

ISSN 2227-1848



УЛЬЯНОВСКИЙ
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ



№ 3

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 10.09.2013.
Формат 60×84 1/8.
Усл. печ. л. 17,5. Тираж 500 экз.
Заказ № 112 /

УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 3

2013

Главный редактор – В.И. Мидденко
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)
Ш.К. Батырханов (Алматы)
В.Х. Габитов (Бишкек)
Ю.П. Герасименко (Санкт-Петербург)
Т.П. Генинг (Ульяновск)
С.Г. Кривошеков (Новосибирск)
А.К. Курклинский (Джесонвилль, США)
А.И. Кусельман (Ульяновск)
В.Вл. Машин (Ульяновск)
А.И. Мидденко (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)
Е. Хусейн (Киршехир, Турция)
А.М. Чарышкин (Ульяновск)

© Ульяновский государственный университет, 2013

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ	7
Разин В.А., Гимаев Р.Х. МИОКАРДИАЛЬНЫЙ ФИБРОЗ В АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.....	7
ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ	15
Скорятина И.А., Медведев И.Н. ДИНАМИКА ТРОМБОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ НА ФОНЕ ПРАВАСТАТИНА.....	15
Возженников А.Ю., Мидленко Т.А. ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 1 СТАДИИ, 1-2 СТЕПЕНИ, БЕЗ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ.....	22
Рузов В.И., Олезов Н.В., Скворцов Д.Ю., Крестьянинов М.В. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С КОНТРОЛИРУЕМОЙ И НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	28
Ильмухина Л.В., Галявин А.В., Свешникова М.А. ЛИХОРАДКА НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА В КЛИНИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ.....	34
ХИРУРГИЯ	39
Мидленко В.И., Нгуен Д.Т., Евтушенко Е.Г., Каргашев А.А. ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕМОРРОЯ II-III СТЕПЕНИ.....	39
Чарышкин А.Л., Дементьев И.Н. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГИОНАРНОЙ ЛИМФОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАРАПРОКТИТОМ.....	44
Чарышкин А.Л., Мелкий Д.А., Глущенко Л.В. МАЛОИНВАЗИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СЕРОЗНЫХ БУРСИТОВ ЛОКТЕВОГО СУСТАВА.....	53
АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ	56
Абакумова Т.В., Антонеева И.И., Генинг Т.П., Долгова Д.Р., Генинг С.О., Воронова О.С., Волгина И.В. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИКРОФАГОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И СПЕКТР ПРОДУЦИРУЕМЫХ ИМИ ЦИТОКИНОВ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ.....	56
Трубникова Л.И., Тихонова Н.Ю., Савинова Н.А. КОМПЛЕКСНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ ЖЕНЩИН С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ И ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ.....	64
Хаитова Д.Т., Давидян Л.Ю. ВОЗМОЖНОСТИ РЕАЛИЗАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ ПОСЛЕ ЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ.....	75

Мальцева Л.И., Фаррахова Л.Н., Нюхнин М.А. ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ПРЕДРАКА И РАКА ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН С ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫМ ЦЕРВИЦИТОМ	85
Шляпников М.Е., Кияшко И.С., Арутюнян К.Н., Калюжная Н.С., Зайцева Е.О., Грачева Е.В., Ларина Д.М. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ПРЕИМУЩЕСТВА ЛОКАЛЬНОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ И РОДИЛЬНИЦ С ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЛАГАЛИЩА И ШЕЙКИ МАТКИ	89
Ордыанц И.М., Карданова В.В., Павлова Е.А., Масленникова М.Н. К ПРОБЛЕМЕ ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ДИСПЛАЗИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ В СОЧЕТАНИИ С МИОМОЙ МАТКИ.....	94
ИНДИВИДУАЛЬНОЕ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ	101
Горбунов В.И., Возженникова Г.В., Исаева И.Н., Яшков М.В., Вагаев В.Д. ДИНАМИКА СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ УЛЬЯНОВСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ПЕРИОД 1990–2012 гг.....	101
Шаламова Е.Ю., Сафонова В.Р., Рагозин О.Н. ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ БЛАГОПОЛУЧИЕ И КОПИНГ-ПОВЕДЕНИЕ СТУДЕНТОК МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА	109
ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНА	115
Артамонова М.Н., Алексеева А.С., Потатуркина-Нестерова Н.И. РИЗОСФЕРНЫЕ БАКТЕРИИ КАК АНТАГОНИСТЫ ПАТОГЕННЫХ И УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ.....	115
Слесарева Е.В., Слесарев С.М. АПОПТОЗ В ГЕРМИНАТИВНОЙ ТКАНИ СЕМЕННИКОВ ПРИ НАРУШЕНИИ НЕРВНОЙ И ЭПИФИЗАРНОЙ РЕГУЛЯЦИИ	118
НОРМАЛЬНАЯ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ.....	123
Сегизбаева М.О., Александрова Н.П. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗЕРВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ СИСТЕМЫ ДЫХАНИЯ У КУРЯЩИХ И НЕКУРЯЩИХ	123
Меркурьев В.А., Александрова Н.П., Александров В.Г. УЧАСТИЕ ПРОВосПАЛИТЕЛЬНОГО ЦИТОКИНА ИЛ-1 β В МОДУЛЯЦИИ ПАТТЕРНА ДЫХАНИЯ.....	131
Донина Ж.А. ПРОФИЛАКТИКА СНИЖЕНИЯ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МЕТОДОМ ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТРЕНИРОВКИ	136
ЮБИЛЕИ	141
СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ.....	147

CONTENTS

REVIEWS	7
Razin V.A., Gimaev R.H. MYOCARDIAL FIBROSIS IN ARTERIAL HYPERTENSION	7
INTERNAL MEDICINE.....	15
Skorjatina I.A., Medvedev I.N. DYNAMICS OF PLATELET ACTIVITY IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH DYSLIPIDEMIA WITH PRAVASTATIN	15
Vozzhennikov A.Y., Midlenko T.A. AGE-RELATED ASPECTS OF ULTRASONIC HYPERTENSIVE REMODELING OF COMMON CAROTID ARTERIES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION OF THE 1ST STAGE, OF 1-2 DEGREES, WITHOUT SUBCLINICAL LESIONS OF TARGET ORGANS	22
Ruzov V.I., Olezov N.V., Skvortsov D.Y., Krestjyaninov M.V. GENETICS PREDICTORS OF ELECTROPHYSIOLOGICAL ABNORMALITIES OF MIOCARDIUM IN PATIENTS WITH CONTROLLED AND UNCONTROLLED HYPERTENSION	28
Ilmukhina L.V., Galyavin A.V., Sveshnikova M.A. THE FEVER OF UNKNOWN GENESIS IS IN CLINIC OF THE INFECTION DISEASES.....	34
SURGERY	39
Midlenko V.I., Nguyen D.T., Evtushenko E.G., Kartashev A.A. OPTIMIZING SURGICAL TREATMENT OF CHRONIC II-III DEGREE HEMORRHOIDS.....	39
Charyshkin A.L., Dementyev I.N. RESULTS REGIONARNY LIMFOTROPNY OF THERAPY OF PATIENTS SHARP PARAPROKTTIS.....	44
Charyshkin A.L., Melky D.A., Glushchenko L.V. LOW-INVASIVE TREATMENT SEROUS BURSTITIS OF THE ELBOW JOINT.....	53
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY.....	56
Abakumova T.V., Antoneeva I.I., Gening T.P., Dolgova D.R., Voronova O.S., Gening S.O., Volgina I.V. FUNCTIONAL STATUS OF MICROPHAGOCYTES OF THE PERIPHERAL BLOOD AND A RANGE OF CYTOKINES PRODUCED BY THEM IN CERVICAL CANCER.....	56
Trubnikova L.I., Tikhonova N.Y., Savinova N.A. COMPLEX EXAMINATION AND TREATMENT OF WOMEN WITH THE DISEASES OF THE BREAST AND GENITAL ORGANS.....	64
Haitova D.T., Davidyan L.Y. IMPLEMENTATION OF THE POSSIBILITY OF WOMEN'S REPRODUCTIVE WITH UTERINE MYOMA AFTER UAE.....	75

Maltsev L.I., Farrakhova L.N., Nyuhnin M.A. INNOVATIVE APPROACHES TO THE DIAGNOSIS PRE-CANCER AND CERVICAL CANCER IN WOMEN SINCE HPV-ASSOCIATED CERVICITIS	85
Shlyapnikov M.E., Kiyashko I.S., Harutyunyan K.N., Kaljuzhnaja N.S., Zaitseva E.O., Grachev E.V., Larina D.M. CLINICAL LABORATORY BACKGROUND AND BENEFITS LOCAL ANTIMICROBIAL THERAPY IN PREGNANT AND POSTPARTUM WOMEN WITH INFECTIOUS AND INFLAMMATORY DISEASES OF THE VAGINA AND CERVIX.....	89
Ordinyants I.M., Kardanova V.V., Pavlova E.A., Maslennikova M.N. TO PROBLEMS IN THE TREATMENT OF BENIGN MAMMARY DYSPLASIA COMBINED WITH UTERINE MYOMA	94
INDIVIDUAL AND PUBLIC HEALTH	101
Gorbunov V.I., Vozhennikova G.V., Isaeva I., Yashkov M., Vagayev V. POPULATION MORTALITY ULYANOVSK REGION FOR YEARS 1990–2012	101
Shalamova E.Yu., Safonova V.R., Ragozin O.N. PSYCHOLOGICAL WELL-BEING AND COPING-BEHAVIOR OF STUDENTS OF MEDICAL UNIVERSITY	109
FUNDAMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE.....	115
Artamonova M.N., Alekseeva A.S., Potaturkina-Nesterova N.I. RHIZOSPHERA'S BACTERIA AS ANTAGONISTS OF PATOGENIC AND OPPORTUNISTIC MICROORGANISMS.....	115
Slesareva E.V., Slesarev S.M. APOPTOSIS OF TESTICULAR GERMINAL TISSUE IN CONDITION DISORDERS OF THE NERVOUS AND EPIPHYSEAL REGYLATIONS	118
NORMAL AND PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY.....	123
Segizbaeva M.O., Aleksandrova N.P. COMPARATIVE EVALUATION OF RESERVE CAPACITY OF RESPIRATORY SYSTEM IN SMOKERS AND NONSMOKERS	123
Merkuriev V.A., Alexandrova N.P., Alexandrov V.G. PARTICIPATION OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IL-1 β IN THE MODULATION OF BREATHING PATTERN.....	131
Donina Zh.A. PREVENTION OF ORTHOSTATIC INTOLERANCE BY INTERMITTENT HYPOXIA.....	136
JUBILEES	141
INFORMATION ABOUT THE AUTHORS	147

ОБЗОРЫ

УДК 616.127-004

МИОКАРДИАЛЬНЫЙ ФИБРОЗ В АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В.А. Разин, Р.Х. Гимаев

Ульяновский государственный университет

В статье представлены результаты анализа литературы, посвященной проблеме миокардиального фиброза у больных артериальной гипертензией. Выявлены основные направления и тенденции развития современных методов диагностики миокардиального фиброза при формировании гипертензивного сердца. Проанализированы связи метаболических маркеров миокардиального фиброза с ремоделированием сердца. В обзоре рассмотрены результаты исследований, в которых показано, что увеличение активности ТИММП-1 при повышении артериального давления способствует упрочению коллагеновой интерстициальной сети для противостояния повышенному функциональному напряжению миокарда, приводя в последующем к ремоделированию сердца и формированию диастолической дисфункции.

Ключевые слова: миокардиальный фиброз, артериальная гипертензия, объемная фракция интерстициального коллагена, матриксная металлопротеиназа, тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы.

Миокард представляет собой сложную интеграцию клеток различного происхождения, связанных между собой системой ауто/паракринной регуляции. В последние годы накапливается все больше данных о том, что на процессы ремоделирования сердца при сердечно-сосудистых заболеваниях влияют не только гемодинамические и нейрогормональные стимулы, но и факторы межклеточного взаимодействия [7, 11]. На уровне клетки морфологические изменения в миокарде реализуются с помощью трех основных процессов: клеточного роста, апоптоза, а также связанного с ними интерстициального фиброза [2, 30, 41]. Миоцит – основная сердечная клетка, вовлеченная в процесс ремоделирования.

