воздействию факторов среды является характер альфа-ритма, который ряд авторов рассматривает в качестве индикатора когнитивной и другой деятельности человека [15, 19]. Исследование ФС ЦНС горных жителей показало, что хроническое воздействие факторов высокогорья ведет к перенапряжению и истощению регуляторных механизмов и в дальнейшем – к функциональным нарушениям и патологии ЦНС.

При оценке морфофункциональных особенностей ЦНС горцев весьма важной является оценка их психофизиологических харак-

теристик. Так, при исследовании параметров памяти у 6 % обследованных выявлена отличная скорость запоминания, у 60 % – средняя и у 34 % – сниженная; нормальная динамика запоминания выявлена у 84 %, сниженная – у 16 % испытуемых. Доминирующим типом является слуховая память: коэффициент запоминания составляет 68 % (против 45 % у зрительной памяти), что свидетельствует о повышении чувствительности сенсорных систем в условиях высокогорья.

Необходимо отметить, что высокий уровень слухового запоминания показали женщины (24 % (коэффициент запоминания 70 %) от общего числа испытуемых), и лишь 11 % мужчин смогли достичь 70 % коэффициента. Непосредственное запоминание оказалось продуктивнее опосредованного запоминания, что согласуется с данными [17] о том, что слабая представленность межполушарных взаимосвязей снижает образование межзональных ассоциаций и свидетельствует о снижении ассоциативно-образного мышления. Высокий объем зрительной памяти от-

мечается у 41 %, средний – у 40 %, сниженный – у 19 % горцев. Оценка параметров внимания показала, что высокая оперативность в выполнении задания отмечается у 55 %, средняя – у 45 % горцев; быструю переключаемость внимания показали 71 %, среднюю – 29 % обследованных. Высокая скорость протекания мыслительных операций отмечается у 43 % горцев, 20 % обследованных показали низкую скорость, и эта же группа допустила максимальное количество ошибок.

Снижение показателей точности работы указывает на снижение уровня произвольного внимания; вегетативный коэффициент саморегуляции по тесту Люшера у 18 % горцев находится в пределах 1,2 и выше, что свидетельствует о развитой системе умений и навыков и устойчивости к экстремальным воздействиям; 70 % горцев имеют коэффициент саморегуляции меньше 1, что свидетельствует о преобладании эмоционального типа саморегуляции и меньшей устойчивости к экстремальным воздействиям; остальные 12 % занимают промежуточное место. Оценка тревожности по Спилбергу-Ханину показала, что 77 % обследованных имеют средний уровень ситуационной тревожности, высокий уровень тревожности отмечается у 23 % горцев. Настораживает тот факт, что 83 % обследованных имеют высокий уровень личностной тревожности, что свидетельствует о реакции на хроническое воздействие неблагоприятных факторов среды. Лишь 17 % горцев имеют адекватный уровень личностной тревожности.

Хроническая гипоксия вызывает у горцев снижение адаптационных возможностей, увеличение доли лиц (80 %) с низкоамплитудной ЭЭГ и лиц с функциональными сдвигами на ЭЭГ (39 %), что свидетельствует о тесной взаимосвязи регуляторных механизмов с выраженностью функциональных нарушений ЦНС. Любое функциональное состояние может быть достигнуто за счет неодинаковой «цены» физиологической адаптации. Даже обычные нагрузки и условия оказывают существенное воздействие на нейрофизиологический статус горцев, вызывая значительную мобилизацию ресурсов, что может привести отдельную группу гор-

цев к состоянию психического напряжения, а затем к истощению функциональных резервов организма и, как следствие, к патологии. Оценка уровня тревоги у горцев, а также показатель стресса в сочетании с вегетативным балансом по Люшеру рекомендованы для выявления групп риска со сниженными функциональными резервами организма.

Необходимо отметить, что у горцев все показатели несколько снижены по сравнению с равнинными жителями. Такой тип ФС ЦНС объясняется наличием у одной части горцев повышенного уровня тревоги как защитной реакции в виде пассивной адаптации к окружающей среде, т.е. стремления организма к сохранению старых адаптивных программ и минимизации физиологических функций, что является результатом высокого уровня внутрисистемного напряжения и снижения функциональных резервов. Другая часть горцев характеризуется активным стилем поведения, направленного на построение адекватной адаптивной программы. Конечно, все это следует рассматривать как варианты моделей поведения у здоровых людей.

Заключение. Таким образом, результаты собственных исследований и данные литературы показали, что дискомфортные условия высокогорья накладывают определенный отпечаток на основные алгоритмы регуляции центральных нервных процессов, индивидуально-типологические особенности человека, в т.ч. и его психическую деятельность. Все это свидетельствует о том, что, несмотря на генетические и фенотипические особенности, позволяющие горцам лучше приспособляться к сложным условиям среды, чем мигрантам из равнинной местности, постоянное обитание в этих условиях требует «определенной биологической платы», вызывая постепенное истощение функциональных резервов и развитие функциональных нарушений. Частота и выраженность этих нарушений определяются индивидуальной пластичностью центральных механизмов регуляции и чувствительностью и устойчивостью человека к фактору гипоксии. Оценка этих свойств нервной системы является очень важной, поскольку позволяет не только контролировать изменение функционального состояния, уро-

вень напряжения центральных механизмов регуляции, но и выявлять появление дополнительных факторов риска для здоровья людей, проживающих в горах, разрабатывать методы своевременной диагностики и коррекции возможных дизадаптационных нарушений и патологических изменений.

1. Анохин П. К. Принципиальные вопросы общей теории функциональных систем // Избр. труды. М., 1978. С. 49–106.
2. Василевский Н. Н. Экологическая физиология мозга. Л., 1979.
3. Данияров С. Б., Виленская Э. М. Влияние высокогорной гипоксии на ЭЭГ человека // Журн. высшей нервной деятельности. 1980. Т. 30, № 2. С. 337–343.
4. Джунусова Г. С., Курмашев Р. А. Характер изменений биоэлектрической активности головного мозга у лиц, занимающихся операторским трудом в условиях высокогорной гипоксии // Физиология человека. 1997. Т. 23, № 4. С. 52–57.
5. Жирмунская Е. А. Клиническая электроэнцефалография. М.: Мэйби, 1991. 77 с.
6. Каюмов Л. Ю. ЭЭГ человека при хронической гипоксии // Физиология человека. 1986. Т. 12, № 6. С. 900–907.
7. Медведев В. И. Учение об адаптации и его значение для военной медицины. Л., 1983. 24 с.
8. Сороко С. И., Бекшаев С. С., Сидоров Ю. А. Основные типы механизмов саморегуляции мозга. Л., 1990.
9. Сороко С. И., Курмашев Р. А., Джунусова Г. С. Перестройки алгоритмов взаимодействия волновых компонентов ЭЭГ у лиц с разными типами механизмов саморегуляции мозга при адаптации к высокогорью // Физиология человека. 2002. Т. 28, № 6. С. 13–23.
10. Сороко С. И., Димаров Р. М. Индивидуальные особенности изменений биоэлектрической активности и гемодинамики мозга человека при

воздействии экспериментальной и высокогорной гипоксии // Физиология человека. 1994. Т. 20, № 6. С. 16–27.

11. Суворов Н. Б., Василевский Н. Н. Особенности циклического взаимодействия структур мозга при различных состояниях и формах деятельности // Физиол. журн. СССР. 1981. Т. 67, № 7. С. 970–977.

12. Цицеришин М. Н., Погосян А. А. О проявлении деятельности интегративных механизмов мозга в его биоэлектрической активности // Биофизика. 1993. Т. 38, № 2. С. 344.

13. Шеповальников А. Н., Цицеришин М. Н. Формирование межрегионального взаимодействия кортикальных полей при речемыслительной деятельности // Журн. эволюционной биохимии и физиологии. 2004. Т. 40, № 5. С. 411–422.

14. Якименко И. А. Биоэлектрическая активность головного мозга у жителей равнины и реагирующих горцев в условиях высокогорья // Физиология и патология организма в условиях высокогорья. Фрунзе, 1976. Т. 110. С. 54–62.

15. Alpha oscillations in brain functioning: an integrative theory / E. Basar [et al.] // Int. J. Psychophysiol. 1997. Vol. 26. P. 5.

16. Lopes da Silva F. Neural mechanisms underlying brain waves: from neural membranes to networks // EEG and Clin. Neurophysiol. 1991. Vol. 79, № 2. P. 81.

17. Lubar J. F. Neocortical dynamics implication for understanding the role of neurofeedback and related techniques for the enhancement of attention // App. Psychophysiol. Biofeedback. 1997. Vol. 22, № 2. P. 111–126.

18. Niedermeyer E. Maturation of EEG development of waking and sleep pattern // Electroencephalography. Basic principles, clinical applications and related fields / Eds. E. Niedermeyer [et al.]. Baltimor ; Munisch : Urban & Schwarzenberg, 1987. P. 133.

19. Selvamurthy W., Saxena R. K., Krishnamurthy N. Changes in EEG pattern during acclimatization to high altitude (3500) in man // Aviat., Space and Environm. Med. 1978. Vol. 49, № 8. P. 968.

MOUNTAIN INHABITANTS OF KYRGYZSTAN: FEATURES OF NEURODYNAMIC PARAMETERS OF THE BRAIN

G.S. Dzhunusova

Institute of Mountain Physiology of NAS of KR, Bishkek

In work features neurodynamic the parameters of a brain of aborigines of high mountains of Naryn area of Kyrgyzstan (2800 m above sea level). Types of the central mechanisms of regulation (CMR) of a brain are established, specifications of EEG-indicators are developed, EEG-portraits with revealing of functional features neurophysiological status of mountaineers are made.

Keywords: adaptation, high mountains, hypoxia, type of the central mechanisms of regulation of a brain, EEG.

УДК 612.06

МЕХАНИЗМЫ КИСЛОРОДНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ОРГАНИЗМА СПОРТСМЕНОВ В ПОКОЕ И ПРИ НАГРУЗКАХ МАКСИМАЛЬНОЙ МОЩНОСТИ*

Е.Д. Пупырева, М.В. Балыкин

Ульяновский государственный университет

Изучены механизмы кислородного обеспечения организма спортсменов-легкоатлетов, бегунов на короткие и средние дистанции в условиях относительного мышечного покоя и при работе максимальной мощности. Установлено, что в отличие от квалифицированных «спринтеров» спортсмены, специализирующиеся в беге на средние дистанции, имеют более высокие резервные возможности внешнего дыхания, крови, сердечно-сосудистой системы и тканевого дыхания, определяющие высокий уровень их аэробной работоспособности.

Ключевые слова: спортсмены, физическая нагрузка, внешнее дыхание, сердечно-сосудистая система, кровь, тканевое дыхание.

Введение. Известно, что спорт высших достижений связан с предельными по интенсивности и длительности тренировочными и соревновательными нагрузками, во время которых многократно увеличивается обмен веществ и потребление кислорода. Обеспечение повышенного потребления кислорода в процессе мышечной деятельности сопровождается усилением деятельности всех звеньев газотранспортной системы, включая внешнее дыхание, сердечно-сосудистую систему, кровь и тканевое дыхание. Резерв этих звеньев во многом определяет уровень максимального потребления кислорода (VO_{2max}) и общей физической работоспособности спортсменов. В зависимости от типа тренировочных нагрузок у спортсменов формируются специфические механизмы адаптации организма, определяющие резерв отдельных звеньев газотранспортной системы, особенности метаболизма, резистентность к гипоксии и т.д. [4, 5, 10, 12, 13]. Специфика тренировочных нагрузок, их объем и интенсивность в различных видах беговой деятельности (бег на короткие, средние и длинные дистанции) предполагают формирование различных механизмов адаптации организма к нагрузкам, включая уровень метаболизма, изменения

функциональных резервов отдельных звеньев газотранспортной системы и общей физической работоспособности спортсменов.

Цель исследования. Изучить особенности газотранспортной системы и функциональные резервы внешнего дыхания, крови и сердечно-сосудистой системы у квалифицированных спортсменов, специализирующихся в беге на средние и короткие дистанции.

Материалы и методы. В обследовании приняли участие 2 группы квалифицированных спортсменов-легкоатлетов (КМС и МС). Первую группу ($n=12$) составили спортсмены, специализирующиеся в беге на средние дистанции («средневики»), вторую группу ($n=12$) – спортсмены, специализирующиеся в беге на короткие дистанции («спринтеры»). Возраст обследуемых – $23,6 \pm 1,5$ года. Все участники предварительно прошли медицинский осмотр и были признаны здоровыми. Обследование проводилось при личном согласии каждого участника.

В состоянии относительного мышечного покоя и при физической нагрузке, сопровождающейся максимальным потреблением кислорода (VO_{2max}), оценивали частоту сердечных сокращений (ЧСС) с использованием кардиомонитора Polar, артериальное давление, которое определяли общепринятым методом Рива-Рочи в модификации Короткова.

* Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России.

Ударный объем сердца (УОС), минутный объем кровообращения (МОК) и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) рассчитывали в соответствии с рекомендациями [1]. Для определения насыщения крови кислородом (SO_2) использовался оксигеометр SO 3 DX Mini SpO₂ (USA).

Дыхательный объем (ДО), частоту дыхания (ЧД), минутный объем дыхания (МОД) определяли с использованием спирографа «СПМ-21/01» (Россия); потребление O_2 (VO_2) и выделение CO_2 (VCO_2) – при помощи газоанализаторов «Спиrolит – 2» (Германия) и «ГКМ – 01 – ИНCOBT» (Санкт-Петербург).

В пробах артериализированной крови определяли содержание эритроцитов и гемоглобина (Hb) по общепринятой лабораторной методике. На основании этих показателей рассчитывали кислородную емкость крови (КЕК), об. %:

$$КЕК = Hb \times 1,34,$$

где 1,34 – константа Гюфнера.

Среднее содержание гемоглобина в эритроците (СГЭ) определяли по формуле [12]

$$\bar{Hb} = \frac{\sum Hb \cdot 100}{\sum 100}.$$

Расчет артерио-венозной разницы по кислороду проводили по формуле Фика (отношение потребления кислорода (мл/мин) и минутного объема кровообращения (мл/мин)):

$$C(a-v)O_2 = VO_2 / МОК,$$

где $C(a-v)O_2$ – разница между содержанием кислорода в артериальной (a) и смешанной венозной крови (v), об. %.

Коэффициент утилизации кислорода тканями (KVO_2 , %) рассчитывали по формуле [2]

$$KVO_2 = C(a-v)O_2 / CaO_2,$$

где CaO_2 – содержание кислорода в артериальной крови, об. %.

Содержание кислорода в артериальной крови рассчитывали по формуле [2]

$$CaO_2 = (Hb \times 1,36 \times SO_2) / 100,$$

где Hb – содержание гемоглобина в крови, г/л; SO_2 – насыщение крови кислородом, %.

Содержание кислорода в смешанной венозной крови (CvO_2 , об. %) определяли в соответствии с формулой

$$CvO_2 = CaO_2 - C(a-v)O_2.$$

Скорость транспорта кислорода (qaO_2 , мл/мин) определяли как произведение МОК и CaO_2 в артериальной крови:

$$qaO_2 = МОК \times CaO_2.$$

Физические нагрузки моделировались с использованием велоэргометра в соответствии с рекомендациями [8]. Мощность первой нагрузки составляла 100 Вт. Далее она увеличивалась на 50 Вт вплоть до отказа от работы и достижения уровня максимального потребления кислорода. Продолжительность каждой ступени нагрузки составляла 5 мин. Контрольные измерения проводились в покое и в конце каждой ступени нагрузки. Потребление O_2 определялось ежеминутно вплоть до достижения максимальных значений.

Полученные результаты обработаны при помощи пакета математических программ MS Excel, 2005.

Результаты и обсуждение. В соответствии с поставленными задачами в исследовании оценивали особенности кислородтранспортной системы у спортсменов в состоянии относительного мышечного покоя и при нагрузке с максимальным потреблением кислорода.

Результаты исследования показали, что в покое у спортсменов «средневики» и «спринтеров» имеются определенные сходства и различия в функционировании отдельных звеньев газотранспортной системы (табл. 1 и 2). Так, при одинаковом уровне потребления кислорода (табл. 1) VO_2 в группах не различается. Минутный объем дыхания, частотные и объемные характеристики в группах находятся в пределах физиологической нормы и не имеют выраженных различий. Наряду с этим установлено, что у «средневики» имеет место достоверно высокий ($p \leq 0,05$) коэффициент использования O_2 в легких (табл. 1), который характеризует эффективность вентиляционно-перфузионных отношений в легких и переход O_2 из альвеол в кровь.

Результаты исследований показали, что в группе «средневигов» отмечаются повышенные уровни эритроцитов ($p \leq 0,05$), гемоглобина ($p \leq 0,05$) и КЕК ($p \leq 0,05$), определяющие резерв доставки O_2 от капилляров легких в ткани [7]. Можно полагать, что установленные различия кислородтранспортной системы связаны со спецификой спортивной подготовки, которая направлена на развитие анаэробно-аэробных возможностей организма и сопровождается возникновением артериальной гипоксемии и тканевой гипоксии (гипоксия нагрузки), которые в процессе адаптации стимулируют эритропоэз и возникновение «истинного» эритроцитоза спортсменов [12]. Специфика тренировочных занятий у «средневигов» определяет особенности формирования морфофункциональной адаптации серд-

ца спортсменов [3, 4, 11]. Установлено, что в группе «средневигов» (табл. 1) имеет место выраженная брадикардия ($44,6 \pm 2,1$ уд./мин) на фоне сравнительно высокого систолического выброса ($p \leq 0,05$). При этом выраженных отличий со стороны интегрального показателя работы сердца – минутного объема кровообращения – в покое не отмечается (табл. 1). Эти данные свидетельствуют о том, что изменение уровня МОК, адекватного удовлетворению кислородного запроса (VO_2), в состоянии мышечного покоя в группе «средневигов» осуществляется по эффективному пути снижения частоты сердечных сокращений и повышения сократительной активности миокарда (инотропный эффект), что является признаком экономизации его работы, характерной для «спортивного сердца» [1, 9].

Таблица 1

**Особенности кислородного обеспечения организма спортсменов
в покое и при максимальной физической нагрузке ($M \pm m$)**

Показатели	Покой		Нагрузка с VO_{2max}	
	«средневики»	«спринтеры»	«средневики»	«спринтеры»
VO_2 , мл×мин/кг	$7,2 \pm 0,01$	$7,0 \pm 0,03$	$82,2 \pm 3,4^*$	$52,1 \pm 3,2^{*#}$
МОД, л/мин	$12,1 \pm 2,1$	$14,8 \pm 2,8$	$129,0 \pm 5,0^*$	$79,3 \pm 9,1^{*#}$
ЧД, мин	$12,2 \pm 0,9$	$15,8 \pm 2,2$	$37,5 \pm 2,0^*$	$35,4 \pm 4,2^*$
ДО, л	$0,9 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,1$	$3,4 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,2^{*#}$
КИО ₂ , % в легких	$4,50 \pm 0,07$	$3,20 \pm 0,06^{\#}$	$4,50 \pm 0,03$	$3,00 \pm 0,03^{*#}$
МОК, л/мин	$3,4 \pm 0,3$	$3,7 \pm 0,5$	$24,1 \pm 0,2^*$	$18,9 \pm 0,3^{*#}$
ЧСС, уд./мин	$44,6 \pm 2,1$	$56,2 \pm 2,5^{\#}$	$181,0 \pm 3,2^*$	$171,3 \pm 7,3^{*#}$
УОК, мл	$78,1 \pm 2,6$	$66,8 \pm 3,1^{\#}$	$124,2 \pm 4,5^*$	$111,7 \pm 2,3^{*#}$
АДС, мм рт. ст.	$116,1 \pm 2,0$	$116,3 \pm 4,9$	$160,0 \pm 3,6^*$	$154,5 \pm 6,3^*$
АДД, мм рт. ст.	$68,8 \pm 2,1$	$67,5 \pm 2,7$	$35,3 \pm 4,2^*$	$56,1 \pm 5,4^*$
ОПСС, $дин \times с \times см^{-5}$	$2084,2 \pm 10,2$	$2100 \pm 21,4$	$334,6 \pm 8,5^*$	$825 \pm 11,4^{*#}$
SO_2 , %	$98,1 \pm 0,3$	$98,2 \pm 0,4$	$95,2 \pm 0,7^*$	$95,7 \pm 1,3^*$
qaO_2 , мл/мин	$685,7 \pm 23,1$	$691,1 \pm 31,2$	$4843,2 \pm 24,8^*$	$3647,2 \pm 32,5^{*#}$
CaO_2 , об.%	$20,1 \pm 0,3$	$18,7 \pm 0,3^{\#}$	$19,3 \pm 0,4$	$18,3 \pm 0,4^{\#}$
CvO_2 , об.%	$14,3 \pm 0,2$	$13,9 \pm 0,2$	$6,6 \pm 0,3^*$	$8,7 \pm 0,5^{*#}$
$C(a-v)O_2$, об.%	$5,8 \pm 0,3$	$4,8 \pm 0,3$	$12,7 \pm 0,2^*$	$10,6 \pm 0,6^{*#}$
KUO_2 , %	$28,8 \pm 0,6$	$25,6 \pm 0,7^{\#}$	$65,9 \pm 0,7^*$	$54,9 \pm 1,1^{*#}$

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с покоем, $p \leq 0,05$; # – различия достоверны по сравнению с группой «средневигов», $p \leq 0,05$.

Наряду с экономизацией работы сердца у спортсменов-«средневигов» транспорт O_2 артериальной кровью практически не отличается от его величины у спортсменов-«спринтеров», однако в этой группе отмечаются сравнительно высокие артерио-венозная разница по O_2 и коэффициент его утилизации тканями ($p \leq 0,05$), что свидетельствует о наличии тканевой адаптации в группе [2, 6].

Таким образом, результаты исследования показали, что у высококвалифицированных спортсменов-бегунов на средние дистанции удовлетворение кислородного запроса в состоянии относительного мышечного покоя

осуществляется за счет эффективного газообмена в легких, высокого содержания эритроцитов, гемоглобина, кислородной емкости крови и утилизации O_2 тканями на фоне экономизации функций сердца (брадикардия покоя).

В соответствии с целью исследования у спортсменов обеих групп было проведено прямое определение уровня VO_{2max} и количественных изменений отдельных звеньев газотранспортной системы (внешнее дыхание, сердечно-сосудистая система, артерио-венозная разница по O_2), характеризующих их резервные возможности.

Таблица 2

Показатели красной крови спортсменов ($M \pm m$)

Показатели	«Средневики»	«Спринтеры»
Эритроциты, $10^{12}/л$	$4,80 \pm 0,03$	$4,50 \pm 0,03\#$
Гемоглобин, г/л	$153 \pm 3,4$	$142,0 \pm 2,9\#$
КЕК, об. %	$20,50 \pm 0,04$	$19,00 \pm 0,02$
СГЭ, пг	$31,40 \pm 1,30$	$31,80 \pm 1,20$

Примечание. # – различия достоверны по сравнению с группой «средневигов», $p \leq 0,05$.

Известно, что уровень VO_{2max} является объективным критерием оценки аэробных возможностей (резервов) организма и общей физической работоспособности спортсменов [10, 12, 13]. Полученные данные приводят к заключению, что аэробные резервы квалифицированных спортсменов, тренирующихся в беге на средние дистанции, выше, чем у квалифицированных спортсменов-«спринтеров», что вполне закономерно, учитывая специфику их спортивной специализации [4, 8, 12]. Действительно, достижение высоких спортивных результатов в спринте, когда длительность соревновательных нагрузок не превышает 40–50 с, анаэробные пути ресинтеза АТФ являются определяющими в энергетике мышечной деятельности, и направленность тренировочного процесса связана с их развитием [12]. Что касается специфики тренировочного процесса бегунов на средние дистанции, соревновательная деятельность которых исчисляется минутами, а ресинтез АТФ осуществляется при участии анаэробно-

аэробных процессов, специфика тренировочного процесса и уровень спортивного результата во многом определяются не только анаэробными, но и аэробными резервами, уровень которых зависит от возможностей тканевого (митохондриального) дыхания и, что особенно важно, от возможностей газотранспортной системы в доставке O_2 [6]. С этих позиций в рамках проведенного исследования было проведено сравнительное изучение функционального резерва внешнего дыхания, сердечно-сосудистой системы и тканевой утилизации O_2 при нагрузках максимальной мощности, которые характеризуют особенности специфической адаптации спортсменов-легкоатлетов различной специализации и позволяют дифференцировать «слабые звенья», лимитирующие доставку кислорода и аэробные возможности организма (VO_{2max}) «средневигов» и «спринтеров».

Результаты исследований показали (табл. 1), что при нагрузках с VO_{2max} легочная вентиляция у «средневигов» увеличивается в

10,6 раза ($p \leq 0,05$). В группе «спринтеров» – лишь в 5,3 раза ($p \leq 0,05$), причем разница между группами составляет 62,6 % ($p \leq 0,05$). Установлено, что повышенный уровень МОД у «средневигов» сопровождается большим приростом дыхательного объема при незначительных различиях частоты дыхания, что с позиций биоэнергетики дыхания является не только эффективной, но и более экономичной реакцией [10]. На этом фоне у спортсменов-«средневигов» отмечается повышенный коэффициент использования кислорода в легких ($p \leq 0,05$), что указывает на высокий уровень вентиляционно-перфузионных отношений в системе малого круга кровообращения [2].

Результаты исследования также показали, что при нагрузке с VO_{2max} насыщение артериальной крови кислородом в обеих группах снижается ($p \leq 0,05$), что связано не столько с ограничением газообмена в легких, сколько с артерио-венозным шунтированием и увеличением в артериальной крови доли венозной примеси, поступающей через анастомозы, открывающиеся при повышении давления в системе малого круга кровообращения при тяжелых физических нагрузках [12]. При этом наблюдается тенденция к снижению артериального содержания O_2 в обеих группах ($p \leq 0,05$), причем в группе «спринтеров» уровень CaO_2 достоверно ниже, чем в группе «средневигов» ($p \leq 0,05$).

На фоне умеренной артериальной гипоксемии важную роль в доставке O_2 в ткани играют функциональные возможности сердца, определяющие уровень минутного объема кровообращения и транспорта O_2 .

При нагрузке с VO_{2max} минутный объем кровообращения увеличивается: у «средневигов» – в 7,1 раза ($p \leq 0,05$), у «спринтеров» – в 5,1 раза ($p \leq 0,05$). При этом абсолютный уровень МОК в группе «средневигов» на 27,5 % ($p \leq 0,05$) выше, чем в группе «спринтеров», что свидетельствует о высоких резервах сердца спортсменов первой группы. Подтверждением этого служат данные об увеличении ударного выброса и частоты сердечных сокращений в группе «средневигов» в 1,6 ($p \leq 0,05$) и в 4,1 раза ($p \leq 0,05$); в группе «спринтеров» увеличение составило 1,6 ($p \leq 0,05$) и 3,0 раза ($p \leq 0,05$).

Обращают на себя внимание изменения общего периферического сопротивления, свидетельствующие о повышении емкости кровеносного русла за счет увеличения числа функционирующих микрососудов, обеспечивающих перераспределение кровотока в скелетную мускулатуру [12, 13]. Результаты исследования показали, что в группе «средневигов» ОПСС при нагрузке с VO_{2max} снижается в 6,2 раза ($p \leq 0,05$), и это существенно больше, чем в группе «спринтеров» в (2,5 раза, $p \leq 0,05$). При этом, наряду с закономерным повышением АДС в обеих группах, АДД в группе «средневигов» снижается в большей степени, чем в группе сравнения. Причины этого, очевидно, связаны с особенностями морфофункциональной адаптации спортсменов-«средневигов», поскольку известно, что тренировки, направленные на расширение аэробных резервов организма и устойчивости к гипоксии, сопровождаются активизацией процессов ангиогенеза, пролиферацией микрососудов не только в локомоторных мышцах, но и в респираторных и сердечной мышцах, определяя резервы сосудистого русла в этих тканях [3, 11].

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о наличии количественных различий со стороны сердечно-сосудистой системы у «средневигов» и «спринтеров» при нагрузках с VO_{2max} , которые влияют на доставку O_2 в органы и ткани и, соответственно, на уровень максимального потребления кислорода.

Результаты исследования показали, что при сравнительно небольших различиях CaO_2 в группах при нагрузках с VO_{2max} скорость артериального транспорта O_2 у «средневигов» и «спринтеров» имеет выраженные отличия (табл. 1). Так, уровень qaO_2 при нагрузке с VO_{2max} увеличивается в группе «средневигов» в 7,0 раза ($p \leq 0,05$), что на 32,7 % ($p \leq 0,05$) превышает уровень артериального транспорта O_2 в группе «спринтеров». При этом высокий уровень транспорта артериальной кровью O_2 в группе «средневигов» определяется преимущественно высоким резервом сердечно-сосудистой системы и в меньшей степени различиями артериального содержания O_2 . Так, если уровень МОК

при нагрузке с VO_{2max} в группе «средневи-ков» превышает его величину у «спринтеров» на 27,5 %, то содержание O_2 в единице объема артериальной крови (100 мл) выше лишь на 5,2 %, что в совокупности обеспечивает установленные различия в скорости артериального транспорта O_2 на 32,7 %.

Важным показателем, характеризующим уровень потребления организмом O_2 , является этап тканевого дыхания, интегральным показателем которого может служить артерио-венозная разница по O_2 или коэффициент утилизации O_2 тканями [2]. Результаты исследования показали, что при максимальной нагрузке $S(a-v)O_2$ увеличивается в группе «средневи-ков» и «спринтеров» в 2,2 раза ($p \leq 0,05$) по сравнению с покоем. При этом абсолютное значение показателя в группе «средневи-ков» на 19,8 % ($p \leq 0,05$) выше, чем в группе «спринтеров», что свидетельствует о более высокой способности тканей экстрагировать O_2 из единицы притекающей крови. Высокую эффективность тканевого дыхания подтверждают низкий уровень O_2 в смешанной венозной крови и сравнительно высокий коэффициент утилизации O_2 тканями. Полученные данные свидетельствуют о наличии особенностей тканевого дыхания в группах сравнения как в покое, так и при максимальных физических нагрузках. Очевидно, причины этого сопряжены с морфофункциональными изменениями в организме спортсменов, которые формируются в процессе адаптации к мышечной деятельности, объем, интенсивность и длительность которой в процессе тренировок направлены в группе «средневи-ков» на развитие анаэробно-аэробных резервов организма, уровень которых прямо связан с функциональными резервами внешнего дыхания, дыхательной функции крови, сердечно-сосудистой системы и системы тканевого дыхания (способность к утилизации O_2).

Выводы:

1. В состоянии относительного мышечного покоя кислородное обеспечение организма спортсменов-бегунов на средние дистанции осуществляется за счет эффективного газообмена в легких, высокого содержания эритроцитов, гемоглобина и утилизации O_2

тканями, на фоне экономизации функций сердца (брадикардия покоя).

2. В отличие от квалифицированных «спринтеров» спортсмены, специализирующиеся в беге на средние дистанции, имеют более высокие резервные возможности внешнего дыхания, крови, сердечно-сосудистой системы и тканевого дыхания, определяющие высокий уровень их аэробной работоспособности.

1. Аронов Д. М., Лупанов В. П. Функциональные пробы в кардиологии. М. : МЕДпрессинформ, 2002. 296 с.

2. Балыкин М. В., Каркобатов Х. Д. Системные и органные механизмы кислородного обеспечения организма в условиях высокогорья // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2012. № 1. С. 127–136.

3. Балыкин М. В., Сагидова С. А. Изменения сосудов микрогемодикуляции в различных отделах сердца при действии физических нагрузок // Медико-физиологические проблемы экологии человека : материалы IV Всероссийской конф. с междунар. участием (26–30 сент. 2011 г.). Ульяновск : УлГУ, 2011. С. 235–237.

4. Белоцерковский З. Б. Эргометрические и кардиологические критерии физической работоспособности у спортсменов. М. : Советский спорт, 2005. 312 с.

5. Бочаров М. И. Реакция гемодинамики человека на разные по величине гипоксические воздействия // Ульяновский медико-биологический журн. 2012. № 3. С. 138–145.

6. Виноградов С. Н., Балыкин М. В. Комбинированное воздействие нормобарической гипоксии и физических нагрузок на метаболизм у лиц с повышенной массой тела // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2004. Т. 90, № 8. С. 181.

7. Иванов К. П. Современные проблемы дыхательной функции крови и газообмена в легких // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1991. Т. 78, № 11. С. 11.

8. Карпман В. Л., Белоцерковский З. Б., Гудков И. А. Тестирование в спортивной медицине. М. : ФиС, 1988. 206 с.

9. Макарова Г. А., Холякко Ю. А. Лабораторные показатели в практике спортивного врача. М. : Советский спорт, 2006. 200 с.

10. Реактивность и экономичность кардиореспираторной системы на гипоксию и физическую нагрузку у пловцов и лыжников / С. Г. Кривошеков [и др.] // Ульяновский медико-биологический журн. 2012. № 4. С. 102–113.

11. Сагидова С. А., Балыкин М. В. Влияние гипоксии нагрузки на изменения микроциркуляторного русла в различных отделах сердца крыс

// Ульяновский медико-биологический журн. 2012. № 1. С. 82–88.

12. Уилмор Дж. Х., Костил Д. Т. Физиология спорта. Киев : Олимпийская литература, 2005. 540 с.

13. Филиппов М. М. Условия массопереноса кислорода в организме при максимальной физической нагрузке // Ульяновский медико-биологический журн. 2012. № 4. С. 120–124.

MECHANISM OF OXYGEN SUPPLY IN SPORTSMEN AT THE REST AND MAXIMAL PHYSICAL EXERCISES

E.D. Pupyreva, M.V. Balykin

Ulyanovsk State University

Mechanism of oxygen supply have been studied in sportsmen – athletes sprinters and middle-distance runners in conditions of relative muscular rest and at maximal physical exercises. Found that the sportsmen, specializing in middle-distance race as distinct from qualified sprinter have higher spare capacities of external respiration, blood, cardiovascular system and cell respiration that determine a high level of his aerobic capacity.

Keywords: sportsmen, physical exercise, external respiration, cardiovascular system, blood, cell respiration.

УДК 796-053.85:612.13/2:612.018

СТРЕСС-РЕАЛИЗУЮЩИЕ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА ВETERАНОВ ГИРЕВОГО СПОРТА ПРИ СОРЕВНОВАТЕЛЬНОМ УПРАЖНЕНИИ

М.М. Филиппов¹, С.В. Погодина², С.Н. Козлова²

¹Национальный университет физического воспитания и спорта, г. Киев, Украина,

²Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, г. Симферополь, Украина

В статье обсуждаются возрастные особенности стресс-реализующих реакций организма при выполнении соревновательного упражнения ветеранами гиревого спорта. Показано, что повышенная фоновая активность коры надпочечников у ветеранов обуславливает гипертензивные эффекты, а также снижение реактивности респираторных ответов.