Другими компонентами, участвующими в изменении структуры сердца, являются интерстиций, фибробласты, коллаген, коронарные сосуды. Интерстиций миокарда (пространство между кардиомиоцитами) содержит фибробласты, кровеносные и лимфатические сосуды, адренергические нервные

окончания и экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ). Миокардиальный ЭЦМ состоит из фибриллярной коллагеновой сети, протеинов базальной мембраны, протеогликанов и гликозаминогликанов и содержит разнообразные биоактивные сигнальные молекулы. В основе ремоделирования, вызванного различными этиологическими факторами, лежат следующие патологические процессы [3]:

- увеличение длины кардиомиоцитов;
- истончение стенки левого желудочка (ЛЖ);
- экспансия инфаркта;
- воспаление и резорбция некротической ткани;
- формирование рубца;
- продолженная экспансия инфарктной зоны;
- дилатация и изменение формы ЛЖ;
- гипертрофия миоцитов;
- гибель кардиомиоцитов;
- клеточный некроз;
- апоптоз;
- избыточное накопление коллагена в интерстиции.

По современным представлениям, ремоделирование сердца рассматривается как общий патогенетический процесс у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Результатом процессов, происходящих на всех уровнях структурной организации сердца, является изменение его размеров, формы и функциональных возможностей.

Две различные модели гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) формируются в ответ на постоянную нагрузку: гипертрофия в ответ на перегрузку давлением и гипертрофия на перегрузку объемом. Результатом перегрузки давлением является концентрическая гипертрофия, при которой толщина стенки увеличивается, в то время как объем ЛЖ остается прежним или снижается. При перегрузке объемом происходит эксцентрическая гипертрофия, при которой толщина стенки остается прежней или снижается при увеличении объема ЛЖ. При обеих формах гипертрофии ЛЖ изменения в выработке местных факторов роста, таких как трансформирующий фактор роста β и нейрогуморальные факторы (ангиотензин II, альдостерон и эндотелин), имеют особое значение и могут изменить параметры экстрацеллюлярного матрикса. В частности, в лабораторных экспериментах было продемонстрировано, что трансформирующий фактор роста β , ангиотензин II и эндотелин способствуют увеличению синтеза коллагена. Следовательно, усиление формирования и/или стимуляции этих биологически активных молекул в естественных условиях приведет к увеличению накопления экстрацеллюлярного матрикса в ответ на перегрузку давлением. Структурный признак длительной нагрузки давлением – это значительное увеличение накопления коллагена между отдельными кардиомиоцитами и пучками миоцитов [24, 25, 31, 36].

Масштабы и степень ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса при перегрузке давлением были продемонстрированы в исследованиях С. Abrahams [12]. Последние исследования на моделях с перегрузкой давлением выявили утолщение волокон коллагена и в целом увеличение относительного содержания коллагена между кардиомиоцитами. При перегрузке объемом накопление экс-

трацеллюлярного матрикса и в конечном итоге фиброз миокарда в значительной степени способствуют нарушению функции ЛЖ. В частности, повышение синтеза экстрацеллюлярного матрикса непосредственно связано с увеличением свойств жесткости миокарда ЛЖ, что, в свою очередь, вызывает ухудшение заполнения желудочков во время диастолы [2, 22, 39]. Действительно, клинические исследования свидетельствуют о том, что прогрессивное накопление экстрацеллюлярного матрикса и диастолическая дисфункция – важные и основные патофизиологические механизмы развития сердечной недостаточности у пациентов с перегрузкой давлением [26, 41]. Наиболее часто встречающимся вариантом перегрузки давлением является артериальная гипертензия (АГ).

Артериальная гипертензия – это наиболее распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы. Она всегда ассоциируется с повышенным риском развития мозгового инсульта, ишемической болезни сердца, сердечной и почечной недостаточности. Данные осложнения, в свою очередь, приводят к сокращению средней продолжительности жизни.

Известно, что при АГ в миокарде левого желудочка возникают такие изменения, как гипертрофия кардиомиоцитов, развитие атеросклероза коронарных артерий и перестройка интерстиция. В результате происходит ремоделирование ЛЖ, финалом которого является нарушение диастолической и систолической функций, развитие синдрома застойной сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, увеличение желудочковой эктопической активности с развитием фатальных аритмий. Перестройка коллагеновой сети при АГ характеризуется интерстициальной и периваскулярной аккумуляцией коллагена I типа, основного фибриллярного коллагена, за счет пролиферации фибробластов и увеличения синтеза коллагена в них, а также вследствие нарушения процессов деградации синтезированного коллагена. Это способствует развитию интерстициального, реактивного фиброза миокарда с повышением его жесткости и изменением геометрии ЛЖ [18, 32].

Проведение прижизненной биопсии миокарда с определением объемной фракции ин-

терстициального коллагена (ОФИК), безусловно, является золотым стандартом в диагностике миокардиального фиброза. Как посмертная, так и прижизненная биопсия миокарда показала, что наряду с неравномерным увеличением массы миокарда происходит увеличение объемной фракции интерстициального коллагена миокарда у пациентов с гипертензией в сравнении с нормотензивными пациентами. Более того, гистологические признаки фиброза, такие как локальные скопления, эндокардиальный или интерстициальный фиброз, были выявлены на начальных этапах гипертензии у пациентов со средней степенью гипертрофии миокарда ЛЖ [16].

Однако прижизненная эндомиокардиальная биопсия является травматичным методом диагностики и не может широко использоваться в клинической практике. Кроме того, данные биопсии могут объективно отражать состояние всего миокарда лишь в том случае, если биоптаты взяты как минимум из пяти участков левого желудочка. К такому выводу пришли U. Vaandrup et al., которые установили, что существуют значимые отличия показателей ОФИК миокарда по данным двух биопсий из одного желудочка. Так, значение диаметра волокон варьировало от 18,6 до 28,9 %, а ОФИК – от 18,6 до 80,5 % [13].

Таким образом, важное значение приобретают косвенные, но легкодоступные методы диагностики интерстициального фиброза миокарда.

J. Shirani et al. в результате сопоставления данных прижизненной эндомиокардиальной биопсии с данными электрокардиограммы и эхокардиографии предложили формулу для расчета ОФИК с использованием данных этих инструментальных методов [38]:

$$\text{ОФИК} = \left(1 - 1,3 \times \frac{\text{масса миокарда} \times \text{QRS}}{\text{ММЛЖ}} \right) \times 100,$$

где ОФИК – объемная фракция интерстициального коллагена, %; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, которая рассчитывается по формуле Penn Convention [20], г; общий QRS – желудочковый комплекс в 12 стандартных отведениях, мм; рост, м.

Исследование сывороточных маркеров обмена коллагена также является одним из наиболее доступных и информативных мето-

дов определения нарушения обмена коллагена в миокарде ЛЖ при АГ. Сывороточные маркеры обмена коллагена могут быть классифицированы таким образом:

- маркеры синтеза коллагена (карбокситерминальный пропептид проколлагена I типа (ППП), карбокситерминальный пропептид проколлагена III типа (ППП));
- маркеры деградации коллагена (карбокситерминальный телопептид коллагена I типа (ТК);
- маркеры угнетения деградации коллагена (тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы I типа (ТИММП-1));
- маркеры активности фибробластов (трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$)).

Фибробласты составляют около 90 % популяции немышечных клеток миокарда. Внешний стресс приводит к изменению фенотипа фибробластов – их трансформации в миофибробласты, которые активно продуцируют компоненты ЭЦМ и профиброгенные медиаторы, включая ТФР- $\beta 1$ [30, 35]. Гуморальные факторы, изменяющие фенотип и функцию кардиальных фибробластов, включают ангиотензин II, базальный фактор роста фибробластов, ТФР, катехоламины и инсулиноподобный фактор роста. Формирование гипертензивного сердца тесно связано с активацией ренин-ангиотензин-II-альдостероновой системы. Ангиотензин II, синтезированный эндотелиальным и циркулирующим ангиотензинпревращающим ферментом, является классическим эндокринным гормоном, одним из наиболее важных компонентов регуляции кардиального фиброза и ремоделирования, который играет центральную роль в регуляции артериального давления и щелочном гомеостазе. Функция локально синтезированного ангиотензина II осуществляется благодаря ауто/паракринной регуляции деятельности фибробластов [14, 15].

Считается, что одним из путей реализации профиброгенного эффекта ангиотензина II является воздействие на систему матриксной металлопротеиназы-1 и ее тканевого ингибитора. Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой семейство цинк-содержащих эндопептидаз, которые непо-

средственно расщепляют коллаген. Расщепление коллагена осуществляется последовательно благодаря существованию пяти основных классов эндопептидаз (интерстициальные коллагеназы, желатиназы, стромелизины, матрилизины и мембранный тип ММП). Коллагеназы расщепляют фибриллярный коллаген в определенном месте тройной спирали на 3/4 от N-терминального конца, образуя 3/4 и 1/4 фрагмента коллагена – желатины, т.е. первыми начинают процесс деградации коллагена. Полностью активированные ММП могут быть ингибированы взаимодействием со специфическими ингибиторами – тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИММП), которые активируются разными типами клеток и присутствуют во многих тканях и жидкостях организма. В данное время семейство ТИММП состоит из четырех структурно схожих классов – ТИММП-1, -2, -3 и -4 [17]. Во многих исследованиях было доказано, что ММП-1 и ее тканевой ингибитор 1 класса имеют непосредственное отношение к ремоделированию миокарда ЛЖ при дилатационной кардиомиопатии, инфаркте миокарда, а также при перегрузке давлением при АГ. Считается, что при АГ дисбаланс комплекса ММП-1–ТИММП-1 происходит в сторону повышения содержания ТИММП-1 и снижения содержания ММП-1, что приводит к чрезмерному накоплению коллагена ЭЦМ и формированию реактивного фиброза миокарда [27].

В литературе широко представлены данные исследований, посвященных изучению информативности определения сывороточных маркеров нарушения обмена коллагена в диагностике миокардиального фиброза у больных АГ.

Большой интерес представляет исследование Ramon Querejeta et al., в котором установлена связь ППП с миокардиальным фиброзом у пациентов с АГ. В исследование было включено 26 пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией, которым была произведена эндомиокардиальная биопсия межжелудочковой перегородки для определения ОФИК. Также исследовались данные биопсии 10 лиц с нормальным АД. У всех пациентов с АГ отмечалось достоверное по-

вышение ОФИК в сравнении с нормотензивными пациентами. Уровень ППП у гипертензивных пациентов с выраженным миокардиальным фиброзом (ОФИК – $7,60 \pm 0,44$ %) составил 140 ± 13 мг/л, у гипертензивных пациентов со слабо выраженным фиброзом (ОФИК $4,08 \pm 0,21$ %) – 108 ± 6 мг/л, у лиц с нормальным АД (ОФИК $1,95 \pm 0,07$ %) – 70 ± 5 мг/л. У больных с АГ уровень ППП в сыворотке крови был равен 118 ± 6 мг/л и достоверно ($p < 0,001$) превышал таковой (70 ± 5 мг/л) у лиц с нормальным АД. Существовала прямая корреляция между сывороточным уровнем ППП и ОФИК у пациентов с АГ ($r = 0,471$; $p < 0,02$). Также был проведен анализ чувствительности и специфичности ППП и индекса массы миокарда ЛЖ как предикторов развития выраженного фиброза миокарда при АГ. Наиболее чувствительным и специфичным маркером развития выраженного миокардиального фиброза был ППП. Относительный риск развития выраженного миокардиального фиброза оказался значительно выше у пациентов с уровнем ППП более 127 мг/л, чем у пациентов с индексом ММЛЖ более 122 г/м². Таким образом, в данном исследовании было установлено, что существуют сильные корреляционные связи между гистологически оцененным при биопсии миокарда накоплением коллагена и сывороточным уровнем ППП у пациентов с эссенциальной гипертензией; определение сывороточного уровня ППП было более информативным в дифференциальной диагностике выраженного миокардиального фиброза и миокардиального фиброза средней степени выраженности в сравнении с эхокардиографическим методом [37].

В исследовании Ramon Querejeta et al. в двух группах пациентов с АГ (1-я – без сердечной недостаточности, 2-я – с наличием таковой) определяли уровень ППП в периферической крови и в крови коронарного синуса, также всем больным производилась трансвенозная эндомиокардиальная биопсия межжелудочковой перегородки. В результате было установлено, что в сравнении со здоровыми лицами уровни коллагеновых волокон (по данным биопсии) и ППП у всех пациентов с АГ в крови коронарного синуса и перифе-

рической крови были достоверно повышены ($p < 0,01$). Эти параметры были также достоверно повышены ($p < 0,01$) у пациентов с АГ и сердечной недостаточностью в сравнении с пациентами с АГ без сердечной недостаточности. Уровень коронарного ППП был достоверно выше уровня периферического только у пациентов с АГ. Установлена обратная корреляционная связь между количеством коллагеновых волокон в миокарде и фракцией выброса и прямая – между количеством коллагеновых волокон и уровнем ППП в крови коронарного синуса и периферической крови у больных АГ. Таким образом, увеличение синтеза и накопления коллагена I типа способствует развитию миокардиального фиброза, что сопровождается развитием сердечной недостаточности и формированием гипертензивного сердца. Уровень ППП в периферической крови отражал уровень ППП в крови коронарного синуса. Также показано, что ППП является диагностическим маркером нарушения процессов обмена коллагена в миокарде [23].