Ключевые слова: глюкокортикоидная активность, кардиореспираторная система, стресс-реализующая система, спортсмены – ветераны гиревого спорта.

Введение. Спортивная деятельность сопровождается комплексом функциональных изменений, которые, в соответствии с теорией общего адаптационного синдрома, представляют собой совокупность стресс-реализующих реакций организма [3]. Их проявлением является активация симпато-адреналовой и кардиореспираторной систем, интенсифицирующих как энергообменные процессы, так и механизмы компенсации возникающей при этом гипоксии нагрузки [7].

Важная роль в реализации адаптивных эффектов стресса принадлежит гормонам надпочечников – глюкокортикоидам [1]. Так как запасы углеводов при мышечной деятельности быстро истощаются, для дальнейшего образования энергии используются свободные жирные кислоты. Ускорению окисления жиров (липолиза) способствует гормон коркового вещества надпочечников – кортизол. Кроме того, он влияет на сужение сосудов и усиливает катаболизм белков, освобождая аминокислоты для глюконеогенеза, который реализуется в печени [6]. Также, оказывая опосредованное влияние на сосудистый тонус и тонус бронхиальной мускулатуры, кортизол может определять направленность адаптивных реакций кардиореспираторной системы [4].

В последние годы широкое распространение получают виды спорта, качественным образом отличающиеся от спорта высших

достижений. Их целями и задачами является пропаганда здорового образа жизни и укрепление здоровья. Таким является массовый гиревой спорт, который организуется под эгидой Международной конфедерации мастеров гиревого спорта (МКМГС). К занятиям этим видом спорта и участию в соревнованиях допускаются лица мужского и женского пола в возрасте от периода первого детства (4–7 лет) до возраста долгожителей (свыше 90 лет). Показано, что в процессе выполнения соревновательных упражнений у спортсменов-ветеранов, утративших уровень былой тренированности, с наступлением утомления может наблюдаться эффект избыточного «выброса» кортикостероидов в связи с гиперактивацией гипофизарно-адренокортикальной реакции, что может приводить к нарушению адаптационных процессов [3]. Особенно это может проявляться при работе силовой направленности, в частности – в гиревом спорте [5].

Цель исследования. Изучить взаимосвязь изменений глюкокортикоидной активности коры надпочечников с приспособительными реакциями кардиореспираторной системы у спортсменов-ветеранов на разных этапах выполнения соревновательного упражнения в гиревом спорте.

Материалы и методы. Обследовано 2 группы спортсменов, постоянно занимающихся гиревым спортом: спортсмены-гиреви-

ки ветеранского возраста (45–55 лет, $n=10$) и молодые спортсмены (20–25 лет, $n=18$). В качестве соревновательного упражнения, в соответствии с правилами соревнований МКМГС (Москва – Архангельск – Милан, 2011), выполнялся подъем гири одной рукой рывком из положения виса с одноразовым перехватом. Регламент времени выполнения упражнения – 5 мин+5 мин с перерывом в 3 мин. Вес гири (правила МКМГС) для спортсменов 22–25 лет составлял 24 кг, для спортсменов-ветеранов 45–55 лет – 22 кг.

Все измерения проводили в покое после 5 и 10 мин выполнения соревновательного упражнения.

Концентрацию тестостерона и кортизола в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов Testosteron elisa kit и «СтероидИФА-кортизон-01» с использованием микропланшетных фотометров для иммуноферментного анализа STAT FAX 2100 и «Термошейкер 220». Забор венозной крови (0,5 мл) осуществляли в покое за час до и после 5 и 10 мин выполнения соревновательного упражнения.

Вентиляторную функцию легких изучали с помощью прибора Spirobank итальянской фирмы MIR. Согласно инструкции он позволяет на основе использования линейной интерполяции внутри интервала дискретности измерять объемную скорость потока воздуха с точностью 10 мл/с в диапазоне 12 л/с. Прибор определяет форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), резервные объемы вдоха и выдоха (РОВд, РОВыд), а также рассчитывает мгновенные значения максимальной объемной скорости форсированного выдоха – на уровнях 25, 50, 75 % форсированной ЖЕЛ (МОС 25, МОС 50, МОС 75), среднюю объемную скорость выдоха – на уровнях 25–75 % ЖЕЛ (СОС 25–75). Определяемые воздушные объемы автоматически приводятся к внутрилегочным условиям ВТПС.

Частоту сердечных сокращений (ЧСС) фиксировали с помощью системы Polar (Финляндия), артериальное давление (АД) измеряли по Короткову.

Полученные данные обрабатывали методами математической статистики [2].

Результаты и обсуждение. Согласно теории общего адаптационного синдрома, физическая нагрузка является стрессором [3] и сопровождается усилением адренокортикальной активности, и только когда организм обладает хорошей резистентностью к ней, может наблюдаться снижение и даже отсутствие такой активности. Развивающиеся в организме гормональные изменения могут зависеть от мощности работы, физической подготовленности, уровня тренированности спортсменов, возраста [8, 9], а также от наличия в организме анаболических препаратов, что характерно для представителей тяжелоатлетических видов [5].

Для исключения влияния искусственного гормонального фактора на результаты исследования, у обследованных спортсменов-гиревиков было проведено определение уровня андрогенного насыщения (концентрации общего тестостерона в сыворотке крови). Было выявлено, что концентрация общего тестостерона сыворотки крови находилась в пределах среднего уровня референтных значений (10,4–41,6 нмоль/л) [1] (рис. 1).

Известно, что при интенсивной мышечной работе повышается активность коры надпочечников, в результате увеличивается содержание кортизола и кортикостерона в крови. Это способствует мобилизации белковых ресурсов организма, образованию гликогена в печени [1].

Нами выявлены различия в концентрации кортизола у спортсменов разного возраста в состоянии покоя и на 5 и 10 мин соревновательного упражнения. В покое она была большей у спортсменов-ветеранов – $878,69 \pm 288,32$ нмоль/л (у молодых спортсменов – $521,13 \pm 53,57$ нмоль/л).

У спортсменов-ветеранов концентрация кортизола в сыворотке крови оказалась наивысшей ($902,47 \pm 115,17$ нмоль/л) после 10 мин соревновательной нагрузки, что может свидетельствовать об энергетически неэффективной адаптационной реакции [3].

У молодых спортсменов после 5 мин она возросла до $644,57 \pm 63,91$ нмоль/л, а после 10 мин – до $778,49 \pm 81,56$ нмоль/л (рис. 2).

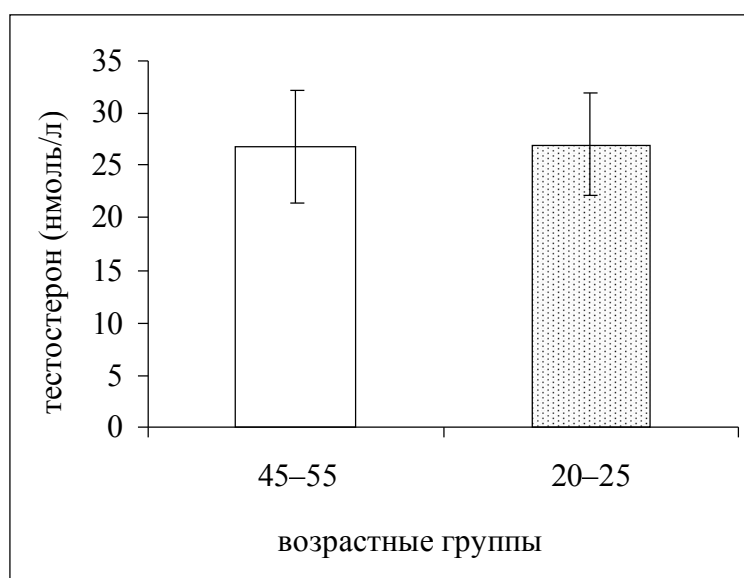


Рис. 1. Концентрация тестостерона в сыворотке крови спортсменов-ветеранов и молодых спортсменов ($\bar{x} \pm Sx$)

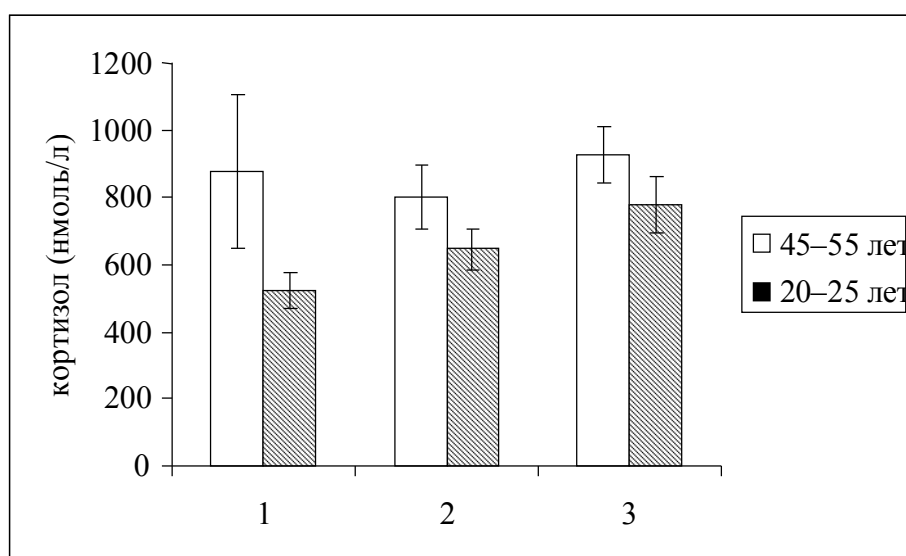
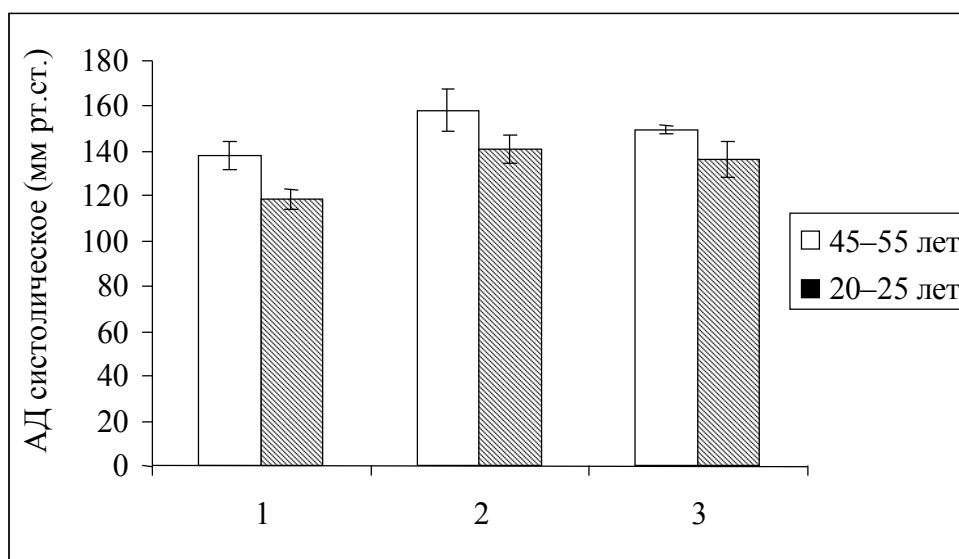


Рис. 2. Концентрация кортизола в сыворотке крови спортсменов разного возраста в покое (1), на 5 (2) и 10 (3) мин соревновательного упражнения ($\bar{x} \pm Sx$)

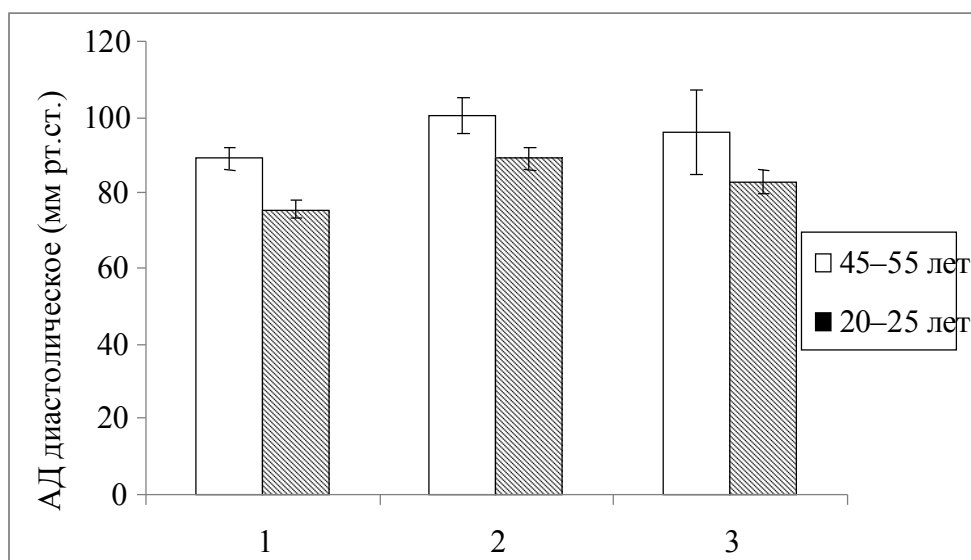
Усиление секреции кортизола активирует многие приспособительные реакции, в т.ч. функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Проведенные нами измерения показали, что систолическое и диастолическое АД как в покое, так и в процессе соревновательной нагрузки у спортсменов-ветеранов оказалось выше, чем у более молодых спортсменов. Так, в покое у них систолическое АД было равным $138,21 \pm 6,55$, тогда как у молодых спортсменов – $118,23 \pm 4,61$ мм рт. ст. После 5 мин соревновательного упражнения

уровень систолического АД повысился у ветеранов до $158,08 \pm 9,30$, у 20–25-летних – до $140,58 \pm 6,26$ мм рт. ст. (рис. 3А). Практически такими же значения АД были и после 10 мин соревновательного упражнения.

Аналогичная тенденция прослеживалась и в изменениях диастолического АД (рис. 3Б): у ветеранов в покое – $89,07 \pm 3,02$, у молодых – $75,52 \pm 2,33$ мм рт. ст.; после 5 мин нагрузки у ветеранов оно возросло до $100,17 \pm 4,84$, а у молодых – лишь до $89,05 \pm 2,85$ мм рт. ст.



А



Б

Рис. 3. Значения систолического (А) и диастолического (Б) АД у спортсменов в покое (1), после 5 (2) и 10 (3) мин соревновательного упражнения ($\bar{x} \pm Sx$)

У спортсменов-ветеранов большими оказались значения ЧСС как в покое, так и при выполнении соревновательного упражнения.

Исследования функции системы внешнего дыхания показали, что физическая нагрузка оказывала воздействие на ее мобилизацию у всех спортсменов. В связи с тем, что при выполнении соревновательного упражнения в гиревом спорте работа системы внешнего дыхания осуществляется в условиях функционального напряжения организма соответственно весу поднимаемого отягощения, из-

меняется бронхиальная проходимость для потока воздуха, которая зависит от мощности дыхательной мускулатуры, а также от резервных объемов вдоха и выдоха [6].

У гиревиков-ветеранов была зарегистрирована меньшая, чем у молодых спортсменов, средняя объемная скорость потока воздуха: в покое она составила $2,68 \pm 0,87$ л/мин, в процессе выполнения соревновательного упражнения увеличилась до $3,55 \pm 0,46$ л/мин. Скорость потока воздуха в бронхах большого, среднего и малого калибра у них также оказалась значительно меньшей (табл. 1).

Таблица 1

Значения показателей бронхиальной проходимости и резервных дыхательных объемов у гиревиков разного возраста в покое (1) и после 5 (2) и 10 (3) мин соревновательного упражнения ($\bar{x} \pm Sx$)

Показатели	Возраст спортсменов					
	45–55 лет			20–25 лет		
	1	2	3	1	2	3
ФЖЕЛ, л/мин	4,84±0,50	4,33±0,20	4,26±0,26	4,86±0,66	4,76±0,67	4,80±0,65
СОС 25–75, л/мин	2,68±0,87*	3,21±0,50*	3,55±0,46*	4,46±0,67	5,73±0,6	5,91±0,63
МОС 25, л/мин	3,83±0,98	4,64±1,33	5,28±1,47	6,71±0,69	7,04±0,65	7,17±0,58
МОС 50, л/мин	3,72±0,72*	3,30±0,58*	3,80±0,44*	5,60±0,69	5,84±0,64	6,09±0,62
МОС 75, л/мин	2,14±0,48*	2,03±0,48*	2,01±0,55*	3,71±0,77	3,96±0,75	4,02±0,75
РОВд, мл	1,57±0,63	1,86±0,38	2,31±0,28	2,58±0,76	2,38±0,75	2,30±0,74
РОВвд, мл	0,90±0,01*	0,97±0,08*	0,82±0,06*	2,15±0,79	1,95±0,80	2,08±0,80

Примечание. * – $p < 0,05$ – достоверность различий по критерию Стьюдента между спортсменами различного возраста.