Аналогичные результаты были получены в исследовании Mesut Demir et al., в котором была изучена связь ППП с индексом массы миокарда ЛЖ и диастолической функцией у пациентов с АГ. Установлено, что уровень ППП в периферической крови больных АГ как предиктор гипертрофии левого желудочка составлял 155,0 мг/л (чувствительность – 84 %, специфичность – 73 %), как предиктор диастолической дисфункции – 150,2 мг/л (чувствительность – 71 %, специфичность – 70 %). Таким образом, определение концентрации ППП в периферической крови может использоваться как диагностический маркер наличия гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с АГ [19].

В исследовании Consercion Laviades et al. были изучены изменения содержания ТК, ТИММП-1, а также уровень матриксной металлопротеиназы I-го типа у пациентов с АГ и здоровых лиц. В результате было установлено, что у пациентов с АГ достоверно повышен уровень ТИММП-1 и снижен уровень матриксной металлопротеиназы I типа. Уровень ТК у здоровых лиц и больных АГ достоверно не отличался. У пациентов с наличием гипертрофии миокарда ЛЖ уровень матриксной ме-

таллопротеиназы-1 и ТК был достоверно ниже, а уровень ТИММП-1 – достоверно выше таковых у больных АГ без гипертрофии миокарда ЛЖ. То есть на фоне повышенной продукции коллагена I типа у больных АГ не происходит адекватного его расщепления, что приводит к формированию миокардиального фиброза у этих пациентов [27].

M. Mitchell Lindsay et al. (2002) исследовали ТИММП-1, ППП и ТК у пациентов с АГ и здоровых лиц. Уровень ТИММП-1 в плазме крови был значительно выше в группе пациентов с АГ (358 нг/мл), чем у здоровых лиц (253 нг/мл; $p < 0,001$). Уровень ТК у лиц с АГ составил 5,2 мг/л и был достоверно выше такового у здоровых лиц (2,9 мг/л; $p < 0,001$); уровень ППП у больных АГ также достоверно ($p < 0,05$) превышал таковой у здоровых лиц – 200 и 166 мг/л соответственно. Уровень ТИММП-1 был значительно повышен у пациентов с диастолической дисфункцией (421 нг/мл; $p < 0,01$). Уровень ТИММП-1 в плазме крови более 500 нг/мл имел специфичность около 97 % и в 96 % случаев являлся маркером диастолической дисфункции. Таким образом, уровень ТИММП-1 в плазме крови коррелирует с диастолической дисфункцией и является предиктором дисфункции ЛЖ, может быть потенциальным маркером неинвазивной диагностики фиброза [28].

Т.В. Подпряткова в 2013 г. исследовала 84 пациентов пожилого возраста, страдающих артериальной гипертензией II стадии, в результате чего обнаружены достоверные различия между практически здоровыми и больными АГ пожилого возраста, наиболее выраженные по уровню сывороточных маркеров TGF- β 1 и ТИММП1 ($p < 0,01$). Значительное увеличение показателя ОФИК ($6,8 \pm 1,0$ % при АГ и $2,7 \pm 0,6$ % в контроле) в группе пожилых больных АГ косвенно свидетельствовало о высокой интенсивности интерстициального коллагеногенеза в миокарде [4]. В нашем исследовании ОФИК в миокарде у практически здоровых лиц составила $1,58 \pm 0,34$ %, в то время как у пациентов, страдающих артериальной гипертензией, – $4,36 \pm 1,29$ %, различие данного параметра имело статистическую значимость ($p < 0,00001$) [5]. Различие в ОФИК у лиц с артериальной

гипертензией связано с возрастными различиями исследуемых групп, так как в наше исследование не входили пациенты старше 65 лет. Исследование концентрации ТИММП-1, проведенное нами, также подтверждает данные о повышении уровня данного биологически активного вещества у пациентов с артериальной гипертензией. Так, у лиц с АГ концентрация ТИММП-1 составила $341,93 \pm 124,54$ нг/мл, в то время как у практически здоровых лиц – $103,44 \pm 7,06$ нг/мл ($p < 0,05$) [6].

В ходе настоящего исследования выявлена статистически значимая связь концентрации ТИММП-1 с уровнем коллагена в миокарде (ОФИК) ($r=0,59$; $p < 0,0001$). Было обнаружено, что у пациентов с ГЛЖ ОФИК ($4,94 \pm 1,06$ %) статистически значимо выше ($p < 0,0001$), чем у пациентов с артериальной гипертензией, у которых не выявлена ГЛЖ ($3,24 \pm 0,88$ %). Как закономерное соотношение причины и следствия в ходе работы было обнаружено, что плазменный маркер фиброза ТИММП-1 у пациентов с ГЛЖ был в 1,27 раза выше, чем у пациентов без ГЛЖ, и составил соответственно $338,71 \pm 125,56$ и $267,70 \pm 81,50$ нг/мл. Ф.М. Хежева и соавт. изучали структурно-функциональные изменения сердца и артерий и их связь с металлопротеиназной активностью в крови у больных артериальной гипертензией. Ими было показано, что содержание ТИММП-1 у больных с увеличенным ИММЛЖ достоверно выше, чем у больных с нормальной массой миокарда [10]. Также Ф.М. Хежевой было установлено, что у больных с концентрической и эксцентрической ГЛЖ по сравнению с лицами с концентрическим ремоделированием и нормальной геометрией ЛЖ имеется увеличение содержания в сыворотке крови ингибитора ММП-1, что косвенно свидетельствует об увеличении содержания коллагена в миокарде [9]. Собственные исследования выявили аналогичную закономерность. Так, наибольшие концентрации ТИММП-1 отмечены у пациентов с КГЛЖ ($403,13 \pm 128,53$ нг/мл) и у пациентов с ЭГЛЖ ($359,93 \pm 119,54$ нг/мл), причем статистически значимого различия в концентрации ТИММП-1 между этими группами пациентов нет ($p > 0,05$). Наименьшие концентрации

ТИММП-1 выявлены у пациентов с концентрическим ремоделированием ($249,82 \pm 83,23$ нг/мл) и нормальной геометрией ($276,91 \pm 80,32$ нг/мл) и также без статистически значимого различия. Сходные результаты были получены в исследовании Н.В. Белой, однако наибольшая концентрация ТИММП-1 выявлена у пациентов с ЭГЛЖ, но без статистически значимого различия с пациентами с КГЛЖ [1].

Так как организм человека является сложной системой, в которой все компоненты находятся в сложных и многообразных причинно-следственных взаимоотношениях, изменение таких параметров системы, как концентрация ТИММП-1 и, как следствие, ОФИК, не может не привести к цепочке дальнейших изменений в системе. Что и наблюдалось в ходе проведенного нами исследования [8]. Было выявлено, что концентрация ТИММП-1 в крови пациентов с ДДЛЖ ($369,36 \pm 121,87$ нг/мл) была статистически значимо более высокой ($p < 0,0001$), чем у пациентов с артериальной гипертензией с сохраненной диастолической функцией ЛЖ ($282,73 \pm 100,55$ нг/мл), и, как следствие, у пациентов с ДДЛЖ (ОФИК – $4,90 \pm 0,96$ %) отмечалось статистически значимо ($p < 0,0001$) более высокое значение ОФИК, чем у пациентов с ненарушенной диастолической функцией (ОФИК – $3,25 \pm 0,99$ %), что подтверждает их прямую причинно-следственную связь. Аналогичные результаты получены и другими исследователями, которыми было показано, что высокая концентрация ТИММП-1 обладает выраженной чувствительностью и специфичностью для прогнозирования диастолической дисфункции ЛЖ с сохраненной фракцией выброса у пациентов с АГ [28, 29, 33, 34].

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования позволяют сделать вывод, что компенсаторное снижение сывороточного уровня и активности ММП-1 и увеличение активности ТИММП-1 при повышении артериального давления способствуют упрочению коллагеновой интерстициальной сети для противостояния повышенному функциональному напряжению миокарда, приводя в последующем к ремоделированию сердца и формированию диастолической дисфункции.

1. *Белая Н. В.* Механизмы ремоделирования миокарда при артериальной гипертензии / Н. В. Белая // *Международный мед. журн.* – 2006. – № 2. – С. 15–18.
2. *Беленков Ю. Н.* Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход / Ю. Н. Беленков // *Сердечная недостаточность.* – 2002. – № 3 (4). – С. 161–163.
3. Глезер М. Г. Современная концепция патогенеза постинфарктного ремоделирования сердца. Подходы к медикаментозной терапии / М. Г. Глезер, Е. И. Асташкин // *Клиническая геронтология.* – 2000. – № 1–2. – С. 33–43.
4. *Подпрятова Т. В.* Оценка степени интерстициального миокардиального фиброза у больных артериальной гипертензией пожилого возраста / Т. В. Подпрятова // 7-я Международная науч. конф. молодых ученых-медиков. – Курск, 2013. – С. 58–61.
5. *Разин В. А.* Миокардиальный фиброз и инсулиноподобный фактор роста-1 при артериальной гипертензии, связь со структурно-функциональными изменениями сердца / В. А. Разин, Р. Х. Гимаев, Е. В. Мовчан // *Терапевт.* – 2012. – № 3. – С. 4–8.
6. *Разин В. А.* Тканевой ингибитор матриксной металлопротеазы-1 у пациентов с артериальной гипертензией, маркер миокардиального фиброза / В. А. Разин, Р. Х. Гимаев // *Научно-практическая конф. «Кардионеврология – 2011».* – Самара, 2011. – С. 33.
7. *Сперелакис Н.* Физиология и патофизиология сердца : в 2 т. / Н. Сперелакис. – М. : Медицина, 1990. – Т. 2. – С. 169–204.
8. Уровень тканевого ингибитора матриксной металлопротеазы-1 и содержание коллагена в миокарде при артериальной гипертензии с диастолической дисфункцией левого желудочка / В. А. Разин [и др.] // *Кардиология в Беларуси.* – 2011. – № 5 (18). – С. 226.
9. *Хежева Ф. М.* Металлопротеиназная активность и ее связь с массой миокарда и диастолической функцией сердца у больных артериальной гипертензией : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 24 с.
10. *Хежева Ф. М.* Сывороточные маркеры фиброза у больных артериальной гипертензией / Ф. М. Хежева, Н. А. Мазур // *Кардиология.* – 2006. – № 3. – С. 64–67.
11. *Шляхто Е. В.* Молекулярно-генетические и клеточные аспекты ремоделирования сердца и сосудов при гипертонической болезни / Е. В. Шляхто, А. О. Конради, О. М. Моисеева // *Терапевтический архив.* – 2004. – Т. 76, № 6. – С. 51–58.
12. *Abrahams C.* Myocardial hypertrophy in *Mascia fascicularis*. Structural remodeling of the collagen matrix / C. Abrahams, J. S. Janicki, K. T. Weber // *Lab Invest.* – 1987. – № 56. – P. 676–683.
13. *Baandrup U.* Do endomiocardial biopsies represent the morphology of the rest of the myocardium / U. Baandrup, R. A. Florio, E. Olsen // *European Heart J.* – 1982. – Vol. 3 (2). – P. 171–178.
14. *Booz G. W.* Molecular signalling mechanisms controlling growth and function of cardiac fibroblasts / G. W. Booz, K. M. Baker // *Cardiovasc. Res.* – 1995. – № 30. – P. 537–543.
15. *Bouzeqrhane F.* Is angiotensin II a proliferative factor of cardiac fibroblasts? / F. Bouzeqrhane, G. Thibault // *Cardiovasc. Res.* – 2002. – № 53. – P. 3046–3051.
16. *Ciulla M.* Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients: Endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization / M. Ciulla, R. Paliotti, D. Hess // *J. of the American Society of Echocardiography.* – 1997. – Vol. 10 (6). – P. 1–11.
17. *Creemers E.* Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction / E. Creemers, J. Cleutjens, J. Smits // *Circ. Res.* – 2001. – № 89. – P. 201–210.
18. *D'Armiento J.* Matrix metalloproteinase disruption of the extracellular matrix and cardiac dysfunction / J. D'Armiento // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2002. – № 12. – P. 97–101.
19. *Demir M.* Procollagen type I carboxy-terminal peptide shows ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in hypertensive patients / M. Demir, E. Acarturc, T. Inal // *Cardiovascular pathology.* – 2007. – Vol. 16 (2). – P. 69–74.
20. *Devereux R. B.* Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method / R. B. Devereux, N. Reichek // *Circulation.* – 1977. – Vol. 55. – P. 611–618.
21. *Gonzalez B.* Fibrosis in hypertensive heart disease: role of the renin-angiotensin-aldosterone system / A. Gonzalez, B. Lopez, J. Diez // *Med. Clin. North Am.* – 2004. – Vol. 88. – P. 83–97.
22. *Herrmann K. L.* Glycated collagen cross-linking alters cardiac mechanics in volume-overload hypertrophy / K. L. Herrmann, A. D. McCulloch, J. H. Omens // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – Vol. 284. – P. 1277–1284.
23. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis / R. Querejeta [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 1263–1268.
24. Integrin shedding as a mechanism of cellular adaptation during cardiac growth / E. C. Goldsmith [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – Vol. 284. – P. 2227–2234.
25. Inverse regulation of preproendothelin-1 and endothelin-converting enzyme-1 beta genes in cardiac cells by mechanical load / S. Pikkariainen [et al.] // *Am J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – P. 1639–1645.
26. *Katz A. M.* New molecular mechanism in diastolic heart failure / A. M. Katz, M. R. Zile // *Circulation.* – 2006. – № 113. – P. 1922–1925.

27. *Laviades C.* Abnormalities of the Extracellular Degradation of Collagen Type I in Essential Hypertension / C. Laviades, N. Varo, J. Fernandez // *Circulation*. – 1998. – № 98. – P. 535–540.
28. *Lindsay M. M., Maxwell P., Dinn F. G.* Association of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension / M. M. Lindsay, P. Maxwell, F. G. Dinn // *Hypertension*. – 2002. – Vol. 40, № 2. – P. 136–141.
29. *López B.* Circulating Biomarkers of Collagen Metabolism in Cardiac Diseases / B. López, A. González, J. Díez // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. – P. 1645–1654.
30. *Maisch B.* Extracellular matrix and cardiac interstitium: restriction is not a restricted phenomenon / B. Maisch // *Herz*. – 1995. – № 20. – P. 753–80.
31. *Maisch B.* Ventricular remodeling / B. Maisch // *Cardiology*. – 1996. – Vol. 87. – P. 2–10.
32. *Manabe I.* Gene Expression in Fibroblasts and Fibrosis. Involvement in Cardiac Hypertrophy / I. Manabe, T. Shindo, R. Nagai // *Circ. Res.* – 2002. – № 91. – P. 1103–1127.
33. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease / S. H. Ahmed [et al.] // *Circulation*. – 2006. – № 113. – P. 2089–2096.
34. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients with hypertension: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation Versus Atenolol (SILVHIA) / R. Müller-Brunotte [et al.] // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1958–1966.
35. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling / J. J. Powell [et al.] // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2002. – № 3. – P. 349–363.
36. *Ruwhof C.* Mechanical stress-induced cardiac hypertrophy: mechanisms and signal transduction pathways / C. Ruwhof, A. Van der Laarse // *Cardiovasc. Res.* – 2000. – Vol. 47. – P. 23–37.
37. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease / R. Querejeta [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P. 1729–1735.
38. *Shirani J.* Usefulness of the Electrocardiogram and Echocardiogram in predicting the amount of interstitial myocardial collagen in endomyocardial biopsy specimens of patients with chronic heart failure / J. Shirani, R. Pick, Y. Quo // *Am. J. Cardiol.* – 1992. – Vol. 69. – P. 1502.
39. Uniaxial strain upregulates matrix-degrading enzymes produced by human vascular smooth muscle cells / K. Asanuma [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – № 284. – P. 1778–1784.
40. *Weber K. T.* Cardioreparation in hypertensive heart disease / K. T. Weber // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 38 (3). – P. 588–591.
41. *Zile M. R.* Diastolic heart failure—abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle / M. R. Zile, C. F. Baicu, W. H. Gaasch // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 1953–1959.

MYOCARDIAL FIBROSIS IN ARTERIAL HYPERTENSION

V.A. Razin, R.H. Gimaev

Ulyanovsk State University

The results of the analysis of the literature on the problem of myocardial fibrosis in patients with arterial hypertension. The basic directions and tendencies of development of modern methods of diagnosis of myocardial fibrosis in hypertensive heart formation. We consider the relations of metabolic markers of myocardial fibrosis with remodeling of the heart. In this review the results of studies that have shown that the increase in activity TIMMP-1 with an increase in blood pressure contributes to the consolidation of interstitial collagen network to withstand the increased stress functional myocardium, resulting in the subsequent to cardiac remodeling and formation of diastolic dysfunction.

Keywords: myocardial fibrosis, hypertension, volume fraction of interstitial collagen, matrix metalloproteinase, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases.

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

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

ДИНАМИКА ТРОМБОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ НА ФОНЕ ПРАВАСТАТИНА

И.А. Скорятина¹, И.Н. Медведев²

¹ОГУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер г. Курска»,

²Курский институт социального образования (филиал) РГСУ

Цель работы – исследовать возможности влияния правастатина на биохимические показатели плазмы и кровяных пластинок и на агрегацию тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с дислипидемией. Под наблюдением находились 47 больных артериальной гипертонией 1–2 степени с дислипидемией IIb типа, риск 3. Группу контроля составили 26 здоровых людей аналогичного возраста. Применение правастатина у больных артериальной гипертонией с дислипидемией за 52 нед. терапии значительно понижает выраженность дислипидемии, активность перекисного окисления липидов в мембранах тромбоцитов, ослабляет агрегационную способность кровяных пластинок.

Ключевые слова: артериальная гипертония, дислипидемия, правастатин, агрегация тромбоцитов.

Введение. В настоящее время артериальная гипертония (АГ) является одним из наиболее часто встречающихся в современном мире заболеваний, основным фактором развития мозгового инсульта, ишемической болезни сердца, сердечной и почечной недостаточности и ведущей причиной смерти населения [4]. При этом АГ все чаще сочетается с дислипидемией, что существенно увеличивает риск развития фатальных осложнений, связанных с тромбообразованием [3].

Однако остается недостаточно изученным влияние гиполлипидемических препаратов, принимать которые данная категория пациентов вынуждена длительно, на тромбоцитарный гемостаз [8, 9]. В связи с этим исследование влияния наиболее распространенных статинов, в т.ч. правастатина, на тромбоцитарные функции может считаться актуальным.

Цель исследования. Изучить возможности влияния правастатина на биохимические показатели плазмы и кровяных пластинок и на агрегацию тромбоцитов у больных АГ с дислипидемией.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 47 пациентов среднего возраста ($53,6 \pm 1,8$ года), больных АГ 1–2 степени с дислипидемией IIb типа, риск 3 [4]. Группу контроля составили 26 здоровых людей аналогичного возраста.

Количество общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) оценивали энзиматическим колориметрическим методом набором фирмы «Витал Диагностикум». Холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определяли набором фирмы ООО «Ольвекс Диагностикум» энзиматическим колориметрическим методом. Уровень общих липидов (ОЛ) оценивали набором фирмы «Эрба-Рус». Нормой считалась их концентрация от 4,0 до 8,0 г/л. Уровни ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле [13]. Содержание ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) устанавливали по формуле: содержание ТГ/2,2. Полученные показатели ОХС и ХС ЛПНП рассматривали как нормальные, пограничные или высокие в соответствии с Российскими рекомендациями.

Для выявления дислиппротеидемии были использованы следующие критерии: ОХС выше 5,0 ммоль/л, ТГ выше 1,7 ммоль/л, ХС ЛПНП выше 3,0 ммоль/л, ХС ЛПВП ниже 1,0 ммоль/л.

Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме оценивали по содержанию тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов набором фирмы «Агат-Мед» и ацилгидроперекисей (АГП) [2]. Для оценки антиокислительного потенциала жидкой части крови определяли ее антиокислительную активность (АОА) по И.А. Волчегорскому и соавт. [1].

В отмытых и ресуспендированных тромбоцитах количественно оценены уровни ХС энзиматическим колориметрическим методом набором «Витал Диагностикум».

Внутритромбоцитарное ПОЛ определяли по концентрации малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислоты в отмытых и ресуспендированных тромбоцитах по А.А. Кубатиеву, С.В. Андрееву [7] и содержанию ацилгидроперекисей [2]. Активность внутритромбоцитарных антиоксидантных ферментов устанавливали для каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [10].

У всех больных подсчитывали количество тромбоцитов в капиллярной крови в камере Горяева. Агрегация тромбоцитов (АТ) исследовалась визуальным микрометодом с использованием в качестве индукторов аденозиндифосфата (АДФ, $0,5 \times 10^{-4}$ М), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина (0,125 ед./мл), ристомицина (0,8 мг/мл), адреналина ($5,0 \times 10^{-6}$ М) и перекиси водорода ($7,3 \times 10^{-3}$ М), а также сочетаний АДФ+адреналин, АДФ+коллаген и адреналин+коллаген со стандартизированным количеством тромбоцитов в исследуемой плазме 200×10^9 тр. [12].

Метаболизм эндогенной арахидоновой кислоты (АА) в тромбоцитах и активность в них циклооксигеназы и тромбоксансинтазы – ферментов, непосредственно осуществляющих образование тромбоксана в кровяных пластинках, – оценивались использованием трех проб переноса [5] с регистрацией агрегации тромбоцитов на фотоэлектроколориметре.

Морфология внутрисосудистой активности тромбоцитов (ВАТ) определялась с использованием фазово-контрастного микроскопа [11].

С целью коррекции дислипидемии всем больным назначался препарат правастатин в дозе 20 мг на ночь. Оценка клинических и лабораторных показателей проводилась в начале лечения, через 4, 16 и 52 нед. терапии. Гиполипидемическая терапия проводилась на фоне постоянного приема больными эналаприла 10 мг 2 раза в сут.

Статистическая обработка полученных результатов велась с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. У больных на фоне приема правастатина получена достоверная положительная динамика липидного состава крови и активности ПОЛ плазмы (табл. 1).

В результате уже 4 нед. терапии правастатином у больных было выявлено снижение уровня гиперлипидемии при уменьшении содержания в крови холестерина и триглицеридов. Положительную динамику испытала и концентрация ХС ЛПНП, составившая через 4 нед. $3,41 \pm 0,03$ ммоль/л. Показатель ХС ЛПВП уже за месяц лечения правастатином достоверно возрос на 7,7 %.

На фоне лечения уже через месяц было отмечено достоверное увеличение АОА плазмы до $25,70 \pm 0,06$ % с уменьшением перекисидации липидов в жидкой части крови ($p < 0,01$). Уровни первичных продуктов ПОЛ – АГП и вторичных продуктов ПОЛ – ТБК-активных соединений – после 4 нед. лечения снизились до $3,01 \pm 0,04$ Д₂₃₃/мл и $5,01 \pm 0,04$ мкмоль/л соответственно.

В результате дальнейшего приема правастатина у больных наблюдалась дополнительная постепенная позитивная динамика липидного состава крови. К концу 52 нед. терапии достигнуто снижение уровня ОЛ ($5,80 \pm 0,06$ г/л) и концентрации холестерина и триглицеридов до $5,00 \pm 0,04$ ммоль/л и $2,03 \pm 0,06$ ммоль/л соответственно при значении ХС ЛПНП $2,62 \pm 0,03$ ммоль/л. На фоне дальнейшего лечения продолжился рост уровня ХС ЛПВП до $1,460 \pm 0,007$ ммоль/л.

Таблица 1

Динамика биохимических показателей плазмы крови больных на фоне лечения правастатином, $M \pm m$

Регистрируемые показатели	Период лечения				Контроль
	Исходн.	4 нед.	16 нед.	52 нед.	
ОХС, ммоль/л	6,50±0,03	5,80±0,07 $p_1 < 0,01$	5,40±0,05 $p_1 < 0,05$	5,00±0,04 $p_1 < 0,05$	4,80±0,05 $p < 0,01$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,07±0,06	1,16±0,05 $p_1 < 0,05$	1,32±0,05 $p_1 < 0,01$	1,46±0,07 $p_1 < 0,05$	1,60±0,06 $p < 0,01$
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,10±0,08	3,41±0,03 $p_1 < 0,01$	3,01±0,05 $p_1 < 0,01$	2,62±0,03 $p_1 < 0,05$	2,43±0,04 $p < 0,01$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,33±0,05	1,23±0,05 $p_1 < 0,01$	1,07±0,04 $p_1 < 0,01$	0,92±0,06 $p_1 < 0,05$	0,77±0,005 $p < 0,01$
ТГ, ммоль/л	2,92±0,07	2,70±0,06 $p_1 < 0,01$	2,36±0,03 $p_1 < 0,01$	2,03±0,06 $p_1 < 0,01$	1,70±0,02 $p < 0,01$
ОЛ, г/л	9,20±0,10	8,50±0,04 $p_1 < 0,01$	7,50±0,08 $p_1 < 0,01$	5,80±0,06 $p_1 < 0,01$	5,60±0,03 $p < 0,01$
АГП плазмы, $D_{233}/1$ мл	3,27±0,12	3,01±0,04 $p_1 < 0,01$	2,66±0,07 $p_1 < 0,01$	2,11±0,03 $p_1 < 0,05$	1,42±0,09 $p < 0,01$
ТБК плазмы, мкмоль/л	5,21±0,07	5,01±0,04 $p_1 < 0,01$	4,35±0,09 $p_1 < 0,01$	4,17±0,12 $p_1 < 0,05$	3,56±0,07 $p < 0,01$
Антиокислительный потенциал плазмы, %	22,50±0,13	25,70±0,06 $p_1 < 0,01$	29,10±0,08 $p_1 < 0,01$	30,70±0,05 $p_1 < 0,05$	32,90±0,12 $p < 0,01$

Примечание. p – достоверность различий исходных показателей и контроля, p_1 – достоверность динамики показателей на фоне лечения. В последующих таблицах обозначения сходные.