У спортсменов-ветеранов не было выявлено нарушений в проходимости бронхов большого калибра. Но они оказались значительными в бронхах малого и, особенно, среднего калибра. Так, после 10 мин соревновательного упражнения значение МОС 50 у них составило $3,8 \pm 0,44$ л/мин, тогда как у молодых спортсменов было большим почти в два раза ($6,09 \pm 0,62$ л/мин).

У ветеранов более низкой оказалась эффективность приспособительных реакций внешнего дыхания, о чем свидетельствовали меньшие, чем у молодых спортсменов, величины резервных дыхательных объемов вдоха и выдоха.

Для выявления взаимосвязей изменений активности глюкокортикоидной функции с характером приспособительных реакций кардиореспираторной системы был проведен корреляционный анализ, результаты которого представлены на рис. 4.

При выполнении соревновательного упражнения у спортсменов-ветеранов выявлена относительно высокая связь уровня кортизола в сыворотке крови со значениями АД (коэффициент корреляции 0,58), что можно рассматривать как гипертензивный эффект глюкокортикоидов [3].

Также у них были установлены высокие взаимосвязи между концентрацией кортизола в крови и скоростью потока воздуха в бронхах различного калибра (коэффициент корреляции варьировал в диапазоне от 0,8 до 0,96). То есть низкая пропускная способность бронхов при физических нагрузках могла быть обусловлена слабой выраженностью приспособительных реакций системы дыхания на повышение содержания глюкокортикоидов в крови [4].

У молодых гиревиков значимых корреляционных зависимостей между исследуемыми показателями в процессе соревновательной нагрузки выявлено не было.

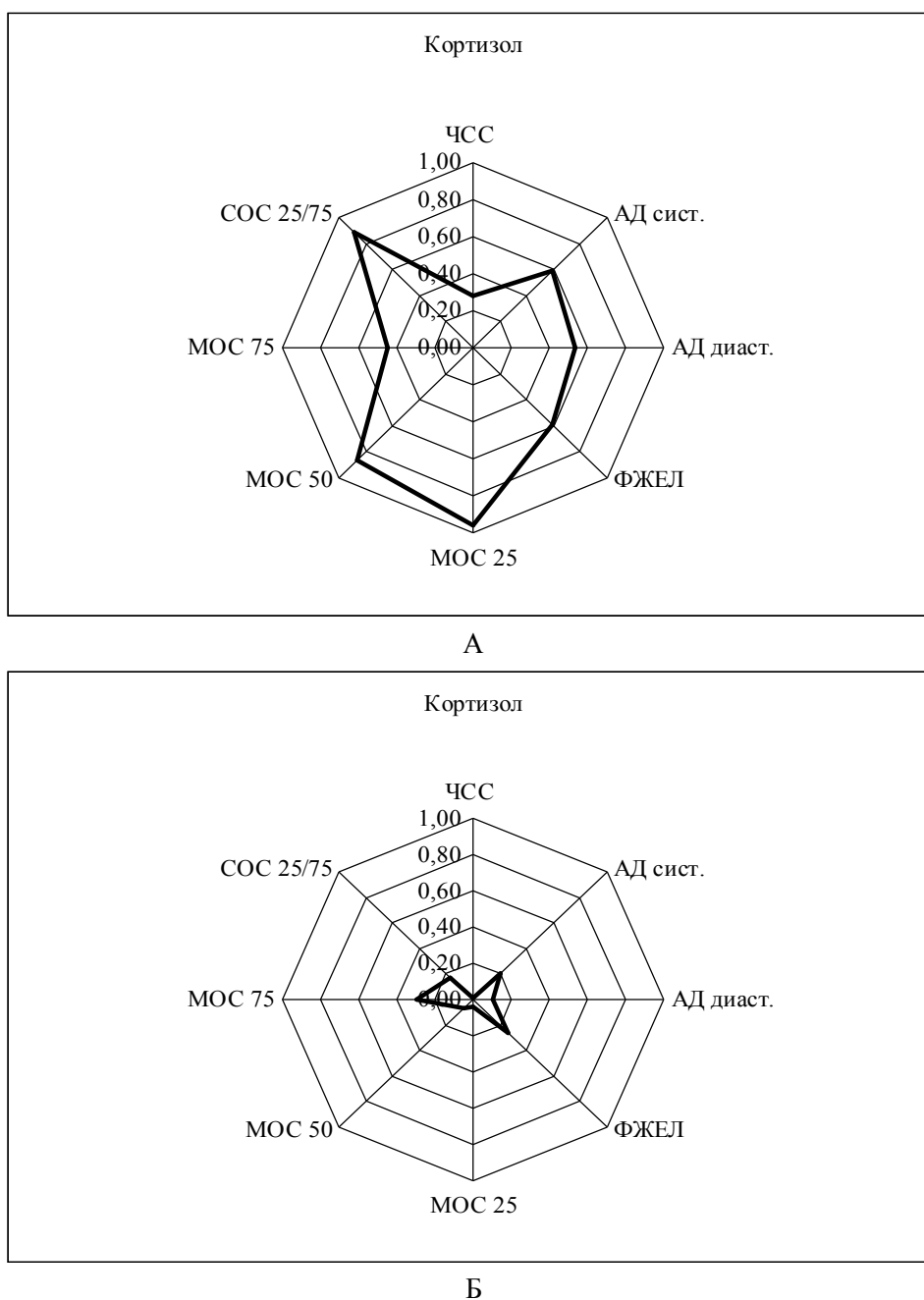


Рис. 4. Корреляционные взаимосвязи между значениями кортизола в сыворотке крови и показателями кардиореспираторной системы у гиревиков 45–50 лет (А) и 20–25 лет (Б) при выполнении соревновательного упражнения

Выводы:

1. Выполнение соревновательного упражнения ветеранами гиревого спорта характеризуется возрастными особенностями функций стресс-реализующей системы организма.
2. У спортсменов-ветеранов, в отличие от молодых спортсменов-гиревиков, в покое большей была фоновая активность глюкокортикоидной функции, повышенными – величины систолического и диастолического артериального давления, меньшей оказалась

средняя объемная скорость потока воздуха, а также скорость потока воздуха в бронхах большого, среднего и малого калибра.

3. Высокая концентрация кортизола у ветеранов после 5 и 10 мин соревновательного упражнения на фоне большого увеличения артериального давления, ограниченных возможностей резервных объемов вдоха и, особенно, выдоха, меньших значений объемной скорости потока воздуха в бронхах разного диаметра может свидетельствовать об энерге-

тически неэкономной реакции надпочечников, более низкой, чем у молодых спортсменов, эффективности приспособительных стресс-реакций организма.

4. Выявленные особенности функциональных изменений стресс-реализующих систем организма могут быть использованы с целью коррекции процесса адаптации к физическим нагрузкам гиревиков разного возраста.

1. Виру А. А. Функции коры надпочечников при мышечной деятельности. М. : Медицина, 1977. 176 с.

2. Денисова Л. В., Хмельницкая И. В., Харченко Л. А. Измерения и методы математической статистики в физическом воспитании и спорте. Киев : Олимпийская литература, 2008. 127 с.

3. Меерсон Ф. З., Пиенникова М. Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М. : Медицина, 1988. 256 с.

4. Милославский Я. М., Меньшиков В. В., Большакова Т. Д. Надпочечники и артериальная гипертензия. М. : Медицина, 1971. 260 с.

5. Олешко В. Г. Силовые виды спорта. Киев : Олимпийская литература, 2004. 235 с.

6. Уилмор Дж., Костил Д. Физиология спорта и двигательной активности : пер. с англ. Киев : Олимпийская литература, 1977. 504 с.

7. Филиппов М. М., Давиденко Д. Н. Физиологические механизмы развития и компенсации гипоксии в процессе адаптации к мышечной деятельности : монография. СПб. ; Киев : БПА, 2010. 260 с.

8. Фролькис В. В. Регулирование, приспособление, старение. Л. : Наука, 1970. 432 с.

9. Чернышева Е. Н. Влияние двигательной активности на физическое состояние ветеранов спорта // Теория и практика физической культуры. 2005. № 9. С. 60–62.

STRESS-REALIZING REACTIONS ORGANISM VETERANS IN KETTLEBELL SPORTS AT COMPETITION EXERCISE

M.M. Filippov¹, S.V. Pogodina², S.N. Kozlova²

¹National University of Physical Education and Sport, Kiev, Ukraine,

²Tauricheskiy National University the name of V.I. Vernadskogo, Simferopol, Ukraine

In the article the age-dependent features of reactions of the stress-realizing systems of organism come into question at implementation of competition exercises the veterans in kettlebell sport. It is shown that the increased background activity of the adrenal cortex in weightlifters veterans may cause the hypertensive effects, and also decline of reactivity of respirator answers.

Keywords: glyukokortikoid activity, kardiorespiratory system, stress-realizing system, sportsmen-veterans in kettlebell sport.

ЭКОЛОГИЯ

УДК 631.82:504.53

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АГРОХИМИКАТОВ

Г.А. Сатаров

Ульяновский государственный университет

В данной работе показано, что применение минеральных удобрений в научно обоснованных дозах не представляет опасности загрязнения почв и растениеводческой продукции тяжелыми металлами. Приведены возможные негативные последствия при чрезмерном попадании тяжелых металлов в организм животных и человека из других источников. Рекомендованы основные способы устранения загрязнения почвы и продукции тяжелыми металлами при нарушении экологического баланса в агроценозах.

Ключевые слова: агрохимикаты, тяжелые металлы, токсиканты, микроэлементы, фитотоксичность почв, мелиоранты, окружающая среда, агроэкосистема.

Введение. Токсичные вещества, встречающиеся в природе и применяемые в хозяйственной деятельности человека, оказывают негативное влияние на весь спектр биологических систем. Одной из наиболее значимых групп токсичных веществ являются тяжелые металлы. Токсические свойства тяжелых металлов известны довольно давно. Однако только последние несколько десятилетий им стали уделять достаточное внимание. Это связано, в первую очередь, с усилением роли этих элементов в биологических процессах, обусловленным увеличением поступления их в окружающую среду в ходе антропогенной деятельности. Кроме того, интерес к тяжелым металлам усилился в результате возросшего объема знаний, в т.ч. и экологических, об их влиянии на природные объекты, а также за счет повышения точности и чувствительности приборной базы, используемой в процессе контроля качества выращиваемой сельскохозяйственной продукции и состояния окружающей среды.

Тяжелые металлы представляют собой одну из приоритетных групп загрязнителей, являющихся факторами деградации окру-

жающей среды. К тяжелым металлам относят более 40 элементов, атомная масса которых превышает 50 а.е.м. Большая часть этих элементов входит в состав многих ферментов и имеет важное биологическое значение. При содержании их в почве или в различных организмах в естественных концентрациях они являются эссенциальными элементами, и к ним применяют термин «микроэлементы».

Под микроэлементами подразумевают химические элементы, необходимые для растительных и животных организмов, содержание которых измеряется незначительными величинами [2]. Микроэлементы могут присутствовать повсюду в окружающей среде (почве, растениях и т.д.), а также в различных агрохимикатах, применяемых в сельском хозяйстве.

К агрохимикатам относятся минеральные и органические удобрения, химические мелиоранты и средства защиты растений, а также некоторые бытовые и промышленные отходы, используемые в сельском хозяйстве. Все они содержат разное количество макро- и микроэлементов, в т.ч. и ряд токсичных веществ (табл. 1).

Таблица 1

Содержание токсичных элементов в агрохимикатах, мг/кг сухой массы [8]

Элементы	Виды удобрений				Пестициды
	фосфорные	азотные	известковые	органические	
Мышьяк	2–1200	2,2–120,0	0,1–24,0	3–25	22–60
Кадмий	0,1–170,0	0,05–8,50	0,04–0,10	0,3–0,8	–
Кобальт	1–12	5,4–12,0	0,4–3,0	0,3–24,0	–
Хром	66–245	3,2–19,0	10–15	5,2–55,0	–
Медь	1–300	1–15	2–125	2–60	12–50
Ртуть	0,01–1,20	0,3–2,9	0,05	0,09–0,20	0,8–42,0
Марганец	40–2000	–	40–1200	30–550	–
Молибден	0,1–60,0	1–7	0,1–15,0	0,05–3,00	–
Никель	7–38	7–34	10–20	7,8–30,0	–
Свинец	7–225	2–27	20–1250	6,6–15,0	60
Селен	0,5–25,0	–	0,08–0,10	2–4	–
Цинк	50–1450	1–42	10–450	15–250	1,3–25,0

Из приведенных в табл. 1 агрохимикатов чаще всего используются минеральные удобрения, поэтому они требуют более пристального внимания. В связи с этим их следует рассматривать как важный фактор загрязнения продукции, почвы и окружающей среды. Наиболее «богатыми» по содержанию примесей тяжелых металлов являются фосфоросодержащие удобрения: двойной суперфосфат, аммофосы, аммофоски, нитрофосы, нитрофоски, жидкие комплексные удобрения [16]. Первопричиной высокого содержания в них тяжелых металлов являются природные фосфориты, которые используются для производства удобрений. В качестве примера можно привести фосфориты, добываемые в Австралии, в которых содержится 4–109 мг/кг кадмия, североамериканские – 3–130 мг/кг, встречаются фосфориты с содержанием кадмия 980 мг/кг [21]. Кроме кадмия фосфатные руды имеют в своем составе примеси свинца (до 1500 мг/кг) и других металлов [17]. Удобрения, производимые на основе такого сырья, действительно являются потенциальными ис-

точниками загрязнения. Многие авторы отмечают повышенное содержание кадмия в удобрениях, достигающее 170 мг/кг в простом суперфосфате, 175 мг/кг – в двойном, 153 мг/кг – в диаммофосе [11, 20]. Особенно велика вероятность загрязнения почв и продукции при использовании удобрения с повышенным содержанием тяжелых металлов в течение ряда лет. Однако существует мнение, что вклад минеральных удобрений в загрязнение почв тяжелыми металлами не столь существенен. Так, по данным некоторых исследователей [24], умеренное применение фосфорных удобрений за последние 50 лет в США не привело к увеличению содержания тяжелых металлов в зерне злаковых культур. Сегодня достоверно известно, что растения обладают физиолого-биохимическими барьерами, препятствующими проникновению тяжелых металлов в генеративные органы. Этим, вероятно, объясняется невысокое содержание тяжелых металлов в зерновой продукции.

Удобрения, производимые на основе отечественного сырья, отличаются от зару-

бежных в лучшую сторону: содержание в них токсичных элементов незначительно. Поэтому применение их в рекомендуемых дозах, возможно, не приведет к большому увеличению содержания нежелательных элементов в почве и в зерновых культурах. Однако под вопросом остаются кормовые и технические культуры, у которых основной продукцией являются стебли, листья и корнеплоды.

Органические удобрения значительно менее концентрированы по содержанию токсичных элементов, чем минеральные, однако, учитывая разницу в применяемых дозах, их не стоит сбрасывать со счетов. Поэтому в хозяйствах, где используются высокие дозы органических удобрений, следует обязательно учитывать в них содержание тяжелых металлов [6].

В качестве мелиорантов в зоне Среднего Поволжья используются, как правило, известковые материалы различного происхождения, в частности известняковая и доломитовая мука, цементная пыль и известковые отходы различных производств. Они в своем составе имеют свинец и кадмий в количествах, превышающих их содержание в почвах.

Использование некоторых пестицидов также является источником поступления токсичных элементов в почвы. Средства защиты растений могут служить источником загрязнения почв свинцом, мышьяком, медью, ртутью, цинком. Так, по сообщениям ряда авторов, применение арсенатов свинца может поднять содержание свинца в почвах до 500 мг/кг [22, 24].

Обработка сельскохозяйственных растений мышьякосодержащими препаратами в ряде ферм США привела к увеличению содержания мышьяка в почве до 165–830 мг/кг при фоновом содержании 13–14 мг/кг [25].

При количественной оценке токсичных элементов, поступающих из различных веществ, применяемых в сельском хозяйстве, отмечается, что их основная масса приходится на удобрения и мелиоранты. Поступление металлов с традиционными органическими удобрениями (навоз, навозная жижа) и известковыми материалами различается в небольшой степени и составляет, например, 14,6 и 26,4 % по свинцу и 20,6 и 14 % по кад-

мию. По данным некоторых исследователей, применение минеральных удобрений дает 2,5–3 % загрязнения почв тяжелыми металлами [16].

Источники и масштабы загрязнения почвенного покрова тяжелыми металлами, свойства тяжелых металлов, нормирование их содержания в почвах и растениях, а также мероприятия по детоксикации почв, загрязненных тяжелыми металлами, рассмотрены некоторыми исследователями [13, 14].

Таким образом, становится очевидным, что средства химизации в современном земледелии не только приносят материальное благосостояние, но и обуславливают определенную экологическую нагрузку на почву, получаемую продукцию и в целом на окружающую среду. В связи с этим важно разрешить противоречие между химизацией земледелия и окружающей средой, так как высокопродуктивное земледелие немыслимо без применения удобрений и химических средств защиты. Научно обоснованная система их применения позволяет решить ряд важных задач земледелия: обеспечение воспроизводства плодородия почв, получение высококачественной растениеводческой продукции, сбалансированной по химическому составу и питательной ценности, а также повышение рентабельности растениеводства.

Цель исследования. Дать экологическую оценку загрязнения тяжелыми металлами почв и растениеводческой продукции, выращенной с применением различных кратных доз минеральных удобрений.

Материалы и методы. Опыты проводились на опытном поле Ульяновского НИИСХ в шестипольном севообороте со следующим чередованием культур: чистый пар – озимая рожь – кукуруза – яровая пшеница – ячмень – овес (табл. 2). Схема опыта состояла из 16 вариантов, представляющих 1/4 полного факториального опыта (4×4×4). Опыт был развернут во времени и в пространстве. Повторность четырехкратная.

В опытах использовались аммиачная селитра (34 % д.в.), двойной гранулированный суперфосфат (42 % д.в.) и хлористый калий (60 % д.в.).

Таблица 2

Дозы внесения удобрений под культуры

Культуры	Уровни насыщения удобрениями			
	000	111	222	333
Пар (чистый)	—	P ₃₀ K ₆₀	P ₆₀ K ₁₂₀	P ₉₀ K ₁₈₀
Озимая рожь	—	N ₆₀	N ₁₂₀	N ₁₈₀
Кукуруза	—	N ₄₀ P ₄₀ K ₆₀	N ₈₀ P ₈₀ K ₁₂₀	N ₁₂₀ P ₁₂₀ K ₁₈₀
Яровая пшеница	—	N ₄₅ P ₆₀ K ₉₀	N ₉₀ P ₆₀ K ₉₀	N ₁₃₅ P ₉₀ K ₁₃₅
Ячмень	—	N ₃₀ P ₃₀ K ₄₀	N ₆₀ P ₆₀ K ₈₀	N ₉₀ P ₉₀ K ₁₂₀
Овес	—	N ₄₀ P ₃₀ K ₄₅	N ₈₀ P ₆₀ K ₉₀	N ₁₂₀ P ₉₀ K ₁₃₅
В среднем	—	N _{35,8} P _{26,6} K _{41,7}	N _{71,6} P _{53,3} K _{83,3}	N _{107,5} P ₈₀ K ₁₂₅
Общая сумма, кг/га д.в.	—	104,1	208,2	312,3

Почвы опытного участка представлены тяжелосуглинистым, среднесуглинистым, выщелоченным черноземом.

Почвенные и растительные образцы для проведения учета и анализа отбирались согласно методическим указаниям [7–10].

Содержание тяжелых металлов в почве, удобрениях, осадках и продукции определяли на атомно-адсорбционном спектрофотометре.

Результаты и обсуждение. Агрохимические средства в современном земледелии являются приоритетными факторами воздействия на агроэкосистему в сельскохозяйственных ландшафтах. Однако следует помнить, что на почвы и растения оказывают воздействие не только биофильные элементы, ради которых применяют удобрения, но и балластные вещества, которые являются сопутствующими в агрохимикатах. Часто бывает, что качество многих минеральных удобрений снижается вследствие содержания в них сопутствующих балластных элементов из ряда особо токсичных тяжелых металлов (никеля, свинца, кадмия и т.д.). При систематическом их внесении, особенно в повышенных дозах, эти элементы могут накапливаться в почве, отрицательно влияя на ее свойства, а также в основной и побочной продукции сельскохозяйственных культур. Чтобы констатировать накопление тяжелых металлов в почве, необходимо знать уровень их исходного содержа-

ния. С этой целью была обследована почва опытного участка на содержание особо опасного ряда тяжелых металлов.

Анализ почвенных образцов, отобранных перед закладкой опыта, показывает, что валовое содержание опасных тяжелых металлов и мышьяка достаточно высокое и варьирует в следующих пределах: хром – 9,01–10,31; никель – 30,3–37,3; свинец – 48,4–53,2; ртуть – 1,32–1,51; кадмий – 1,06–1,52 и мышьяк – 4,86–6,40 мг/кг. В среднем по трем закладкам содержалось: хрома – 9,26; никеля – 33,8; свинца – 50,7; ртути – 1,44; кадмия – 1,26; мышьяка – 5,83 мг/кг. Как показали исследования, содержание данных элементов не превышает ПДК за исключением свинца, содержание которого превышает ПДК примерно в 1,7 раза.

Следует отметить, что определение валовой формы тяжелых металлов не дает полной картины загрязнения продукции, так как растениям доступна только небольшая их часть. Поэтому в почвенных образцах были определены кислотно-растворимая форма в 1N HCl и подвижная форма в ацетатно-аммонийном буфере с pH 4,8, которые представляют потенциальные запасы и при определенных условиях становятся доступными для сельскохозяйственных растений. Кислотно-растворимые формы соединений тяжелых металлов были несколько ниже по сравнению с валов-

вым содержанием и варьировали в следующих пределах: хром – 0,97–1,42; никель – 7,65–13,91; свинец – 10,22–17,06; ртуть – 0,43–0,57; кадмий – 0,006–0,008; мышьяк – 2,32–2,90 мг/кг. Кислотно-растворимые формы в зависимости от вида элемента составляют обычно 10–20 и 40–50 % от их валового содержания.

Большую опасность в экологическом плане представляют подвижные формы тя-

желых металлов, которые могут свободно поглощаться сельскохозяйственными культурами и накапливаться в их основной или побочной продукции. Запасы легкопоглощаемых форм тяжелых металлов выделяют в ацетатно-аммонийном буфере с pH 4,8. Количество подвижных форм тяжелых металлов, переходящих в вытяжку ацетата аммония, составляет около 0,4–1,0 % от их валового содержания (табл. 3).

Таблица 3

**Исходное содержание тяжелых металлов
в выщелоченных тяжелосуглинистых черноземах, мг/кг**

Показатели	Хром	Мышьяк	Никель	Свинец	Ртуть	Кадмий
Валовое содержание	9,26	5,83	33,8	50,7	1,44	1,28
ПДК на валовые формы	100	50	100	30	5,0	5,0
Кислотно-растворимая форма в 1N HCl	1,27	2,10	10,73	13,39	0,51	0,007
Растворимые формы в ацетатно-аммонийном буфере с pH 4,8	0,27	2,16	1,21	8,10	0,20	0,005
ПДК на подвижные формы	10,6	20,2	10,4	10	2,0	0,30
Общий диапазон концентраций	0,2–10,3	1,9–6,4	0,73–37,30	7,5–53,0	0,17–1,52	0,05–1,70

В целом, данные, приведенные в табл. 3, показывают, что, несмотря на интенсивное использование пашни до закладки опытов, опасность чрезмерного загрязнения почвы тяжелыми металлами, попадающими с удобрениями, пока отсутствует. Валовое содержание элементов, представляющих опасность для окружающей среды, не превосходит ПДК. Наибольшую озабоченность вызывает свинец. Высокий фон его валового содержания в почве отражается и на подвижных формах, концентрация которых составляет 8,1 мг/кг сухой почвы при ПДК=10 мг/кг. Содержание подвижных форм других элементов в почве намного ниже ПДК.

Повышенная концентрация свинца на черноземных почвах с высокой буферной способностью частично обусловлена их генетическим сложением, внесением фосфорно-

калийных удобрений под предшествующие культуры или выпадением свинца с атмосферными осадками.

Анализ фосфорно-калийных удобрений показал, что в их составе среди 6 наиболее опасных элементов наибольшая часть приходится на долю свинца. Так, его валовое содержание в двойном гранулированном суперфосфате составляет 60,3 мг/кг, а в хлористом калии – 8,79 мг/кг. На втором месте находится никель, за ним следуют мышьяк, хром, кадмий и ртуть. Такая же последовательная зависимость сохраняется и по содержанию растворимых форм в 1N HCl и ацетатно-аммонийном буферном растворе с pH 4,8 (табл. 4). При использовании минеральных удобрений, особенно фосфорных, отмечается значительное поступление легкоусвояемых подвижных форм свинца и никеля.

Таблица 4

Содержание тяжелых металлов в минеральных удобрениях, мг/кг

Показатели	Хром	Мышьяк	Никель	Свинец	Ртуть	Кадмий
Валовое содержание: – двойной гран. суперфосфат – хлористый калий	6,46 1,81	8,17 2,20	18,70 5,25	60,3 8,79	1,42 0,05	1,72 0,24
Кислотно-растворимые в 1N HCl: – двойной гран. суперфосфат – хлористый калий	2,16 0,29	4,70 1,08	6,35 0,39	18,70 1,51	0,75 0,05	0,300 0,006
Растворимые в ацетатно-аммонийном буфере с pH 4,8: – двойной гран. суперфосфат – хлористый калий	0,78 0,15	2,53 0,25	6,03 0,26	7,90 0,80	0,19 0,05	0,190 0,005

Таким образом, существует определенная, хотя и незначительная, зависимость между содержанием токсичных веществ в удобрениях и накоплением их в почве и в растениях. В связи с этим возникает необходимость рассмотрения негативного воздействия тяжелых металлов и мышьяка на растения и человека.

Избыточное количество свинца (Pb^{2+}) в сельскохозяйственных культурах способствует ослаблению дыхания и сильному подавлению процессов фотосинтеза, а иногда проявлению синергизма с кадмием и антагонизма к ряду необходимых элементов: фосфору, кальцию и сере. Следствием этого является снижение не только урожайности, но и качества продукции. При употреблении загрязненной продукции у животных и человека поражаются органы кроветворения, нервная система и почки. Снижается активность ферментов, нарушаются процессы метаболизма и биосинтеза органических веществ [19].

Кадмий (Cd^{2+}) является очень токсичным элементом. В норме он в небольших количествах присутствует в организме здорового человека. В организм животных и человека может попасть при потреблении растительной продукции. Особенно легко кадмий адсорбируется кукурузой и картофелем. Кадмий – кумулятивный яд. Симптомы острого отравления человека кадмием – рвота и судороги. Растворимые соединения кадмия после всасывания в кровь поражают центральную нервную систему, печень и почки, нарушают фосфорно-кальциевый обмен. Хроническое

отравление приводит к анемии и разрушению костей. Токсичность кадмия для растений проявляется в нарушении активности некоторых ферментов, ответственных за фотосинтез аминокислот, а также в нарушении транспирации и фиксации азота бобовыми культурами. Кадмий часто становится антагонистом цинка, меди, марганца, кальция, магния, фосфора, селена [19]. Тем самым, употребление загрязненной кадмием продукции вызывает у животных и человека нарушение функционирования сердечно-сосудистой системы и часто становится причиной образования различного рода злокачественного опухолей [18].

Избыток хрома (Cr^{3+}) в растениях ингибирует поступление фосфора, калия, железа, марганца, бора и меди, что проявляется в виде сильного хлороза и в конечном итоге приводит не только к увяданию надземных частей, но и к отмиранию корневой системы. Об отравляющих свойствах хрома, вызывающего расстройства центральной нервной системы, знали еще древние греки. При длительном вскармливании кормами с высоким содержанием этого элемента у животных снижается иммунитет, падает активность ферментов, поражается печень.

Мышьяк (As^{3+}) и все его соединения ядовиты. Отравление ими ведет к серьезным нарушениям деятельности почек, печени, легких, желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы человека. При остром отравлении мышьяком наблюдаются рвота, боли в животе, понос, угнетение центральной

нервной системы. У людей, проживающих на территориях, где в почве содержится избыток мышьяка, он накапливается в щитовидной железе и вызывает эндемический зоб.

Никель (Ni^{2+}) относится к числу микроэлементов, необходимых для нормального развития живых организмов. Известно, что никель принимает участие в ферментативных реакциях у растений и животных. В организм никель поступает в основном через дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт и кожу и накапливается в ороговевших тканях. В малых концентрациях никель может вызывать у чувствительных к нему людей дерматиты, экзему рук. Повышенное содержание никеля в почвах приводит к эндемическим заболеваниям: у растений появляются уродливые формы, у животных – заболевания глаз, связанные с накоплением никеля в роговице.

Ртуть (Hg^{2+}), попадая в организм, влияет на поглощение и обмен микроэлементов – меди, цинка, кадмия и селена. В организме ртуть циркулирует в крови, соединяясь с белками; частично откладывается в печени, почках, селезенке, ткани мозга. Ртуть представляет опасность для всех живых существ. Проникновение ее в организм чаще всего происходит при вдыхании ее паров, не имеющих запаха. Ртуть и ее соединения являются высокотоксичными веществами, способными накапливаться в организме и долго не выводиться, нанося непоправимый вред

здоровью. Вследствие этого поражаются нервная система, печень, почки и желудочно-кишечный тракт. Ртуть может сохраняться в организме в течение года; выводится через почки, кишечник, потовые железы и другие органы выделения.

Очевидно, что при поступлении тяжелых металлов в организм человека и животных с выращенной на загрязненных почвах продукцией в первую очередь подвергаются риску органы пищеварения. При систематическом поступлении тяжелых металлов в организм человека начинает действовать закон биологического накопления, и мишенями становятся все остальные внутренние органы [3, 5].

Исследования по выявлению ряда опасных тяжелых металлов и мышьяка в сельскохозяйственной продукции показывают, что накопление их избирательно и преимущественно происходит в побочной продукции. Так, у озимой ржи возрастает содержание мышьяка (в соломе – 0,75–0,91, в зерне – 0,33–0,74 мг/кг), хрома (в соломе – 0,45–0,78, а в зерне – всего 0,15–0,26 мг/кг), свинца (в соломе – 2,14–3,09, а в зерне – 1,57–2,04 мг/кг); в кукурузе накапливаются мышьяк, никель и свинец, причем в початках их в 2–15 раз меньше, чем в листьях; в соломе пшеницы накапливаются мышьяк и кадмий; в зерне ячменя – никель и кадмий, в соломе – хром, свинец и кадмий; в зерне овса – хром, в соломе – кадмий.

Таблица 5

**Валовое содержание тяжелых металлов в пахотном слое почвы
в конце ротации севооборота, мг/кг**

Элементы	Варианты										ПДК
	000	200	020	002	220	202	022	222	111	333	
Кадмий	0,20	0,24	0,51	0,24	0,35	0,51	0,35	0,24	0,40	0,34	3
Свинец	6,1	8,4	6,8	5,2	5,2	8,1	7,7	5,0	8,3	6,1	30
Никель	4,3	16,8	7,7	6,4	8,6	12,7	102	10,0	5,5	4,0	85
Хром	6,8	16,0	11,9	7,3	15,1	17,4	7,9	14,5	11,3	7,3	100
Категория загрязнения	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	–
Суммарный показатель загрязнения	–	11,1	4,63	2,22	6,15	13,1	4,46	4,57	3,93	4,15	

Полученные данные подтверждают наличие у растений физиолого-биохимических барьеров, препятствующих поступлению токсичных веществ и тяжелых металлов в генеративные органы.

В целом, можно отметить, что возрастающие дозы минеральных удобрений слабо влияют на содержание тяжелых металлов в почве. Данные табл. 5 показывают, что при внесении минеральных удобрений за рота-

цию севооборота отмечается лишь тенденция к повышению содержания кадмия, никеля и хрома в почве. При таких темпах загрязнения для достижения предельно допустимых концентраций потребуются не один десяток лет.

Для убедительности на вариантах с полной схемой использования удобрений были проведены балансовые исследования, результаты которых представлены в табл. 6.

Таблица 6

**Баланс наиболее опасных тяжелых металлов
при внесении разных доз минеральных удобрений, г/га**

Показатели	Кадмий				Свинец			
	000	111	222	333	000	111	222	333
Поступило в почву с:								
– минеральными удобрениями	–	0,03	0,06	0,09	–	0,68	1,36	2,04
– осадками	0,09	0,09	0,09	0,09	0,12	0,12	0,12	0,12
Выбыло из почвы с урожаем	6,5	6,8	8,8	9,4	7,3	10,9	13,5	15,0
Баланс	-6,4	-6,7	-8,7	-9,2	-7,2	-10,1	-12,0	-12,8

Показатели	Никель				Хром			
	000	111	222	333	000	111	222	333
Поступило в почву с:								
– минеральными удобрениями	–	0,42	0,84	1,26	–	0,53	1,06	1,59
– осадками	0,14	0,14	0,14	0,14	0,10	0,10	0,10	0,10
Выбыло из почвы с урожаем	7,8	10,1	11,3	14,0	5,3	8,4	9,2	9,7
Баланс	-7,7	-9,5	-10,3	-12,6	-5,2	-7,8	-8,1	-8,0

Расчеты показывают, что тяжелые металлы, вносимые в почву с удобрениями и выпадающие с атмосферными осадками, не представляют опасности как загрязнители, так как с урожаем их выносятся больше, чем поступает по двум основным статьям.

Выводы:

1. Нет прямой зависимости между содержанием тяжелых металлов в почве и поступлением их в растения при применении разных доз удобрений.

2. Не все морфологические части растений обладают одинаковой способностью накапливать тяжелые металлы. Большая часть

последних обычно накапливается в побочной продукции зерновых культур и в стеблевой массе кукурузы.

3. Растения имеют физиолого-биохимические барьеры, препятствующие интенсивному поступлению тяжелых металлов в генеративные органы.

4. Строгое соблюдение научно обоснованных технологий применения удобрений в оптимальных дозах с учетом почвенно-климатических условий и биологических особенностей культур полностью предотвращает загрязнение продукции и почвы.

5. Анализ почвенных образцов, отобранных по завершении ротации севооборота, показывает, что за пять лет использования минеральных удобрений даже при повышенных дозах загрязнение почвы тяжелыми металлами выше ПДК не отмечается.

6. Возделывание сельскохозяйственных культур при широком использовании минеральных удобрений не требует особых ограничений и не вызывает проблем, связанных с загрязнением продукции и окружающей среды.

1. Баланс тяжелых металлов в агроценозах дерново-подзолистых почв Московской области / С. С. Праздников [и др.] // Плодородие и качество продукции при биологизации земледелия. М. : Колос, 1996. С. 305–320.