К концу 52 нед. лечения правастатином достоверно усилился антиокислительный потенциал плазмы ($30,70 \pm 0,05$ %), что вызвало выраженное снижение в ней уровня АГП и ТБК-активных продуктов.

Исходно избыточное содержание ХС в тромбоцитах ($1,000 \pm 0,003$ мкмоль/ 10^9 тр.) на фоне терапии испытало достоверную положительную динамику. Так, уже через 4 нед. терапии в тромбоцитах больных уровень ХС снизился до $0,970 \pm 0,005$ мкмоль/ 10^9 тр. К концу 52 нед. наблюдения ХС тромбоцитов достиг $0,750 \pm 0,005$ мкмоль/ 10^9 тр.

В ходе приема правастатина у больных достоверно повысилась активность антиоксидантной защиты тромбоцитов, ослабив исходно повышенное внутритромбоцитарное ПОЛ.

У пациентов до назначения препарата отмечено ослабление активности каталазы и СОД до $5075,00 \pm 16,34$ и $985,00 \pm 6,28$ МЕ/ 10^9 тр. соответственно (в контроле – $9790,00 \pm 20,10$ и $1650,00 \pm 3,00$ МЕ/ 10^9 тр. соответственно), что

обусловило повышение АГП до $3,23 \pm 0,03$ $D_{233}/10^9$ тр. и МДА до $1,30 \pm 0,07$ нмоль/ 10^9 тр. (в контроле – $2,20 \pm 0,04$ $D_{233}/10^9$ тр. и $0,68 \pm 0,02$ нмоль/ 10^9 тр. соответственно).

Уже за 4 нед. терапии достигнут рост активности каталазы и СОД до $5321,00 \pm 20,17$ и $1320,00 \pm 5,14$ МЕ/ 10^9 тр. соответственно, что сопровождалось понижением АГП до $2,85 \pm 0,07$ $D_{233}/10^9$ тр. и МДА до $1,22 \pm 0,03$ нмоль/ 10^9 тр. В результате 52 нед. терапии антиоксидантная защита и активность ПОЛ кровяных пластинок испытали тенденцию к выходу на уровень, свойственный группе контроля. Так, к концу наблюдения содержание АГП в плазме пациентов снизилось до $2,37 \pm 0,07$ $D_{233}/10^9$ тр., МДА – до $0,81 \pm 0,05$ нмоль/ 10^9 тр. (во многом за счет усиления в кровяных пластинках активности каталазы до $8373,50 \pm 17,21$ МЕ/ 10^9 тр. и СОД до $1572,30 \pm 3,12$ МЕ/ 10^9 тр.).

Количество тромбоцитов в крови больных на фоне лечения оставалось неизменным.

Терапия правастатином вызвала у пациентов удлинение времени развития АТ со всеми индукторами и их сочетаниями (табл. 2).

К концу лечения наиболее активно АТ развивалась под воздействием коллагена – 30,70±0,16 с. Медленнее АТ наступала с АДФ (36,10±0,14 с), ристомицином (41,60±0,11 с), H₂O₂ (43,80±0,14 с) и тромбином (52,10±0,10 с). Наиболее поздно возникала АТ под действием адреналина (90,70±0,15 с). Оценка АТ при сочетанном применении индукторов также

показала положительное воздействие правастатина на агрегационную активность тромбоцитов в условиях, приближенных к внутрисосудистым. Так, АТ с АДФ и коллагеном развивалась за 24,40±0,11 с, адреналином и коллагеном – за 26,50±0,05 с, с АДФ и адреналином – за 31,50±0,09 с, имея тенденцию приближения к контрольным значениям (табл. 2) и сохраняясь на достигнутом уровне до конца наблюдения.

Таблица 2

Агрегационная активность тромбоцитов у больных на фоне приема правастатина, М±m

Агрегация тромбоцитов с индукторами и их сочетаниями	Период лечения				Контроль
	Исходн.	4 нед.	16 нед.	52 нед.	
АДФ, с	24,40±0,10	26,00±0,08	29,50±0,10 p ₁ <0,05	36,10±0,14 p ₁ <0,05	41,00±0,12 p<0,01
Коллаген, с	21,10±0,08	22,70±0,12	26,40±0,08 p ₁ <0,05	30,70±0,16 p ₁ <0,05	33,20±0,10 p<0,01
Тромбин, с	35,90±0,13	37,30±0,10	44,40±0,07 p ₁ <0,05	52,10±0,10 p ₁ <0,05	55,30±0,05 p<0,01
Ристомицин, с	26,50±0,11	28,90±0,18	35,10±0,14 p ₁ <0,05	41,60±0,11 p ₁ <0,05	45,20±0,06 p<0,01
H ₂ O ₂ , с	28,90±0,10	33,10±0,12	37,70±0,08 p ₁ <0,05	43,80±0,14 p ₁ <0,05	47,50±0,07 p<0,01
Адреналин, с	69,50±0,14	72,70±0,13	82,50±0,12 p ₁ <0,05	90,70±0,15 p ₁ <0,05	93,00±0,07 p<0,01
АДФ+адреналин, с	19,70±0,15	22,30±0,15	30,10±0,13 p ₁ <0,01	31,50±0,09 p ₁ <0,05	34,50±0,04 p<0,01
АДФ+коллаген, с	17,70±0,19	18,10±0,10	21,20±0,09 p ₁ <0,01	24,40±0,11 p ₁ <0,05	26,60±0,05 p<0,01
Адреналин+ коллаген, с	12,80±0,12	14,30±0,14	22,00±0,16 p ₁ <0,01	26,50±0,05 p ₁ <0,05	29,20±0,12 p<0,01

Исходно усиленный арахидоновый обмен в тромбоцитах, косвенно оцениваемый по результатам проведения трех проб переноса (циклооксигеназа – 92,30±0,12 %, тромбоксансинтаза – 84,00±0,17 %, тромбоксанобразование – 63,00±0,10 %), на фоне терапии понизил свою интенсивность. Так, через 52 нед. терапии в тромбоцитах достигнуто значительное снижение тромбоксанобразования (39,90±0,15 %) за счет понижения актив-

ности обоих ферментов обмена АА в кровяных пластинках (циклооксигеназа – до 69,40±0,15 %, тромбоксансинтаза – до 63,40±0,14 %), что приближается к значениям контроля (35,20±0,02, 67,50±0,12 и 57,20±0,12 % соответственно).

У пациентов на фоне проведенной терапии зарегистрировано постепенное понижение выраженности ВАТ (табл. 3).

Таблица 3

**Внутрисосудистая активность тромбоцитов
у больных на фоне терапии правастатином, $M \pm m$**

Параметры ВАТ	Период лечения				Контроль
	Исходн.	4 нед.	16 нед.	52 нед.	
Дискоциты, %	52,30±0,14	60,90±0,12 $p_1 < 0,05$	68,00±0,18 $p_1 < 0,05$	78,90±0,11 $p_1 < 0,05$	84,60±0,14 $p < 0,01$
Диско-эхиноциты, %	28,40±0,16	24,50±0,12	19,20±0,10 $p_1 < 0,05$	15,40±0,15 $p_1 < 0,05$	11,20±0,17 $p < 0,01$
Сфероциты, %	14,00±0,10	10,50±0,08 $p_1 < 0,05$	8,00±0,15	3,10±0,11 $p_1 < 0,01$	2,20±0,05 $p < 0,01$
Сферо-эхиноциты, %	3,50±0,14	2,90±0,08	1,90±0,14 $p_1 < 0,05$	1,80±0,08	1,60±0,05 $p < 0,01$
Биполярные формы, %	1,80±0,07	1,20±0,04	0,90±0,13	0,80±0,09	0,40±0,02 $p < 0,01$
Сумма активных форм, %	47,70±0,13	39,10±0,15 $p_1 < 0,05$	32,00±0,11 $p_1 < 0,05$	21,10±0,10 $p_1 < 0,05$	15,40±0,16 $p < 0,01$
Число тромбоцитов в агрегатах, %	11,70±0,10	10,30±0,14 $p_1 < 0,05$	8,30±0,08 $p_1 < 0,05$	7,50±0,06 $p_1 < 0,05$	6,50±0,07 $p < 0,01$
Число малых агрегатов: по 2–3 тр. на 100 свободнолежащих тр.	12,80±0,12	10,90±0,15 $p_1 < 0,05$	7,00±0,11 $p_1 < 0,05$	4,20±0,07 $p_1 < 0,01$	3,10±0,03 $p < 0,01$
Число средних и больших агрегатов: по 4 и более тр. на 100 свободнолежащих тр.	4,18±0,11	3,34±0,07 $p_1 < 0,05$	1,92±0,06 $p_1 < 0,01$	0,65±0,05 $p_1 < 0,01$	0,14±0,03 $p < 0,01$

Уже через 4 нед. терапии у больных отмечена позитивная динамика ВАТ, постепенно углубляющаяся до конца наблюдения. При этом в крови пациентов, 52 нед. получавших терапию, отмечено нарастание количества дискоидных форм кровяных пластинок до 78,90±0,11 %. Это сочеталось со снижением суммы всех форм активированных тромбоцитов с 47,70±0,13 до 21,10±0,10 % к 52 нед. терапии за счет уменьшения всех их разновидностей (диско-эхиноцитов, сфероцитов, сферо-эхиноцитов и биполярных форм). При этом количество свободно циркулирующих в крови малых, средних и больших тромбоцитарных агрегатов, число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты (7,50±0,06 %), также уменьшились, не выйдя, однако, на уровень контроля за 12 мес. лечения.

Итак, прием правастатина в течение 52 нед. в значительной мере корректирует

липидный профиль у больных АГ с дислипидемией. Это сопровождается достоверным ослаблением ПОЛ в плазме, что, несомненно, позитивно влияет на поверхность тромбоцитов при АГ с дислипидемией. Все это обеспечивает оптимизацию ПОЛ в самих тромбоцитах, создавая условия для позитивной динамики активности ферментных систем кровяных пластинок и рецепторов на их поверхности. Достигнутая выраженная позитивная динамика адгезивной и агрегационной активности кровяных пластинок обусловлена оптимизирующим влиянием правастатина на интенсивность ПОЛ, количество ХС в мембранах кровяных пластинок и функциональные возможности их ферментной системы обмена арахидоновой кислоты при выраженном ослаблении в них тромбоксанообразования. Удлинение времени развития АГ под влиянием ристомицина у больных, прини-

мавших правастатин, может объясняться снижением в их крови уровня адгезивной молекулы – фактора Виллебранда – благодаря снижению его выработки в стенках сосудов [6]. Нарастание в результате лечения резистентности тромбоцитов к перекиси водорода, зарегистрированное по повышению длительности АГ с H_2O_2 , указывает на увеличивающуюся в них активность системы антиокисления и, в частности, каталазы и супероксиддисмутазы, что было подтверждено прямым исследованием динамики их активности в кровяных пластинках.

Сохранение до конца наблюдения у больных АГ с дислипидемией несколько избыточной агрегации тромбоцитов указывает на необходимость продолжения применения правастатина в сочетании с дезагрегантами, в качестве которых возможно использовать трентал либо тиклопедин.

Выводы:

1. Назначение правастатина больным артериальной гипертонией с дислипидемией за 52 нед. терапии приближает липидный состав и уровень ПОЛ плазмы к уровню контроля.

2. В результате 52 нед. терапии правастатином у пациентов, страдающих артериальной гипертонией с дислипидемией, достигается выраженное понижение агрегации кровяных пластинок до значений, близких к контрольным.

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

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

3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения

атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 4 (прил. 1). – 32 с.

4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Национальные клинические рекомендации. – 3-е изд. – М.: Силиция-Полиграф, 2010. – С. 463–500.

5. Ермолаева Т. А. Программа клинико-лабораторного обследования больных тромбоцитопатиями / Т. А. Ермолаева, О. Г. Головина, Т. В. Морозова. – СПб., 1992. – 25 с.

6. Кутафина Н. В. Механизмы функционирования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза / Н. В. Кутафина, С. Ю. Завалишина // Вестн. РУДН. Сер. Экология и безопасность жизнедеятельности. – 2012. – № 1. – С. 30–37.

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

8. Медведев И. Н. Внутрисосудистая активность тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с дислипидемией на фоне флувастатина / И. Н. Медведев, И. А. Скорятин // Вестн. РУДН. Сер. Медицина. – 2010. – № 1. – С. 81–87.

9. Медведев И. Н. Влияние флувастатина на агрегационные свойства клеток крови у больных артериальной гипертонией с дислипидемией / И. Н. Медведев, И. А. Скорятин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – № 2. – С. 18–24.

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

11. Шитикова А. С. Метод определения внутрисосудистой активации тромбоцитов и его значение в клинической практике / А. С. Шитикова, Л. Р. Тарковская, В. Д. Каргин // Клинич. и лабор. диагностика. – 1997. – № 2. – С. 23–35.

12. Шитикова А. С. Визуальный микрометод исследования агрегации тромбоцитов / А. С. Шитикова // Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний / под ред. Н. Н. Петришева, Л. П. Папаян. – СПб., 1999. – С. 49–53.

13. Fridwald W. T. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge / W. T. Fridwald, R. T. Levy, D. S. Fredrichson // Clin. Chem. – 1972. – № 1 (18). – С. 499–502.

DYNAMICS OF PLATELET ACTIVITY IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH DYSLIPIDEMIA WITH PRAVASTATIN

I.A. Skorjatina¹, I.N. Medvedev²

¹*Regional clinical TB dispensary, Kursk,*

²*Kursk Institute of Social Education (branch of) Russian State Social University*

The aim of this study was to investigate the influence of pravastatin on plasma biochemical indices and blood platelets and platelet aggregation in patients with arterial hypertension with dyslipidemia. Under surveillance were patients with arterial hypertension 47 1-2 degrees of dyslipidemic patients IIb type, risk 3. The monitoring group comprised 26 healthy people of similar age. Use of pravastatin in patients with arterial hypertension with dyslipidemia for 52 weeks therapy significantly reduces the severity of dyslipidemia, lipid peroxidation activity in the mitochondrial membranes, reduces the ability of aggregation blood gills, letting the control level.

Keywords: arterial hypertension, dyslipidemia, pravastatin, platelet aggregation.

УДК 616.12-008.331.1:616.133

ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 1 СТАДИИ, 1-2 СТЕПЕНИ, БЕЗ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ

А.Ю. Возженников, Т.А. Мидленко

Ульяновский государственный университет

Проведен анализ возрастных доплерографических аспектов гипертонического ремоделирования общих сонных артерий. В результате проведенного исследования у пациентов с повышенным артериальным давлением выявлено увеличение диаметра общей сонной артерии, значимое увеличение толщины комплекса интима-медиа, уменьшение максимальной, минимальной и средней объемной скорости кровотока и значимое увеличение IR , IP , S/D , указывающее на увеличение плотности сосудистых стенок и периферического сопротивления кровотоку. Значимого различия между состоянием общей сонной артерии в зависимости от возраста, а также у мужчин и женщин не выявлено. С повышением степени артериальной гипертензии нарастают выявленные изменения, которые имели большую значимость у пациентов с артериальной гипертензией 2 степени. В результате появляются условия для нарушения питания мозговых структур.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, доплерография, общие сонные артерии.

Введение. В Российской Федерации артериальная гипертензия (АГ) остается одной из самых актуальных медицинских проблем. Это связано с тем, что АГ, во многом обуславливающая высокую сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, характеризуется значительной распространенностью среди населения [1]. По данным ВОЗ, Россия занимает лидирующее положение по уровню смертности от сердечно-сосудистых осложнений среди всех европейских стран. В России 42 млн чел. имеют повышенное артериальное давление (АД), что составляет около 40 % взрослого населения [1]. Известно, что наличие поражения органов-мишеней при АГ увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений при любом уровне АД [2–5]. Артериальная гипертензия способствует изменению единой сосудистой системы головного мозга на всех ее структурно-функциональных уровнях [6]. Для оценки состояния сосудистых структур органов-мишеней АГ наиболее безопасными и доступными являются ультразвуковые методы [7, 8]. Наиболее эффективно для визуализации сосудов и оп-

ределения их структурных поражений цветное доплеровское сканирование [7, 9]. Гипертоническому ремоделированию центральных и периферических сосудов посвящен ряд исследований. Однако проблема возрастных аспектов гипертонического ремоделирования периферических сосудов при высоком нормальном АД и артериальной гипертензии 1 стадии, 1–2 степени, низкого риска, без субклинического поражения органов-мишеней в настоящее время не решена.

Цель исследования. Установить возрастные ультразвуковые структурно-функциональные аспекты гипертонического ремоделирования общих сонных артерий у пациентов с высоким нормальным артериальным давлением и у больных артериальной гипертензией 1 стадии, 1–2 степени, низкого риска, без субклинического поражения органов-мишеней.

Материалы и методы. У пациентов с высоким нормальным артериальным давлением и АГ 1 стадии, 1–2 степени, низкого риска и отсутствием субклинического поражения органов-мишеней для оценки состоя-

ния сосудов, питающих головной мозг и глаз, на основе концепции их построения на 5 функционально-морфологических уровнях [9] нами выделен первый функционально-морфологический уровень сосудов (крупные магистральные сосуды). В алгоритме комплексного ультразвукового исследования сосудистой системы головного мозга он представлен общей сонной артерией (ОСА). Для оценки гипертонического структурно-функционального ремоделирования общих сонных артерий у пациентов проведено ультра-

звуковое триплексное сканирование общих сонных артерий на аппарате Siemens G60 S с использованием датчика 5–12 мГц. Исследование пациентов проводили в положении лежа на спине после 10 мин отдыха.

С 2004 по 2013 г. на базе Центра артериальной гипертонии Ульяновского государственного университета было обследовано 267 работающих пациентов в возрасте от 20 до 60 лет. Средний возраст $45,0 \pm 12,2$ года. Клиническая характеристика пациентов групп наблюдения представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика групп наблюдения

Показатель	Нормальное артериальное давление	Высокое нормальное артериальное давление	АГ 1 стадии 1 степени	АГ 1 стадии 2 степени
Количество пациентов, чел.	50	50	86	81
Средний возраст, лет	$43,6 \pm 8,2$	$44,5 \pm 11,5$	$44,8 \pm 11,2$	$45,2 \pm 11,4$
Систолическое артериальное давление (САД), мм рт. ст.	$118,7 \pm 4,4$	$132,4 \pm 4,8$	$144,8 \pm 5,7$	$166,3 \pm 4,5$
Диастолическое артериальное давление (ДАД), мм рт. ст.	$78,2 \pm 2,8$	$83,9 \pm 3,9$	$85,4 \pm 4,6$	$96,7 \pm 4,5$

С информированного согласия больных АГ исследование состояния общих сонных артерий проводилось в условиях двухнедельного добровольного отказа от приема антигипертензивных препаратов.

Поражение органов-мишеней выявлялось в соответствии с рекомендациями ВНОК (2004–2010 гг.). У всех пациентов до периода проведения данного исследования стаж АГ не превышал 1,5 лет и отсутствовала регулярная антигипертензивная терапия.

Критерии исключения из исследования – наличие в анамнезе: инсульта; инфаркта миокарда; ишемической болезни сердца; хронической сердечной недостаточности; фибрилляции предсердий и блокады ножек пучка Гиса; симптоматических (вторичных) артериальных гипертензий; диастолической, изолированной систолической форм артериальных гипертензий; печеночной недостаточности; сахарного диабета; злокачественных заболе-

ваний; аутоиммунных заболеваний; ожирения; стенозов и атеросклеротических изменений общих сонных артерий; кроме того, исключены женщины, использующие пероральные противозачаточные средства, а также имеющие проявления климактерического синдрома.

В качестве контроля представлены данные состояния общей сонной артерии у 50 пациентов такого же возраста и пола с нормальным артериальным давлением и такими же критериями исключения из исследования.

Статистическую обработку материала проводили с помощью русифицированного лицензионного пакета Statistica 6,0.

При анализе соответствия распределения признаков в исследуемых группах критериям нормальности Колмогорова–Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро–Уилка оно оценено как нормальное. В этом случае мы использовали для расчетов параметрические методы (t-критерий Стьюдента для связанных и несвязанных

выборок). Проводился непараметрический корреляционный анализ (Spearman). Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. Различие считали значимым при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Для выяснения особенностей состояния общих сонных артерий и кровотока по ним проведено сравнение данных в зависимости от степени повышения АД (табл. 2)

Таблица 2

Сравнительные данные состояния общей сонной артерии при различной степени повышения артериального давления

Показатель	Нормальное АД		Высокое нормальное АД		АГ 1 стадии 1 степени		АГ 1 стадии 2 степени	
	М	±SD	М	±SD	М	±SD	М	±SD
Диаметр ОСА, мм	5,98	0,21	6,05	0,18	6,12	0,19	6,18*	0,22
Толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ), мм	0,73	0,16	0,85	0,14	0,92*	0,15	0,95*#	0,17
Средняя скорость кровотока (Vmed), см/с	46,5	8,9	42,4	10,7	41,5	13,4	40,3*	15,2
Максимальная скорость (Vmax), см/с	89,3	13,9	86,5	15,3	83,2	11,8	80,9*	15,6
Минимальная скорость (Vmin), см/с	30,4	4,8	26,3	5,7	21,4	8,3	19,1*	9,2
IR	0,70	0,05	0,70	0,05	0,75*#	0,06	0,78*#	0,05
IP	1,27	0,32	1,42	0,33	1,49*	0,31	1,53*#	0,32
Объемная средняя скорость (Vvol med), мл/мин	294,4	51,3	287,5	49,7	275,3	50,4	255,3*	49,5
Отношение максимальной систолической скорости к максимальной диастолической (S/D)	2,94	0,22	3,29	0,23	3,88	0,24	4,23*	0,23

Примечание. * – статистически значимые различия с нормальным АД ($p < 0,05$), # – статистически значимые различия с высоким нормальным АД ($p < 0,05$).

Как ясно из таблицы, у пациентов с высоким нормальным артериальным давлением в сравнении с группой контроля статистически значимых отличий не выявлено. Однако наметилась тенденция к уменьшению линейной скорости кровотока и увеличению диаметра ОСА и толщины комплекса интима-медиа на фоне повышения тонуса сосудов (IR) и периферического сопротивления (IP), что стало значимым для пациентов с АГ 1 стадии 1–2 степени в сравнении с нормальным и высоким нормальным АД. Значения S/D у пациентов увеличивается с повышением АД за счет большего уменьшения макси-

мальной диастолической скорости кровотока, что свидетельствует об увеличении периферического сопротивления кровотоку уже при 1 стадии, 1–2 степени АГ.

Для оценки влияния возраста пациентов на состояние общих сонных артерий нами из общего числа пациентов трудоспособного возраста с повышенным АД (217 чел.) выделено 2 возрастные группы. Одна группа – пациенты в возрасте 20–40 лет (119 чел., 238 ОСА), так как считается, что до сорока лет не имеется заметных возрастных влияний на сосудистые структуры. Вторая группа – пациенты 41–60 лет (98 чел., 196 ОСА) (табл. 3).

Таблица 3

**Сравнительные данные показателей общих сонных артерий
у пациентов разного возраста**

Показатель	20–40 лет		41–60 лет	
	М	±SD	М	±SD
Диаметр, мм	6,14	0,19	6,10	0,17
ТКИМ, мм	0,88	0,15	0,92	0,14
V _{med} , см/с	43,56	6,37	41,60	8,73
V _{max} , см/с	84,02	7,69	80,79	9,35
V _{min} , см/с	21,25	5,37	19,55	7,95
IR	0,72	0,09	0,79	0,04
IP	1,44	0,37	1,47	0,40
V _{vol med} , мл/мин	277,8	51,2	262,5	32,43
S/D	3,95	0,21	4,13	0,23

В результате сравнения данных исследований в разных возрастных группах статистически значимых различий не выявлено. С увеличением возраста имеется тенденция к уменьшению диаметра артерии и скорости кровотока, утолщению КИМ и увеличению S/D, что может быть результатом возрастных особенностей ОСА.

Для выяснения возможного гендерного влияния на состояние общих сонных артерий мы сравнили данные мужчин (93 чел, 186 ОСА) и женщин (124 чел., 248 ОСА) с высоким нормальным АД и артериальной гипертензией 1 стадии, 1–2 степени, минимального риска, без поражения органов мишеней. Полученные результаты представлены в табл. 4.