2. Виноградов А. П. Геохимия редких и рассеянных химических элементов в почвах. 2-е изд. М. : Изд-во АН СССР, 1957. 290 с.

3. Горбачев В. Н., Бабинцева Р. М. Почвы и болезни. Ульяновск : Типография Облучинского, 2010. 118 с.

4. Дабахов М. В., Дабахова Е. В., Титова В. И. Тяжелые металлы: экотоксикология и проблемы нормирования. Н. Новгород, 2005. 163 с.

5. Иванова Ю. С., Горбачев В. Н. Загрязнение почв тяжелыми металлами под влиянием несанкционированных свалок // Ульяновский медико-биологический журн. 2012. № 1. С. 119–123.

6. Ковда В. А. Биогеохимия почвенного покрова. М. : Наука, 1985. 264 с.

7. Методики исследований в полевых и производственных опытах по изучению систем питания растений в комплексе с другими средствами химизации / В. Ф. Ладонин [и др.]. М. : ВИУА, 1991. 186 с.

8. Методические указания по определению тяжелых металлов в почвах сельхозугодий и продукции растениеводства. М. : ЦИНАО, 1992. 40 с.

9. Методические указания по оценке загрязнения почвы химическими веществами. Утверждены заместителем Главного гос. санитарного врача СССР 13 марта 1987 г. № 4266-87. М., 1987. 19 с.

10. Методологические и организационные основы проведения агроэкологического мониторинга в интенсивном земледелии (на базе географической сети объектов) / Н. А. Муромцев [и др.] ; под ред. Н. З. Милащенко и Ш. И. Литвака. М., 1991. 354 с.

11. Минеев В. Г., Дебрецени Б., Мазур Т. Биологическое земледелие и минеральные удобрения. М. : Колос, 1993. 415 с.

12. Научные основы мониторинга земель Российской Федерации. М. : АПЕК, 1992. 172 с.

13. Овчаренко М. М. Тяжелые металлы в системе почва – растение – удобрение. ДЖУ. М. : Пролетарский светоч, 1997. 290 с.

14. Овчаренко М. М. Тяжелые металлы в системе почва – растения – удобрения // Химизация сельского хозяйства. 1995. № 4. С. 8–16.

15. Перельман А. И. Геохимия : учеб. для геол. спец. вузов. 2-е изд., перераб. и доп. М. : Высш. шк., 1989. 528 с.

16. Постников А. В., Чумаченко И. Н., Кривоносов Н. П. Влияние различных форм фосфорных удобрений на плодородие и накопление тяжелых металлов в почвах и растениях // Тяжелые металлы и радионуклиды в агроэкосистемах. М. : Изд-во РАСХН Агроэколас, 1994. С. 53–66.

17. Свинец в окружающей среде. М. : Наука, 1987. 181 с.

18. Скальный А. В., Рудаков И. А. Биоэлементы в медицине. М. : ОНИКС 21 век : Мир, 2004. 271 с.

19. Стожаров А. Н. Медицинская экология. Минск : Высшая школа, 2007. 368 с.

20. Beaufays J. M., Nangiot P. Etude comparative du dosage du Cd dans les eaux, les engrais et les plantes par polarographie impulsionnelle différentielle et spectrométrie et absorption atomique. Analysis 4. 1976. P. 193–199.

21. Cadmium accumulation in soils from long-continued application of superphosphate / H. P. Rothbaum [et al.] // The J. of Soil Science. 1986. Vol. 37, № 1. P. 99–107.

22. Merry R. N., Tiller K. G., Alston A. M. Accumulation of copper, lead, and arsenic in some Australian Orchard soils // Australian J. Soil Res. 1983. № 21. P. 549–561.

23. Mortvedt J. J. Cadmium level in soils and plants from some long-term soil fertility experiment in the United States of America // J. Environ. Quality. № 16. P. 137–142.

24. Sources of metal and elemental contamination on terrestrial environment / B. N. Freedman [et al.] // Effect of heavy metal pollution on plants. Vol. 2. London and New Jersey : Applied Science Publishers, 1981. P. 35–94.

25. Woolson E. A., Axley J. N., Kearney P. S. The chemistry and phytotoxicity of As in soils. 1. Contaminated field soils // S.S.S. Am. Pros. 1971. Vol. 35, № 6.

ECOLOGICAL ASPECTS OF APPLICATION OF AGROCHEMICALS

G.A. Satarov

Ulyanovsk State University

In this work it is shown that application of mineral fertilizers in scientifically reasonable doses doesn't constitute danger of pollution of soils and crop production heavy metals. Possible negative consequences are given at excessive hit of heavy metals to an organism of animals and the person from other sources. The main ways of elimination of pollution of the soil and production are recommended by heavy metals at violation of ecological balance in agrocoenosis.

Keywords: agrochemicals, heavy metals, toxic substances, microelements, phytotoxicity of soils, fertilizers for land-reclamation, environment, agroecosystem.

ХРОНИКА

УДК 614.2:616-002.5-084(470)

ИСТОРИЯ ОРГАНИЗАЦИИ БОРЬБЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ В УЛЬЯНОВСКОЙ ОБЛАСТИ в 1919–1942 гг.

А.Н. Молофеев¹, Б.М. Асанов²

¹Ульяновский государственный университет,

²Ульяновский областной клинический противотуберкулезный диспансер

В статье в историческом аспекте приводится анализ становления и развития противотуберкулезной помощи населению г. Ульяновска и Ульяновской области за период 1919–1942 гг. Дается анализ частоты заболеваемости туберкулезом, возрастного и социального состава пациентов, совершенствования тактики диспансерной работы и лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: туберкулез, диспансер, заболеваемость, инфицированность.

Введение. Изучение истории становления и развития противотуберкулезной помощи населению на территории современной Ульяновской области представляет значительный интерес для теории и практики здравоохранения на современном этапе. Обобщение практического опыта работы ульяновских фтизиатров в сложных исторических условиях 20–30 гг. XX в., изучение эпидемиологии туберкулеза, наработка ими организационных и лечебных мероприятий является тем фундаментом, на котором стоит современная противотуберкулезная служба области.

Цель исследования. Проследить историю развития противотуберкулезной службы в Ульяновской области в период 1919–1942 гг.

Материалы и методы. Исследовались архивные материалы Ульяновского областного государственного архива, архивные и статистические данные Ульяновского областного клинического противотуберкулезного диспансера за 1919–1942 гг.

Результаты и обсуждение. Во время революции и Гражданской войны, вплоть до 1919 г. в Симбирске организованной борьбы с туберкулезом не велось. В 1919 г. Симбирский губздравотдел поручил врачу Капельману создать секцию по борьбе с социальными болезнями и приступить к организации

тубдиспансера с 10 койками (5 мужских и 5 женских). Тогда же при диспансере было организовано попечительство.

На заседании Симбирского горисполкома 16 апреля 1920 г. обсуждался вопрос о предоставлении бывшего дома купца Юдина по ул. Смоленской, 15 медико-санитарному отделу для открытия противотуберкулезного диспансера [10]. Безвременная смерть врача Капельмана от сибирской язвы приостановила развитие противотуберкулезной деятельности. Заведование диспансером стало переходить из рук в руки, пока его не возглавил врач А.В. Ноинский, который (по отзыву С.Д. Грязнова) «стал налаживать противотуберкулезную работу в нужном направлении». Кроме приема больных диспансер проводил раздачу продуктовых пайков малоимущим больным туберкулезом.

Однако тяжелое материальное положение, голод и разруха вынуждали Губздравотдел сокращать лечебные учреждения. Это коснулось противотуберкулезного диспансера. В феврале 1922 г. губернский отдел здравоохранения отказал в выдаче пайков стационару диспансера и перевел амбулаторный прием в один из кабинетов Рабочей амбулатории. В связи с закрытием диспансера его имущество и оборудование было передано

подотделу охраны материнства и младенчества. Этим противотуберкулезной службе был нанесен серьезный урон, а денежные средства, отпускаемые центральным правительством на противотуберкулезную помощь, пошли на другие нужды.

В 1922 г. Правительство России стало финансировать противотуберкулезные учреждения в стране из государственного бюджета.

В ноябре 1922 г. по настоянию тубсекции Наркомата здравоохранения и благодаря государственному кредитованию Губздравотдел снова принимает решение об открытии тубдиспансера, поручив это врачу С.Д. Грязнову. Уже через год были проведены все необходимые работы по ремонту помещения и укомплектованию диспансера мягким и твердым инвентарем. С 7 ноября 1923 г. губернский противотуберкулезный диспансер стал функционировать как самостоятельное лечебное учреждение в здании по ул. Н. Венец, 4. В штатах диспансера числились 2 врача, управляющий аптекой, 4 медицинские сестры, заведующий хозяйством и 5 единиц прочего персонала.

Диспансер вел работу по осмотру и взятию на учет больных туберкулезом. Принимались все без исключения граждане; детей обследовали отдельно от взрослых. Лекарства отпускались бесплатно. С первых дней работы диспансера серьезное внимание уделялось социально-обследовательской работе и санитарной пропаганде. Целью такой работы было выявление среди больных туберкулезом малоимущих граждан. При диспансере был создан Совет социальной помощи из членов туберкулезных ячеек, созданных на предприятиях и учреждениях, представителей различных общественных организаций и тубдиспансера. Таким образом была установлена взаимосвязь между диспансером и населением, что благоприятно отразилось на работе противотуберкулезной службы.

В Симбирске ежегодно проводились туберкулезные трехдневники, основной целью которых был сбор средств на борьбу с туберкулезом и санитарное просвещение населения. В 1924 г. на средства трехдневника диспансер построил солярий и открыл диетическую столовую на 35 мест, в которую боль-

ные туберкулезом направлялись Советом социальной помощи. С декабря 1925 г. вместо столовой были открыты ночной санаторий на 20 мест и диетическая столовая на 10 мест. Тогда же для лечения больных в диспансере начала использоваться ртутно-кварцевая лампа «Горное солнце», приобретенная на собранные средства.

В докладе на секции здравоохранения Ульяновского горсовета (5 августа 1926 г.) С.Д. Грязнов приводит данные из статистических отчетов губернского статистического бюро, свидетельствующие о крайне тяжелой ситуации в Ульяновске по туберкулезу: заболеваемость туберкулезом составляла в среднем 5200 случаев на 100 тыс. населения в центре города и 4090 – на его окраинах [11].

В статье [2] приведены данные о численности населения Ульяновска – 68 490 чел. (32 380 мужчин и 36 110 женщин). Автор указывает, что заболеваемость туберкулезом рабочих в Ульяновске за 5 лет (1920–1924 гг.) составила 3300, а служащих – 6500 на 100 тыс. Показатель смертности от туберкулеза был равен 243 на 100 тыс. населения. Ежегодно в Ульяновске от туберкулеза умирало 137–200 чел. В действительности же заболеваемость и смертность от туберкулеза были гораздо выше, так как осведомленность диспансера о больных туберкулезом была очень низкой.

Заболеваемость населения туберкулезом по возрастным группам (на 100 тыс.) распределялась следующим образом: 0–10 лет – 360, 11–20 лет – 750, 21–30 лет – 1520, 31–40 лет – 1790, 41–50 лет – 1950.

Продолжительность жизни больных туберкулезом в среднем составляла: до 1 года – 57,1 %; до 2 лет – 13,7 %; до 3 лет – 7,1 %; до 4 лет – 4,3 %; до 5 лет – 14,8 %. В процессе лечения у 29,7 % больных отмечались легочные кровотечения; 77,9 % больных умирали в первых три года с момента выявления у них туберкулеза.

По данным Бюллетеня Наркомздрава СССР № 23 за 1926 г. [8] в Ульяновской области в 1925 г. было взято на учет 14 277 больных туберкулезом. Из них 10 108 чел. имели туберкулез органов дыхания и 4169 – внелегочные формы заболевания.

Туберкулезный диспансер с первых шагов своей деятельности приступил к изучению инфицированности туберкулезом детей. С этой целью 1215 школьникам в возрасте от 7 до 20 лет была поставлена реакция Пирке, которая в 79,67 % случаев дала положительный результат. Такая же работа была проделана среди школьников Арадатовского уезда Ульяновской губернии в Вечерлеевском сельском тубдиспансере врачом Рейндорфом. При постановке реакции Пирке 2010 мордовским детям было получено 80 % положительных результатов. Высокий уровень инфицированности детей туберкулезом свидетельствует о высокой концентрации заразного начала среди жителей области.

Симбирский диспансер был маломощным, поэтому занимался социально-обследовательской работой только среди городских больных. Обследования проводились в основном среди многосемейных больных и бактериовыделителей. Каждому больному устанавливался социальный диагноз, и Советом социальной помощи намечался план оздоровления его социально-бытовых условий. Если это было необходимо, больным оказывалась индивидуальная помощь: давалось направление в ночной санаторий или столовую. При социальном обследовании учитывались жилищные условия, соблюдение личной гигиены, питание, условия труда, контакт с больными туберкулезом, бактериовыделение, социально-экономическое положение семьи пациента.

В 1924 г. было проведено 446 таких обследований, в 1925 г. – 400. Анализ проделанной работы позволил сделать вывод, что основной контингент больных туберкулезом в г. Ульяновске составляли коренные жители (70,0 %) из числа малоимущих и многосемейных.

С.Д. Грязнов в статье «Социально-обследовательская работа Ульяновского тубдиспансера за 3 года» (1923–1925 гг.) приводит подробные данные социального обследования 611 больных туберкулезом. С некоторыми сокращениями приведем текст указанной статьи, который позволяет получить почти полную информацию о социально-экономическом положении больных туберкулезом в 20-х гг. прошлого века. «Из 611 обследован-

ных мужчин было 271 (44,35 %), женщин – 340 (56,65 %), большинство из них постоянные жители Ульяновска (339 человек живут в Ульяновске более 15 лет). Каждый третий из числа заболевших был неграмотным (30,1 %). Обследование жилищных условий показало, что неудовлетворительные жилищные условия имеют более половины больных, 51,5 % не имеют постельного белья, 39,6 % больных моются в бане один раз в месяц, 48 % больных имеют плохое питание, и только 7,66 % больных имеют отдельную от других членов семьи посуду. Вместе с больным в одной комнате проживают от 1 до 3-х человек 59 % обследованных, от 4 до 5 человек – 29,15 %, от 6 до 7 человек – 11,85 %» [4].

Проведенное исследование показало, что 29,7 % заболевших имели семейный контакт с больными туберкулезом, 68,34 % не имели постоянного заработка, 16 % злоупотребляют алкоголем и 49,17 % являются курильщиками, у 76,37 % больных отмечены различные заболевания сердечно-сосудистой системы.

Изучение социального состава больных туберкулезом в 1922–1925 гг. (3737 случаев) показало, что среди них рабочих было 15,3 %, служащих – 34,1 %, учащихся – 14,2 %, домохозяек – 25,6 %, инвалидов – 5,5 %, прочих – 5,3 %.

5 августа 1926 г. в докладе на секции Горздравотдела о работе диспансера и перспективах развития противотуберкулезной службы [11] заведующий диспансером С.Д. Грязнов сообщил, что за два года работы (1924–1925 гг.) диспансер выявил и взял на учет 1020 взрослых больных туберкулезом и 500 детей. По итогам работы диспансера С.Д. Грязнов сделал заключение, что «туберкулез у нас является социальной болезнью, а потому борьбу с ним следует вести по пути разрешения жилищного вопроса, улучшения быта и широкой санитарной пропаганды. В этом направлении и должен быть составлен план борьбы с туберкулезом в Ульяновске».

С.Д. Грязнов считал, что «с туберкулезом должна быть планомерная и упорная борьба, одними лекарствами и приемами в амбулаториях города и Губсовбольнице пользы принесет мало, необходимо начинать и постепенно расширять сеть противотуберкулезных уч-

реждений с тем расчетом, чтобы возможно было охватить в полной мере все туберкулезное население города, предоставив кому следует соответствующую помощь и проводя ряд санитарно-гигиенических мер против распространения туберкулезной заразы. Задания эти не легкие, нужны большие средства, нужны люди, с душою преданные этому делу».

К выполнению задач по борьбе с туберкулезом были привлечены различные общественные организации города, из представителей которых было создано туберкулезное общество. На предприятиях и в учреждениях были созданы тубячейки, но работали они слабо. Индивидуально многие записывались в общество, пока нуждались в помощи диспансера, но после излечения автоматически выбывали и переставали интересоваться проблемами туберкулеза.

Для оказания специализированной помощи больным туберкулезом диспансер имел аппараты для наложения искусственного пневмоторакса, откачивания плеврального экссудата и вливания хлорида кальция, ртутно-кварцевую лампу. Опыт применения ртутно-кварцевой лампы в лечении больных туберкулезом и неспецифических заболеваний легких показал перспективность этого метода лечения, особенно у больных бронхиальной астмой [3]. Для проведения специфического лечения и диагностики туберкулеза диспансер имел в достаточном количестве туберкулин.

В диспансере плохо обстояли дела с диагностической аппаратурой: не было своего рентгеновского аппарата, прибора для измерения кровяного давления и спирометра, не было своей лаборатории. По этим и другим разделам работы помощь диспансеру оказывала губернская (областная) больница.

Анализируя состояние коечной сети диспансера, С.Д. Грязнов пишет, что «для правильной санитарно-профилактической работы в борьбе с туберкулезом при диспансере должна быть организована целая цепь противотуберкулезных учреждений и когда все звенья цепи замкнуты в кольцо диспансера, тогда только можно сказать, что противотуберкулезная служба в данной местности стоит на твердом основании. У нас нет отделения для тяжело туббольных, требующих гос-

питализации... каждый тяжелый больной должен быть изолирован в больницу, чтобы не рассеять заразу среди окружающих. Мы не имеем возможности куда-либо положить туберкулезного больного, нет туббольницы, нет диагностического отделения, больные умирают дома, заражая окружающих их близких людей» [3].

С.Д. Грязнов выносит на обсуждение Горсовета и Горздравотдела вопрос о материальной базе диспансера и настаивает «на предоставлении здания для тубдиспансера, занимающего в настоящее время помещение тесное, требующее большого ремонта». Он считал, что «во имя справедливости нужно возратить диспансеру здание бывшей Лиги, где можно проводить амбулаторный прием, а в занимаемом в настоящее время здании после его капремонта возможно будет оставить ночной санаторий и солярий».

Губернский противотуберкулезный диспансер был не единственным в Симбирской губернии учреждением, где оказывалась помощь больным туберкулезом. В Арадатовском уезде функционировал Вечерлеевский сельский тубдиспансер, а на местах посильную помощь больным туберкулезом оказывали врачи общего профиля.

Оценивая в целом ситуацию по туберкулезу на современной территории Ульяновской области в 20-е гг. XX в., можно утверждать, что эпидемический процесс по туберкулезу протекал без каких-либо серьезных искусственных ограничений, поскольку противотуберкулезная помощь только зарождалась. Единственным ограничителем распространения данного процесса был уровень естественного иммунитета населения к туберкулезу.

В начале 30-х гг. в области начали внедрять иммунизацию детей энтеральной вакциной БЦЖ, а в лечении туберкулеза более активно стали применять коллапсотерапевтические и патогенетические методы лечения. Профилактическими осмотрами охватывалось около 5 % населения, в основном дети и подростки. Появились первые реальные механизмы влияния на распространение эпидемического процесса. Эти искусственные ограничители были еще очень слабыми, чтобы серьезно повлиять на эпидемическую си-

туацию, а благоприятные сдвиги в ней в основном были обусловлены улучшением жизненного уровня населения.

В июне 1931 г. в связи с ликвидацией Ульяновской области диспансер был расформирован первоначально в туберкулезный кабинет, а затем в туберкулезное отделение при рабочей поликлинике им. С.М. Кирова с 20 койками для больных туберкулезом. В штатах отделения числились 2 врача, 4 медицинские сестры (2 из них по социальному обследованию) и одна санитарка. В 1935 г. в штаты отделения была введена еще одна врачебная должность.

Ликвидации диспансера способствовало решение коллегии № 44 Наркомздрава РСФСР от 20 сентября 1929 г. «О профилактики лечебного дела и переводе лечебно-профилактической сети на диспансерные методы работы». Перед лечебно-профилактическими учреждениями были поставлены конкретные задачи: «...по снижению заболеваемости... амбулаторной обращаемости и посещаемости и количеству дней нетрудоспособности путем развития мероприятий по оздоровлению труда и быта, по борьбе с профессиональными и бытовыми вредностями». Реформы предполагалось провести «...без дополнительных затрат» [5].

За основу организации профилактического направления в системе здравоохранения был положен опыт работы туберкулезных и венерических диспансеров. Планировалось работу различных лечебно-профилактических учреждений объединить в один «единый диспансер». Положение о едином диспансере было утверждено 8 января 1930 г. [7]

В 20-е гг. сеть противотуберкулезных диспансеров в РСФСР неуклонно росла: в 1919 г. было всего 4 диспансера, в 1924 г. – 84, в 1926 г. – 233, в 1928 г. – 291, в 1932 – 348 учреждений [11]. На 1 января 1934 г. в России действовало: туберкулезных институтов – 14, диспансерных учреждений всех видов – 413, из них полноценных – 235; количество коек во вспомогательных учреждениях – 10 266; количество коек в туберкулезных больницах, местных и курортных санаториях для взрослых – 25 729, детских коек – 6441; всего полустационарных и стационарных коек – 42 536 [5].

В период с 1930 по 1933 г. 45 туберкулезных диспансеров были превращены в отделения «диспансерных объединений», 16 диспансеров закрыто, 15 вспомогательных учреждений на 800 коек и 12 санаториев на 1400 коек были ликвидированы. Строительство новых диспансеров прекратилось. Вместо них организовывались пункты приема больных туберкулезом. Закрытые туберкулезные учреждения передавались другим медицинским службам, под общежития, столовые и квартиры.

Образование единых диспансеров – диспансерных объединений – не повлияло на повышение эффективности борьбы с туберкулезом. По оценке бывшего руководителя туберкулезной секции Наркомздрава РСФСР Е.Г. Мунблита (1934) «...«единые диспансеры» сами не сумели превратиться в настоящие лечебно-профилактические учреждения, но систематически и упорно обезличивали и искажали тубдиспансерную организацию и всю борьбу с туберкулезом» [6].

В 30-е гг. данные о заболеваемости туберкулезом не публиковались, но ситуация по туберкулезу по сравнению с уровнем 1922–1925 гг. стала лучше. По сохранившимся архивным документам в г. Ульяновске с населением около 100 тыс. человек ежегодно выявляли более 2 тыс. больных туберкулезом, т.е. ежегодно туберкулезом заболело около 2 % населения, что примерно в 2,5 раза ниже уровня 1926 г.

Но, несмотря на некоторое улучшение, заболеваемость туберкулезом населения г. Ульяновска все же была одной из самых высоких в Поволжье. При этом в предвоенные годы отмечалась явная тенденция к ухудшению эпидситуации. Так, в 1932 г. был взят на учет 1691 больной, в 1933 г. – 1866, в 1935 г. – 2044, в 1936 г. – 2260, в 1937 г. – 2274 больных туберкулезом [9]. Рост заболеваемости населения туберкулезом в предвоенные годы отмечался и в других областях России [5].

Выборочные профилактические осмотры на туберкулез показали, что заболеваемость составляла более 3000 на 100 тыс. населения. На каждые 125 жителей Ульяновска приходился один бациллярный больной. Из 2260 больных, выявленных в 1936 г.,

взрослых было 1706 (75,5 %), детей – 554 (24,5 %). Удельный вес больных туберкулезом костей и суставов среди взрослых составлял 6,0 %, среди детей – 26,3 %, т.е. в 4 раза больше. Высокий удельный вес заболевших внелегочными формами туберкулеза с поражениями костей и суставов являлся характерной особенностью эпидемиологии туберкулеза того времени, что объясняется высоким уровнем распространенности экзогенной туберкулезной инфекции и высоким риском (супер)инфицирования населения.

Неудачная реорганизация противотуберкулезной службы в начале 30-х гг. прошлого века привела к снижению уровня активности проведения противотуберкулезных мероприятий с последующим ухудшением ситуации по туберкулезу в г. Ульяновске. Реально оценивая сложившуюся в Ульяновске обстановку по туберкулезу, С.Д. Грязнов неоднократно ставил перед руководством города вопрос о необходимости открытия тубдиспансера.

16 октября 1935 г. Ульяновский горздравотдел ходатайствовал перед Куйбышевским крайздравотделом и Наркоматом здравоохранения о восстановлении в Ульяновске тубдиспансера. Выступая на заседании Ульяновского горсовета с отчетом о работе туботделения рабочей поликлиники за 1935 г., С.Д. Грязнов приводит следующие данные: за 1935 г. выявлено 2044 больных туберкулезом, в т.ч. 449 бациллярных; осмотрено 2562 рабочих на производствах, при этом выявлено 76 больных (11 бациллярных), что составляет почти 3 % осмотренных. В докладе указывается, что сотрудников туботделения постоянно «отрывают» на другие работы, что приемы на 30 % «засорены» непрофильными больными, отмечается резкий дефицит коечного фонда, из-за чего нет возможности госпитализировать тяжелых больных, указывается на отсутствие рентгеновской установки и условий для наложения искусственного пневмоторакса [9].

По итогам выступления С.Д. Грязнова Ульяновским городским исполнительным комитетом 3 февраля 1936 г. было принято постановление о восстановлении в г. Ульяновске тубдиспансера, ликвидированного в 1931 г.

14 мая 1936 г. Ульяновским горздравотделом был издан приказ о реорганизации ту-

беркулезного отделения рабочей поликлиники в диспансер с предоставлением ему 2 этажа колхозной амбулатории. В соответствии с Приказом Ульяновского горздравотдела № 116 от 28.08.1936 г. 1 сентября 1936 г. диспансер был открыт, а его главным врачом был назначен врач-фтизиатр С.Д. Грязнов [13].

В штаты диспансера входили три врача, 5 медицинских сестер, 3 человека младшего медицинского персонала и 2 административно-хозяйственных работника. Клинико-диагностическую работу возглавляла врач-фтизиатр Т.Н. Гремячкина, а профилактическую работу – врач Е.Г. Фалина [1]. С.Д. Грязнов возглавлял диспансер до ноября 1937 г. Он тяжело заболел туберкулезом и 11 марта 1938 г. скончался от легочного кровотечения в туберкулезной больнице им. Захарьина (г. Москва).

Диспансер со стационаром на 50 коек размещался в двух корпусах колхозной амбулатории. Уже в 1937–1938 гг. штаты диспансера были расширены. Кроме указанных врачей в диспансере работали А.В. Ноинский, педиатр З.И. Краснова, фтизиатр А.А. Бурмистров. Стационаром заведовал терапевт П.В. Шабуров. С 22 ноября 1937 г. главным врачом диспансера был назначен М.Л. Седельников, который в 1941 г. был взят на фронт и погиб. С 1941 по 1943 г. обязанности главного врача исполняла Е.Г. Фалина, а в 1943–1944 гг. – врач А.М. Краснянский.

В помещениях колхозной амбулатории диспансер размещался до 1943 г., затем его перевели в первый терапевтический корпус областной больницы. Здесь на первом этаже велся прием больных, а на втором размещался стационар на 35 коек. После восстановления в 1943 г. Ульяновской области диспансер автоматически стал головным противотуберкулезным учреждением области.

Заключение. Анализ полученных данных позволяет характеризовать изучаемый временной интервал (1919–1942 гг.) как период организации противотуберкулезной службы в Ульяновске (Симбирске), наработки основных организационных форм борьбы с туберкулезом и изучения его эпидемиологии.

В начале периода эпидемический процесс по туберкулезу был практически неуправляемым вследствие не только малой

мощности противотуберкулезной службы, но и отсутствия реальных рычагов влияния на него. Развитие эпидемического процесса в этот период ограничивалось уровнем естественной устойчивости населения к туберкулезу, а высокая заболеваемость и смертность были обусловлены нищетой и низкой санитарной культурой населения.

С открытием противотуберкулезного диспансера стали проводиться первые организованные противотуберкулезные мероприятия, как по медицинской линии, так и по линии социальной помощи больным туберкулезом.

В связи с ликвидацией Ульяновской области в 1931 г. диспансер был преобразован в туберкулезное отделение при рабочей поликлинике им. С.М. Кирова. Образование диспансерных объединений негативно сказалось на противотуберкулезной работе в г. Ульяновске и привело к ухудшению эпидситуации по туберкулезу. Ежегодно в городе выявлялось более 2 тыс. больных туберкулезом.

Однако по сравнению с уровнем 20-х гг. заболеваемость туберкулезом была снижена почти в два раза, а у фтизиатров появились реальные рычаги влияния на эпидемический процесс. В диагностике туберкулеза врачи-фтизиатры стали широко применять туберкулин, бактериоскопию и рентгенодиагностику. При лечении туберкулеза внедрялся метод наложения искусственного пневмоторакса, а с профилактической целью начали использовать энтеральную вакцину БЦЖ.

В связи с ухудшением эпидситуации по туберкулезу Ульяновским горздравотделом было принято решение об открытии с 1 сентября 1936 г. противотуберкулезного диспан-

сера со стационаром на 50 коек. После восстановления в 1943 г. Ульяновской области диспансер автоматически становится головным противотуберкулезным учреждением области.

1. Архив ГКУЗ «Ульяновский областной клинический противотуберкулезный диспансер». Книга приказов за 1936–1937 гг.

2. Грязнов С. Д. Заболеваемость и смертность от туберкулеза в г. Ульяновске по данным тубдиспансера за 5 лет (1920–1924 гг.) // Вопросы туберкулеза. 1925. № 6. С. 204–209.

3. Грязнов С. Д. Наблюдение над лечением ультрафиолетовыми лучами ртутно-кварцевой лампы в Ульяновском тубдиспансере // Казанский мед. журн. 1927. № 5. С. 509–515.

4. Грязнов С. Д. Социально-обследовательская работа в Ульяновском тубдиспансере за 3 года // Вопросы туберкулеза. 1926. № 4. С. 183–185.

5. Капков Л. П. К 80-летию образования фтизиатрической службы России // Проблемы туберкулеза. 1999. № 5. С. 4–7.

6. Мунблит Е. Г., Незлин С. Е., Людвиновский И. И. Борьба с туберкулезом в РСФСР в 1937 г. // Проблемы туберкулеза. 1937. № 4. С. 35–63.

7. Положение о едином диспансере : методич. указания // Проблемы туберкулеза. 1930. № 1. С. 33–37.

8. Сведения о движении заразных заболеваний в СССР за 1925 г. : бюллетень Наркомздрава. 1926. № 23. С. 64–65.

9. Ульяновский областной госархив. Ф. 1189. Оп. 3. Д. 52–88.

10. Ульяновский областной госархив. Ф. 634. Оп. 1. Д. 30. Л. 47, 52.

11. Ульяновский областной госархив. Ф. 634. Оп. 1. Д. 64. Л. 102.

12. Ульяновский областной госархив. Ф. 634. Оп. 3. Д. 30. Л. 47–52.

13. Ульяновский областной госархив. Ф. 634. Оп. 3. Д. 65. Л. 85 об.

THE HISTORY OF ANTITUBERCULOSIS MEASURES IN ULYANOVSK REGION IN 1919–1942

A.N. Molofeev¹, B.M. Asanov²

¹Ulyanovsk State University,

²Ulyanovsk Regional Clinical Antituberculosis Dispansary

The article deals with a historical aspect of formation and development of antituberculosis aid in Ulyanovsk and Ulyanovsk region in 1919–1942. The author analyses disease incidence, age and social patient composition, progress in dispensary work and general health measures.

Keywords: tuberculosis, dispensary, morbidity, contamination.

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 618.14-072

ГИСТЕРОСКОПИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ ПОЛОСТИ МАТКИ И ЭНДОМЕТРИЯ

И.В. Ключаров¹, Л.И. Трубникова², А.А. Хасанов¹¹Казанский государственный медицинский университет,²Ульяновский государственный университет

В представленной статье описываются безопасность и эффективность гистероскопии, проводимой в амбулаторных условиях, при диагностике и лечении патологии эндометрия и полости матки.

Ключевые слова: амбулаторная и офисная гистероскопия, чувствительность, специфичность, безопасность.

Патология эндометрия и полости матки представлена гиперпластическими процессами, лейомиомой тела матки, аномалиями развития (Мюллеровыми аномалиями), воспалительными и иммунопатологическими состояниями, опухолевыми процессами, которые клинически проявляются нарушениями менструальной и репродуктивной функций, а также изменениями соседних органов и систем, возникающими в результате опухолевого поражения.

Для оценки патологии полости матки и эндометрия в клинической практике используются следующие подходы:

1) непосредственная визуализация с помощью гистероскопа для оценки нормальности/аномальности состояния, определения наличия полипов, лейомиом, рака, синехий, анатомических аномалий строения и др. [1, 3, 4, 7];

2) визуализация с помощью методов лучевой диагностики: УЗИ для оценки толщины и структурной организации (применительно к бесплодию), соногистерография и МРТ для оценки аномалий полости матки (субмукозные миомы, опухоли) [10];

3) гистологическое исследование биопсированного или резецированного эндометрия. Используется для оценки характеристик клеток ткани при аномальных маточных кро-

вотечениях, гиперплазии эндометрия, подозрении на рак эндометрия, для оценки адекватности изменений эндометрия в специфическое время цикла, а также для получения данных о воспалительном процессе в эндометрии или инфекции, особенно в случаях аномальных маточных кровотечений или необычных находок при УЗИ или гистероскопии. Последние исследования показали, что проведение биопсии эндометрия при лечении бесплодия (проведение датирования эндометрия) весьма полезно [5, 6, 8, 12, 16].

Перспективные исследования эндометрия включают изучение генетической карты эндометрия при нормальном, физиологическом, и аномальном, патологическом, состоянии. С этой целью проводятся полимерно-цепная реакция с обратной транскриптазой и гибридизация *in situ*, иммуногистохимия с целью выявления специфических протеинов, Western blotting, а также иммунные исследования продуктов, секретируемых клетками эндометрия и культивируемых в искусственной среде культурами клеток эндометрия (экспантатами). Молекулярное фенотипирование человеческого эндометрия сфокусировано на получении данных о различиях в разные дни и фазы цикла, определении рецептивности к имплантации эмбриона, исследованиях заболеваний эндометрия и

изучении молекулярных изменений в течение всего цикла [9, 11, 13].

Золотым стандартом диагностики состояния полости матки и эндометрия считается морфологическая диагностика. Однако изменения эндометрия в разных участках матки часто имеют различный характер (смешанная гиперплазия, очаговая гиперплазия, полипы эндометрия) [5, 14]. Данный факт диктует необходимость проводить внутриматочные диагностические и лечебные мероприятия под визуальным контролем.