Таблица 4

**Показатели общих сонных артерий у мужчин и женщин
с повышенным артериальным давлением**

Показатель	Мужчины		Женщины	
	М	±SD	М	±SD
Диаметр, мм	6,13*	0,18	6,09	0,19
ТКИМ, мм	0,94	0,08	0,84	0,08
V _{med} , см/с	41,86	5,39	41,64	7,87
V _{max} , см/с	85,13	6,27	83,26	7,34
V _{min} , см/с	20,25	6,39	23,75	6,95
IR	0,78	0,05	0,76	0,04
IP	1,54	0,16	1,42	0,20
V _{vol med} , мл/мин	268,7	21,2	276,3	22,29
S/D	4,20	0,63	3,50	0,59

Примечание: * – различия достоверны, $p < 0,05$.

Из таблицы видно, что статистически значимые отличия у мужчин и женщин выявлены в большем внешнем диаметре сосуда и толщине КИМ у мужчин при меньшем внут-

реннем диаметре сосуда (5,19 мм у мужчин и 5,25 мм у женщин). У мужчин немного увеличивается ЛСК, а также индексы IR, PI и S/D, отражающие несколько большее, чем

у женщин, периферическое сопротивление сосудов. Данный факт свидетельствует о том, что механизмы развития раннего гипертонического ремоделирования общих сонных артерий при повышенном АД не отличаются у мужчин и женщин. Однако у мужчин преобладают увеличение тонуса, утолще-

ние сосудистой стенки и увеличение ТКИМ.

Для выяснения возможного влияния возраста на гипертоническое ремоделирование сосудов у мужчин и женщин мы изучили состояние общих сонных артерий в возрастной группе 20–40 лет (табл. 5).

Таблица 5

Показатели общих сонных артерий у мужчин и женщин в возрасте от 20 до 40 лет с повышенным артериальным давлением

Показатель	Исследуемые		Женщины	
	М	±SD	М	±SD
Диаметр, мм	6,13	0,19	6,11	0,18
ТКИМ, мм	0,88	0,06	0,86	0,07
Vmed, см/с	42,73	6,42	42,92	7,54
Vmax, см/с	85,02	7,29	85,79	8,45
Vmin, см/с	23,25	5,32	23,55	7,94
IR	0,74	0,04	0,74	0,05
IP	1,45	0,17	1,45	0,19
Vvol med, мл/мин	265,18	31,2	272,58	32,43
S/D	3,65	0,52	3,64	0,56

Как видно из таблицы, в молодом возрасте у мужчин и женщин при повышенном АД существенных отличий в состоянии общих сонных артерий не выявлено.

Данные состояния общих сонных артерий у мужчин и женщин в возрасте от 41 года до 60 лет представлены в табл. 6.

Таблица 6

Показатели общих сонных артерий у мужчин и женщин в возрасте 41–60 лет

Показатель	Исследуемые		Женщины	
	М	±SD	М	±SD
Диаметр, мм	6,12	0,19	6,11	0,18
ТКИМ	0,90	0,07	0,89	0,06
Vmed, см/с	41,56	5,41	41,60	6,25
Vmax, см/с	84,25	6,59	84,82	7,63
Vmin, см/с	21,38	4,32	22,44	5,54
IR	0,76	0,06	0,75	0,05
IP	1,51	0,28	1,50	0,31
Vvol med, мл/мин	258,69	26,4	263,35	28,6
S/D	3,94	0,41	3,78	0,49

Данные, представленные в таблице, свидетельствуют о том, что в старшей возрастной группе также не имеется достоверных отличий в состоянии ОСА и ЛСК у мужчин и женщин.

Заключение. Таким образом, при высоком нормальном АД, АГ 1 стадии, 1–2 степени с минимальным риском гипертоническое ремоделирование общей сонной артерии,

представляющей 1-й уровень кровоснабжения мозга и глаза, заключается в увеличении диаметра и толщины комплекса интима-медиа, уменьшении линейной и объемной скорости кровотока на фоне увеличения IR и IP. Полученные данные свидетельствуют о том, что уже при высоком нормальном АД происходит увеличение диаметра общей сонной артерии, ее толщины, уменьшение эластичности ее стенок на фоне уменьшения объемной скорости кровотока и увеличения периферического сопротивления току крови. Существенных отличий в состоянии ОСА у мужчин и женщин, а также в зависимости от возраста не выявлено. С увеличением степени и длительности повышения АД изменения нарастают. Результатом данного процесса является нарушение условий питания мозговых структур и органа зрения.

Следовательно, для предупреждения развития гипертонического ремоделирования сонных артерий и профилактики нарушения мозгового кровообращения возможно проведение регулярной антигипертензивной терапии уже при высоком нормальном артериальном давлении независимо от пола и возраста.

1. Мамедов М. Н. Артериальная гипертония в клинической практике врача: современная стратегия диагностики и лечения. Качество жизни

/ М. Н. Мамедов, Р. Г. Оганов // Медицина. – 2005. – № 3 (10). – С. 10–17.

2. Белоусов Ю. Б. Поражение органов-мишеней при артериальной гипертонии / Ю. Б. Белоусов // Тер. архив. – 1997. – Т. 69. – С. 12–15.

3. Маколкин В. И. Гипертоническая болезнь / В. И. Маколкин, В. И. Подзолков. – М.: Русск. врач, 2000. – 96 с.

4. Ольбинская Л. И. Артериальные гипертензии / Л. И. Ольбинская. – М.: Медицина, 1998. – 305 с.

5. Шляхто Е. В. Классификация артериальной гипертензии: от болезни Брайта до сердечно-сосудистого континуума / Е. В. Шляхто, А. О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2004. – Т. 10, № 2.

6. Гулевская Т. С. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертонии / Т. С. Гулевская, В. А. Моргунов. – М.: Медицина, 2009. – 296 с.

7. Нанчикеева М. Л. Значение ультразвуковой диагностики для оценки поражения органов-мишеней и определения тактики ведения пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией / М. Л. Нанчикеева // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2008. – № 3. – С. 74–83.

8. Шумилина М. В. Комплексная ультразвуковая диагностика патологии периферических сосудов: учебно-методическое руководство / М. В. Шумилина. – 2-е изд., доп. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2012. – 384 с.

9. Никитин Ю. М. Алгоритм ультразвуковой диагностики поражений функционально-морфологических уровней кровоснабжения головного мозга в неврологической практике / Ю. М. Никитин // Журн. неврол. и псих. им. С.С. Корсакова. Инсульт (прил.). – 2007. – Вып. 20. – С. 46–49.

AGE-RELATED ASPECTS of ULTRASONIC HYPERTENSIVE REMODELING of COMMON CAROTID ARTERIES IN PATIENTS

with ARTERIAL HYPERTENSION of the 1ST STAGE, of 1-2 DEGREES, WITHOUT SUBCLINICAL LESIONS of TARGET ORGANS

A.Y. Vozzhennikov, T.A. Midlenko

Ulyanovsk State University

It was done the analysis of Doppler age-related aspects of hypertensive remodeling of common carotid arteries. As a result of study in patients with high blood pressure it is revealed an increase in the diameter of the common carotid artery, a significant increase in the thickness of the intima - media complex, a reduction of the maximum, minimum and average volume velocity of blood flow, and a significant increase in IR, IP, S/D, indicating the increase in the density of vascular walls and the increase in peripheral resistance to blood flow. Significant difference between a condition of the common carotid artery, depending on age, for men and women is not revealed. With the increase of the degree of arterial hypertension increased the revealed changes, which had a great importance in patients with arterial hypertension of the 2nd degree. As a result there are conditions for violation of the power of brain structures.

Keywords: arterial hypertension, dopplerography, common carotid arteries.

УДК 616.12-008.331.1

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С КОНТРОЛИРУЕМОЙ И НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В.И. Рузов¹, Н.В. Олезов¹, Д.Ю. Скворцов², М.В. Крестьянинов²

¹Ульяновский государственный университет,

²Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн

Изучение генетических маркеров ренин-ангиотензиновой системы и синтазы оксида азота у пациентов с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией выявило ассоциацию D-аллеля ACE, C-аллеля AT2R1 и 4B-аллеля с нарушениями ритма сердца, которые чаще встречаются у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией.

Ключевые слова: полиморфизм генов, ренин-ангиотензиновая система, синтаза оксида азота, неконтролируемая артериальная гипертензия.

Введение. На сегодняшний день изучение патофизиологических механизмов формирования артериальной гипертензии (АГ), экспериментальные и клинические исследования показали, что на развитие и течение данной патологии влияют как факторы внешней среды, так и генетически предопределенные нарушения механизмов регуляции артериального давления [1, 4].

В настоящее время показано наличие ассоциаций полиморфизма различных генов с повышенным уровнем АД [8]. С целью выяснения генетических механизмов электрофизиологических нарушений миокарда при АГ изучались различные гены, кодирующие функцию основных физиологических систем, участвующих в регуляции АД, однако до сих пор количество исследований, рассматривающих неконтролируемую, истинно резистентную гипертензию с точки зрения генетики, незначительно [10, 14]. Известно, что пациенты с резистентной гипертензией, по сравнению с лицами, имеющими контролируемое АД, относятся к группе высокого риска развития поражения органов-мишеней: возникновения гипертрофии левого желудочка, утолщения интимы-медиа сонной артерии, образования атеросклеротических бляшек сонной артерии, выраженного поражения сетчатки и альбуминурии.

Согласно данным различных исследований, риск резистентной гипертензии частично может быть детерминирован на генетическом уровне [2, 9, 11, 15]. Однако следует иметь в виду, что АГ является многофакторным заболеванием, в развитии которого принимают участие как генетические, так и другие факторы [8].

Большие успехи геномной медицины находят все более широкое применение в изучении проблем генетики сердечно-сосудистой патологии. С целью определения механизмов генетической предрасположенности к АГ изучались многочисленные гены-кандидаты, кодирующие функцию основных физиологических систем, участвующих в регуляции АД. В настоящее время широко обсуждается роль генов-кандидатов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), а также гена эндотелиальной NO-синтазы в патогенезе развития структурно-функциональных изменений сердца и сосудов при различной кардиоваскулярной патологии [2, 3, 5, 6]. Однако эти данные крайне противоречивы [7, 12, 13, 16].

Одними из ведущих генов-кандидатов АГ являются ген ангиотензинпревращающего фермента (ACE), который расположен на 17-й хромосоме (17q23), ген рецептора ангиотензина II (AT2R1), расположенный на 3-й хромосоме в локусе 3q21-3q25, и ген эн-

дотелиальной NO-синтетазы (eNOS), локализованный в хромосоме 7q36. В ходе настоящего исследования проведен анализ распространенности полиморфизма генов ACE (полиморфизм I/D), ангиотензина-II-рецепторов I типа (полиморфизм A/C) и гена эндотелиальной NO-синтетазы (полиморфизм 4a/b) у пациентов с контролируемым и неконтролируемым течением АГ и их влияния на параметры электрофизиологического ремоделирования сердца.

Цель исследования. Провести сравнительную оценку нарушений ритма сердца у пациентов с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией.

Материалы и методы. Проведено одномоментное (поперечное) открытое исследование у пациентов с неконтролируемой (n=75) и контролируемой (n=50) артериальной гипертензией. Контрольную группу составили практически здоровые лица (n=50). В исследование включали пациентов с отсутствием достижения целевого уровня АД при применении не менее 3-х препаратов в течение 6 и более нед. и пациентов со стойким достижением целевых значений АД в течение не менее 3 мес. на фоне регулярной комбинированной антигипертензивной терапии в возрасте 40–75 лет.

В исследование не включали пациентов с наличием стенокардии III–IV ФК, постинфарктным кардиосклерозом, фибрилляцией предсердий и пациентов, получающих постоянную антиаритмическую терапию (за исключением β -адреноблокаторов).

Группы были сопоставимы по половозрастному составу, индексу массы тела, средней продолжительности заболевания.

Всем пациентам проводились: электрокардиография, эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления, электрокардиография высокого разрешения, суточное мониторирование ЭКГ (СМ-ЭКГ).

Для проведения генотипирования проводилось взятие венозной крови в пробирки типа вакутейнер с 0,5 М ЭДТА. Кровь замораживалась при температуре от -25 до -30 °С и хранилась до проведения исследования. Исследование генотипов проводилось в лаборатории Башкирского государственного уни-

верситета. Определялись генотипы генов ангиотензинпревращающего фермента, гена сосудистого рецептора ангиотензина II и гена эндотелиальной NO-синтетазы. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции с анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов ДНК.