Необходимо отметить, что с позиций доказательной медицины диагностическая ценность метода определяется тем, насколько точно он может выявить наличие заболевания у больного человека (чувствительность) и отсутствие его у неимеющего болезни (специфичность). Гистероскопия значительно расширяет диагностические возможности выявления внутриматочной патологии, позволяет проводить контроль за эффективностью лечения и выполнять манипуляции в полости матки [3, 4, 7, 15].

Гистероскопия дает возможность диагностировать доброкачественные патологические процессы в эндометрии в 89–92 % случаев, атипическую гиперплазию эндометрия – в 33 % случаев, а также контролировать качество удаления патологического очага и эффективность проводимого лечения [1, 3, 4, 8].

Однако при проведении гистероскопии необходимо учитывать следующее:

- возможность наличия в разных участках матки изменений эндометрия различного характера [5];
- сложность в дифференциальной диагностике гистероскопической картины эндометрия в фазе поздней секреции, гиперплазированного эндометрия и аденокарциномы эндометрия [7].

Преимущество гистероскопии, совмещенной с прицельной биопсией эндометрия, по сравнению с 2d-ультразвуковым исследованием (УЗИ), биопсией эндометрия при традиционном выскабливании в полости матки показано во многих исследованиях. Так, сравнительный анализ диагностической ценности гистероскопии с прицельной биопсией и стандартного выскабливания, проведенный

при диагностике патологии полости матки у 238 пациенток, подтвердил 100%-ю специфичность методов в обоих случаях, однако показал их различную чувствительность: 98 и 65 % соответственно [14].

Среди пациенток, которым была проведена гистероскопия, 94 не нуждались в гистологическом подтверждении внутриматочной патологии (ВМС, аденомиоз, множественные интерстициальные миоматозные узлы). Клинические и гистероскопические диагнозы у остальных 144 женщин были разнообразны: полипы эндометрия (48 % случаев), гиперплазия эндометрия (9,0 %), хронический эндометрит (7,0 %), субмукозная миома матки (14,0 %), синехии полости матки (5,5 %), рак эндометрия (1,4 %), перегородка в полости матки (1,7 %), лигатуры в полости матки (1,4 %), полипы цервикального канала (12,0 %) – и сопровождались маточными кровотечениями.

При анализе результатов гистероскопии и гистологических заключений установлено, что количество правильных диагнозов составило 91 %, неправильных – 6 %. Доля здоровых женщин, для которых было верно диагностировано отсутствие болезни, составила 44 %. Не подтвердилась гистологическим диагнозом следующая патология эндометрия: полипы эндометрия (пролиферативный эндометрий) – 2 случая, гиперплазия эндометрия (атрофический эндометрий и пролиферативный эндометрий) – 3, хронический эндометрит (очаговая гиперплазия эндометрия) – 2, рак эндометрия (железистый полип эндометрия) – 1 случай.

Сравнительное исследование диагностической гистероскопии, трансвагинального УЗИ и соногистерографии при диагностике внутриматочной патологии при маточных кровотечениях показало преимущество диагностической гистероскопии перед ультразвуковыми методами по чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной предсказательной способности [10]. Проведенный нами ранее анализ результатов диагностических гистероскопий с последующей биопсией также подтверждает первое важное преимущество гистероскопии в диагностике патологии эндометрия и полости матки –

более высокую точность диагноза при проведении хирургической процедуры под гистероскопическим контролем [2].

Вторым важным преимуществом гистероскопии является возможность проведения внутриматочных вмешательств под визуальным контролем, что позволяет осуществлять прицельное (точное и аккуратное) оперирование в полости матки.

Третьим важным преимуществом офисной гистероскопии является ее максимальная безопасность. При использовании имеющихся гистероскопических технологий источниками осложнений могут быть: 1) анестезия; 2) положение пациентки; 3) расширяющая среда; 4) хирургические осложнения: а) перфорация матки, б) кровотечения, в) электротравмы; 5) отсроченные осложнения: а) инфекция, б) формирование синехий; 6) сохранение симптоматики заболевания после проведенного вмешательства; 7) оставление части прибора в полости матки.

Офисная гистероскопия при максимальной эффективности не дает перечисленных осложнений, что связано в значительной мере с особенностями используемых гистероскопов. Гистероскоп имеет малые размеры: диаметр наружного тубуса составляет 3–3,5 мм; оптика гистероскопа – 1,9 мм; в нем имеются каналы для оттока и притока жидкости, что обеспечивает постоянную ирригацию, а также канал для инструмента. Подобными свойствами обладает ряд зарубежных гистероскопов, причем максимальные возможности представлены в комплекте офисного гистероскопа Alphascop и биполярного электрогенератора Versapoint (Johnson&Johnson). Минимальный наружный размер тубуса, использование в качестве расширяющей среды 0,9 % физиологического раствора, минимальное давление, создаваемое в полости матки, использование микроинструментов и биполярного источника энергии позволяют не применять анестезию во время проведения процедуры.

Всем 238 пациенткам гистероскопия и хирургические процедуры проведены без анестезии. В качестве предоперационной подготовки использованы но-шпа 2,0 в/м и 3 % 1,0 кеторала. Оперирование в полости

матки проводилось при четком визуальном контроле, что обеспечивало повышенный уровень безопасности офисной гистероскопии. Лишь в одном случае при выполнении миомэктомии возникло затруднение при энуклеации узла, увеличившее время операции. Патологическая кровопотеря не наблюдалась ни в одном случае.

Немаловажным аспектом является возможность совмещения диагностики и операции в одну процедуру. Кроме того, пациентка может участвовать в процедуре путем наблюдения за ходом операции на экране монитора и обсуждения хода операции с хирургом. Всех этих преимуществ лишены ранее проводимые процедуры, используемые в диагностике и лечении внутриматочной патологии.

Таким образом, диагностическая гистероскопия, совмещенная с хирургическим вмешательством, в ее современном офисном варианте является одним из основных методов комплексной диагностики и лечения внутриматочной патологии и должна активно внедряться в практическую деятельность врача-гинеколога амбулаторного звена.

1. Видеогистероскопия в диагностике и лечении гиперпластических процессов эндометрия / П. Н. Баскаков [и др.] // Проблемы репродукции. 1997. № 2. С. 38–39.

2. Ключаров И. В., Савельев Е. В. Наш опыт оценки диагностической ценности гистероскопии с биопсией при определении патологии эндометрия с позиций доказательной медицины) // Эндоскопическая хирургия. 2005. № 1. С. 60–61.

3. Кулаков В. И., Адамян Л. В. Эндоскопия в гинекологии: руководство для врачей. М. : Медицина, 2000. С. 180–189.

4. Савельева Г. М., Бреусенко В. Г., Каплушева Л. М. Гистероскопия. М. : ГЭОТАР, 1999. 176 с.

5. Топчиева О. И., Прянишникова В. А., Жемкова З. П. Биопсия эндометрия. М. : Медицина, 1978. 232 с.

6. A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women / M. J. Murray [et al.] // Fertil Steril. 2004. Vol. 81. P. 1333–1343.

7. Cooper J. M., Brady M. R. Hysteroscopy in the management of abnormal uterine bleeding // Obstetrics and gynecology clinics. 1999. Vol. 26, № 1. P. 217–236.

8. Cooper J. M., Erickson M. L. Endometrial sampling techniques in diagnosis of abnormal uterine

bleeding // Obstetrics and gynecology clinics. 2000. Vol. 27, № 2. P. 314–326.

9. *Giudice L. C.* Application of functional genomics to primate endometrium: insights into biological processes // *Reprod Biol Endocrinol.* 2006. Vol. 9 (4). Suppl. 1. P. 4.

10. *Grimbizis G. F.* A prospective comparison of transvaginal ultrasound, saline infusion sonohysterography, and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of endometrial pathology // *Fertil Steril.* 2010. № 94 (7). P. 2720–2725.

11. *Hess A., Nayak N., Giudice L. C.* Oviduct and endometrium: cyclic changes in the primate oviduct and endometrium // *The Physiology of Reproduction* / E. Knobil, J. D. Neill eds. 3rd edn. St. Louis : Elsevier, 2006. P. 337–381.

12. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status

/ C. Coutifaris [et al.] // *Fertil Steril.* 2004. № 82. P. 1264–1272.

13. *Horcajadas J. A., Pellicer A., Simon C.* Wide genomic analysis of human endometrial receptivity: new times, new opportunities // *Human Reprod Update.* 2007. № 13. P. 77–86.

14. *Loffer F. D.* Hysteroscopy with selective endometrial sampling compared with D&C for abnormal uterine bleeding: the value of a negative hysteroscopic view // *Obstet Gynecol.* 1989. № 73(1). P. 16–20.

15. *Mencaglia L., Hamou J.* Manual of hysteroscopy. Diagnosis and surgery. Tuttlingen : Endo-press, 2001. 82 p.

16. *Noyes R. W., Hertig A. T., Rock J.* Dating the endometrial biopsy // *Am J. Obstet Gynecol.* 1975. Vol. 122. P. 262–263.

HYSTEROSCOPY IN COMPLEX DIAGNOSIS OF THE INTRAUTERINE AND ENDOMETRIAL PATHOLOGY

I.V. Klyucharov¹, L.I. Trubnikova², A.A. Hasanov³

¹Kazan State Medical University,

²Ulyanovsk State University

In the presented article safety and effectiveness issues of the ambulatory hysteroscopy utilization in diagnosis and treatment of the intrauterine and endometrial pathology are described.

Keywords: ambulatory and office hysteroscopy, sensitivity, specificity, safety.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абакумова Татьяна Владимировна – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и патофизиологии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: taty-abakumova@yandex.ru.

Альберт Марина Александровна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры медицинской психологии, психоневрологии и психиатрии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: m_albert@inbox.ru.

Антонеева Инна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: aii72@mail.ru.

Арямкина Ольга Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: aol56@yandex.ru.

Асанов Баймурат Мусаевич – доктор медицинских наук, главный врач ГКУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер»; e-mail: mol_nia@rambler.ru.

Ахмедова Виктория Курмагамбетовна – аспирант кафедры факультетской терапии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: aol56@yandex.ru.

Балыкин Михаил Васильевич – доктор биологических наук, профессор, зав. кафедрой адаптивной физической культуры; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: balmv@yandex.ru.

Белова Людмила Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: labelova@mail.ru.

Благовская Мария Альбертовна – аспирант кафедры факультетской терапии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: aol56@yandex.ru.

Богомолова Оксана Андреевна – аспирант кафедры онкологии и лучевой диагностики; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: doc_ox@mail.ru.

Брынских Галина Тимофеевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры общей и биологической химии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: mla_63@mail.ru.

Васильева Инна Викторовна – аспирант кафедры факультетской терапии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: aol56@yandex.ru.

Ведясова Ольга Александровна – доктор биологических наук, профессор кафедры физиологии человека и животных; ФГБОУ ВПО «Самарский государственный университет»; e-mail: olgavedyasova@rambler.ru.

Власенко Сергей Валерьевич – кандидат медицинских наук, врач-невролог хирургического отделения для психоневрологических больных; Евпаторийский центральный детский клинический санаторий Министерства обороны Украины (г. Евпатория); e-mail: vlasenko65@rambler.ru.

Воронова Ольга Сергеевна – кандидат биологических наук; лаборатория молекулярной и клеточной биологии НИТИ ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: baby13.87@mail.ru.

Генинг Снежанна Олеговна – студентка 5 курса медицинского факультета; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: Naum-53@yandex.ru.

Генинг Татьяна Петровна – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой физиологии и патофизиологии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: Naum-53@yandex.ru.

Герасимов Виктор Николаевич – врач-патологоанатом высшей категории патологоанатомического отделения; ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница»; e-mail: tattkuznetsova@rambler.ru.

Гришенькин Иван Юрьевич – студент 5 курса медицинского факультета; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: crestor69@mail.ru.

Грищук Денис Вячеславович – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры медицинской психологии, психоневрологии и психиатрии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: grischukdv@inbox.ru.

Дементьев Иван Николаевич – аспирант кафедры факультетской хирургии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: charyshkin@yandex.ru.

Джунусова Гульнар Султановна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, зав. лабораторией нейрофизиологии; Институт горной физиологии НАН КР; e-mail: Aiperi-03@mail.ru.

Долгова Динара Ришатовна – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и патофизиологии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: monika_rainbow@mail.ru.

Каладзе Николай Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии с курсом физиотерапии; ФПО ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского»; e-mail: sizoa@mail.ru.

Камнев Максим Сергеевич – кандидат медицинских наук, врач-анестезиолог; Ульяновская городская клиническая больница скорой медицинской помощи; e-mail: mmark7@yandex.ru.

Ключаров Игорь Валерьевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии; ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ Минздравсоцразвития»; e-mail: albirkhasanov@mail.ru.

Козлова Светлана Николаевна – старший преподаватель кафедры спорта и физического воспитания; Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского; e-mail: filmish@ukr.net.

Колотик-Каменева Олеся Юрьевна – аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: olessyakolotik@yandex.ru.

Кометова Влада Владимировна – кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии; ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер»; e-mail: vladastasiatema@mail.ru.

Крестьянников Максим Вячеславович – врач кабинета функциональной диагностики; ГУЗ «Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн»; e-mail: sdg44rf@yandex.ru.

Кривой Валерий Валентинович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии и семейной медицины; ФПО ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского»; e-mail: sizoa@mail.ru.

Кузнецова Татьяна Ивановна – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры морфологии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: tattkuznetsova@rambler.ru.

Кушнир Григорий Матвеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней с курсом неврологии; ФПО ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского»; e-mail: vlasenko65@rambler.ru.

Макеева Екатерина Рестямовна – врач-кардиолог отделения кардиологии; ГУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска»; e-mail: nurtdinva@rambler.ru.

Маньшина Надежда Геннадьевна – аспирант кафедры физиологии человека и животных; ФГБОУ ВПО «Самарский государственный университет»; e-mail: man_shan@mail.ru.

Марковцева Мария Владимировна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры госпитальной терапии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: mmark7@yandex.ru.

Машин Виктор Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: vvmashin@yandex.ru.

Медведев Илья Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой адаптивной физической культуры и медико-биологических наук; ФГБОУ ВПО «Курский институт социального образования (филиал) РГСУ»; e-mail: ilmedv1@yandex.ru.

Мельникова Мария Александровна – аспирант кафедры факультетской терапии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: viruzov@yandex.ru.

Мензоров Максим Витальевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и профессиональных болезней; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: menzorov.m.v@yandex.ru.

Миронычева Татьяна Сергеевна – старший преподаватель кафедры общей и биологической химии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: mironichewats@rambler.ru.

Михеева Лариса Алексеевна – кандидат химических наук, доцент кафедры общей и биологической химии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: mla_63@mail.ru.

Молофеев Анатолий Николаевич – доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ, профессор кафедры факультетской терапии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: mol_nia@rambler.ru.

Олезов Николай Владимирович – аспирант кафедры факультетской терапии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: viruzov@yandex.ru.

Пашенко Иван Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: pashenkoig@gmail.com.

Пашенко Неля Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: mmark7@yandex.ru.

Погодина Светлана Владимировна – кандидат биологических наук, доцент, зав. кафедрой спорта и физического воспитания; Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского; e-mail: filmish@ukr.net.

Пупырева Екатерина Дмитриевна – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры адаптивной физической культуры; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: balmv@yandex.ru.

Родионов Валерий Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой онкологии и лучевой диагностики; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com.

Рузов Виктор Иванович – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: viruzov@yandex.ru.

Саенко Юрий Владимирович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Центра нанотехнологий НИТИ; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: saenkoym@yandex.ru.

Сатаров Гальмедин Айнулович – доктор сельскохозяйственных наук, профессор кафедры лесного хозяйства; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: galmedin_satarov@mail.ru.

Сизова Ольга Александровна – аспирант кафедры педиатрии с курсом физиотерапии; ФПО ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского»; e-mail: sizoa@mail.ru.

Скворцов Денис Юрьевич – врач-невролог отделения неврологии; ГУЗ «Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн»; e-mail: viruzov@yandex.ru.

Скорятина Ирина Александровна – кандидат медицинских наук, врач-терапевт; ОГУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер г. Курска»; e-mail: zsyu@046.ru.

Солдатов Александр Александрович – аспирант кафедры факультетской хирургии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: charyshkin@yandex.ru.

Татаринцева Дарья Сергеевна – магистрант кафедры физиологии человека и животных; ФГБОУ ВПО «Самарский государственный университет»; e-mail: darta2007@yandex.ru.

Трифонов Маргарита Сергеевна – аспирант кафедры факультетской терапии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: aol56@yandex.ru.

Федосейкин Илья Васильевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии; Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева; e-mail: ilfedosei@yandex.ru.

Филиппов Михаил Михайлович – доктор биологических наук, профессор кафедры биологии спорта; Национальный университет физического воспитания и спорта Украины; e-mail: filmish@ukr.net.

Хасанов Албир Алмазович – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии; ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ Минздравсоцразвития»; e-mail: albirkhasanov@mail.ru.

Цимбал Наталья Анатольевна – ассистент кафедры госпитальной терапии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: mmark7@yandex.ru.

Чарышкин Алексей Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: charyshkin@yandex.ru.

Шутов Александр Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой терапии и профессиональных болезней; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: amshu@mail.ru.

Щипанова Елена Валентиновна – аспирант кафедры факультетской терапии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: viruzov@yandex.ru.