В группе контролируемой АГ диуретическую терапию получали 64 % пациентов (тиазидные диуретики или индапамид). Частота назначений бета-адреноблокаторов в сравниваемых группах больных АГ существенно не различалась и составила 38 % в группе контролируемой АГ и 43 % в группе с неконтролируемой АГ. При необходимости в схему лечения включались антагонисты кальциевых каналов дигидропиридинового ряда и препараты центрального действия.

Следует отметить, что в группе неконтролируемой АГ все пациенты получали трехкомпонентную комбинированную терапию. В группе больных контролируемой АГ таких пациентов было 34 (68 %), а получавших двухкомпонентную терапию – 16 (32 %).

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программного пакета Statistica 6.0. Графическая обработка материалов выполнена с помощью пакета прикладных программ Excel 97. Для непрерывных величин рассчитывали среднее (M) и стандартные отклонения (SD). Достоверность различий количественных признаков оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента (для параметрического распределения) и U-критерия Манна–Уитни (для непараметрического распределения). При сравнении качественных признаков использовался критерий χ^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p=0,05$.

Результаты и обсуждение. Распределение нарушений ритма сердца по данным СМ-ЭКГ у больных с контролируемым и неконтролируемым течением АГ в зависимости от типа полиморфизма генов ACE показало следующие особенности (табл. 1). В группе больных с контролируемой АГ и DD-типом полиморфизма гена ACE по сравнению с II-типом выявлено некоторое преобладание суправентрикулярных и желудочковых нарушений ритма сердца ($p=0,11$). Следует от-

метить, что в группе с неконтролируемой АГ наджелудочковые нарушения ритма достоверно чаще регистрировались у пациентов с гомозиготным DD по сравнению с II-типом полиморфизма ($\chi^2=3,6$; $p=0,048$). Пароксизмальные наджелудочковые аритмии в виде фибрилляций предсердий и наджелудочковой

тахикардии встречались в 37 и 8,3 % случаев соответственно у пациентов с DD-генотипом. Достоверных различий по желудочковым нарушениям ритма найдено не было. Генотип ID ассоциировался с частой наджелудочковой экстрасистолией у пациентов с неконтролируемой АГ ($\chi^2=3,78$; $p=0,05$).

Таблица 1

Распределение нарушений ритма сердца по данным СМ-ЭКГ у больных с контролируемым и неконтролируемым течением АГ в зависимости от типа полиморфизма генов ACE

Тип аритмии	Генотипы ACE (n=125)					
	Контролируемая АГ (n=50)			Неконтролируемая АГ (n=75)		
	Тип II (n=17)	Тип ID (n=23)	Тип DD (n=10)	Тип II (n=12)	Тип ID (n=36)	Тип DD (n=27)
НЖНР	10 (58,8 %)	17 (73,9 %)	7 (70 %)	8 (66,7 %)	29 (80,5 %)	25 (92 %)*
Частая НЖЭ	2 (11,8 %)	3 (13 %)	4 (40 %)	4 (33,3 %)	13 (36 %)**	11 (40,7 %)
ЖНР	8 (47 %)	12 (52,2 %)	6 (60 %)	7 (58,3 %)	25 (69,4 %)	21 (77,8 %)
Частая ЖЭ	1 (5,8 %)	2 (10,2 %)	3 (30 %)	2 (16,6 %)	7 (19,4 %)	6 (22,2 %)
ПФП+НЖТ	1	2 (10,2 %)	1	1 (8,3 %)	6 (16,7 %)	10 (37 %)*

Примечания: 1. НЖНР – наджелудочковые нарушения ритма; НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия; ПФП – пароксизмальная фибрилляция предсердий; ЖНР – желудочковые нарушения ритма; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия.

2. * – статистически значимые различия в сравнении с II-типом генотипа в соответствующих сравниваемых группах больных; ** – межгрупповое различие с соответствующим генотипом.

При анализе распределений аритмий в группах больных контролируемой и неконтролируемой гипертензией с учетом полиморфизма гена AT2R1 (табл. 2) также не было выявлено достоверных различий. В группе пациентов с неконтролируемой гипертензией, имеющих CC-полиморфизм гена AT2R1, час-

тые желудочковые экстрасистолы отмечались чаще по сравнению с лицами, имевшими гомозиготный AA-тип полиморфизма (53,3 и 22,2 % соответственно; $p=0,026$). Следует отметить более частую регистрацию пароксизмов ФП и НЖТ у лиц с CC-полиморфизмом (40 и 11,1 % соответственно; $p < 0,05$).

Таблица 2

Распределение нарушений ритма сердца по данным СМ-ЭКГ у больных с контролируемым и неконтролируемым течением АГ в зависимости от типа полиморфизма генов AT2R1

Тип аритмии	Контролируемая АГ (n=50)			Неконтролируемая АГ (n=75)		
	Тип AA (n=32)	Тип AC (n=14)	Тип CC (n=4)	Тип AA (n=36)	Тип AC (n=24)	Тип CC (n=15)
НЖНР	18 (56,2 %)	12 (86,4 %)	3 (75 %)	28 (77,7 %)	21 (87,5 %)	13 (86,7 %)
Частая НЖЭ	4 (12,5 %)	4 (28,6 %)	1 (25 %)	10 (27,8 %)	11 (45,8 %)	7 (46,7 %)
ЖНР	14 (43,7 %)	9 (64,3 %)	3 (75 %)	23 (63,8 %)	18 (75 %)	12 (80 %)
Частая ЖЭ	3 (9,4 %)	2 (14,3 %)	1 (25 %)	8 (22,2 %)	10 (42 %)	8 (53,3 %)*
ПФП+НЖТ	3 (9,4 %)	1	1	4 (11,1 %)	7 (29,6 %)	6 (40 %)*

Примечание. * – статистически значимые различия в сравнении с AA-типом полиморфизма.

Наличие 4b/4b-типа полиморфизма гена eNOS у пациентов с неконтролируемой АГ (табл. 3) сопровождалось тенденцией к достоверному увеличению частоты регистрации пароксизмальных форм наджелудочковых нарушений ритма сердца в сравнении с 4a/4a-типом и большей частотой регистрации частой НЖЭ. Следует отметить, что у пациентов с неконтролируемой гипертензией, имевших гомозиготный 4b/4b-тип полиморфизма, от-

мечалось преобладание регистрации практически всех форм аритмий в сравнении с гомозиготами по 4a-аллелю, которые не имели статистически значимых различий. Обращает на себя внимание, что наличие 4b-аллеля в генотипах 4a/4b и 4b/4b было ассоциировано с частой желудочковой экстрасистолией у пациентов с неконтролируемым течением АГ ($\chi^2=4,21$; $p=0,04$ и $\chi^2=7,47$; $p=0,006$ соответственно).

Таблица 3

Распределение нарушений ритма сердца по данным СМ-ЭКГ у больных с контролируемым и неконтролируемым течением АГ в зависимости от типа полиморфизма генов eNOS

Тип аритмии	Контролируемая АГ (n=50)			Неконтролируемая АГ (n=75)		
	Тип 4a/4a (n=7)	Тип 4a/4b (n=22)	Тип 4b/4b (n=21)	Тип 4a/4a (n=7)	Тип 4a/4b (n=19)	Тип 4b/4b (n=49)
НЖНР	4 (57,1 %)	13 (59 %)	17 (81 %)	5 (71,4 %)	16 (84,2 %)	41 (83,7 %)
Частая НЖЭ	1 (14,3 %)	3 (13,6 %)	5 (23,8 %)	2 (28,6 %)	6 (31,6 %)	20 (40,8 %)
ЖНР	2 (28,6 %)	11 (50 %)	13 (62 %)	4 (57,1 %)	13 (68,4 %)	36 (73,5 %)
Частая ЖЭ	-	3 (13,6 %)	3 (14,3 %)	2 (28,6 %)	8 (42,1 %)*	24 (32,6 %)*
ПФП+НЖТ	-	2 (9 %)	3 (14,3 %)	1 (14,3 %)	3 (15,8 %)	13 (26, %)

Примечание. * – межгрупповое различие с соответствующим генотипом.

В ходе исследования также показано, что в группе больных контролируемой АГ ряд электрофизиологических параметров сердца был статистически значимо хуже в сравнении с показателями здоровых лиц. Так, в группе больных с целевыми значениями АД показатели дисперсий волны Р и интервалов QT и JT были статистически значимо выше, что говорит о сохранении повышенной гетерогенности электрических процессов в сердце у пациентов с АГ даже при стойком достижении целевых значений АД на фоне антигипертензивной терапии. Полученные результаты подтверждают значимость постоянной гипертензионной нагрузки как основного гемодинамического фактора изменения электрофизиологических свойств сердца.

Анализ показателей относительного риска и отношения шансов возникновения аритмий у пациентов с АГ выявил ассоциацию отсутствия целевого контроля АД с нарушениями ритма сердца в виде частых форм суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол.

Возможными механизмами изменений электрических свойств миокарда у больных контролируемой и неконтролируемой АГ в зависимости от характера полиморфизма генов RAS являются модулирующие влияния последних на функциональную активность тканевой ренин-ангиотензиновой системы, играющей важную роль в процессах ремоделирования сердца. Это обусловлено тем, что тканевая RAS является системой исключительно длительного регулирования, обеспечивающей медленное (тоническое) модулирующее влияние на ауто- и паракринные взаимодействия в миокарде. Различная экспрессия генов ACE и AT2R1 способствует как увеличению концентрации элементов эффекторного звена RAS (АПФ, ангиотензин II), так и увеличению субстратов для их взаимодействия с миокардом (увеличение числа рецепторов 1 типа к ангиотензину). Все это способствует гиперактивации тканевой RAS. Повышенная стимуляция рецепторов к АП 1 типа способствует локальному высвобождению катехоламинов из симпатических

терминалей, что может лежать в основе аритмогенеза. Кроме того, через активацию рецепторов к ангиотензину I типа также реализуются механизмы гипертрофии, апоптоза кардиомиоцитов, а также фиброза миокарда и оксидативного стресса, что также способствует усугублению электрической неомогенности сердца.

Заключение. Таким образом, полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы ассоциирован с различным течением АГ. При этом D-аллель гена ACE, C-аллель гена AT2R1, 4b-аллель гена синтазы оксида азота ассоциированы с неконтролируемой АГ. Наличие DD-полиморфизма гена ACE, CC-полиморфизма гена AT2R1 ассоциировано с нарушениями ритма сердца, которые чаще встречаются у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией.

1. *Бойцов С. А.* Молекулярная организация генов ангиотензинпревращающего фермента и рецепторов 1-го типа ангиотензина II и состояние регионарной гемодинамики при артериальной гипертензии 1-й степени у молодых мужчин / С. А. Бойцов, Р. М. Линчак // Кардиология. – 2003. – № 43 (5). – С. 37–41.

2. Влияние генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и гена NO-синтазы на развитие артериальной гипертензии / Г. А. Савиная [и др.] // Клиническая медицина. – 2008. – № 8. – С. 12–17.

3. Генетические аспекты гипертрофии миокарда при гипертрофической кардиомиопатии и артериальной гипертензии / М. Д. Смиронова [и др.] // Терапевтический архив. – 2008. – № 1. – С. 77–84.

4. *Мазуров В. И.* Кардиоваскулярные проблемы в ревматологии / В. И. Мазуров, С. В. Столов, В. А. Якушева // Научно-практич. ревматол. – 2006. – № 4. – С. 28–34.

5. *Маколкин В. И.* Внутренние болезни : учебник / В. И. Маколкин, С. И. Овчаренко. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 1999. – 592 с.

6. Особенности клинического течения инфаркта миокарда при полиморфизмах гена эндо-

телиальной NO-синтазы / Л. В. Попова [и др.] // Клиническая медицина. – 2008. – № 4. – С. 32–35.

7. *Терещенко С. Н.* Генетические аспекты хронической сердечной недостаточности / С. Н. Терещенко, Н. А. Джаниани, В. С. Моисеев // Терапевтический архив. – 2000. – № 72 (4). – С. 75–77.

8. *Яблучанский Н. И.* Наследственные факторы риска артериальной гипертензии / Н. И. Яблучанский, Е. Г. Даценко, И. Г. Крайз // Український кардіологічний журн. – 2004. – № 1. – С. 117–121.

9. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism predicts blood pressure response angiotensin II receptor type 1 antagonist treatment in hypertensive patients / L. Kurland [et al.] // J. Hypertension. – 2001. – Vol. 19 (10). – P. 1783–1787.

10. Association between -T786C NOS3 polymorphism and resistant hypertension: a prospective cohort study / I. Cruz-Gonzalez [et al.] // BMC Cardiovasc. Disord. – 2009. – Vol. 9. – P. 35.

11. Common variants of the beta and gamma subunits of the epithelial sodium channel and their relation to the plasma renin and aldosterone levels in essential hypertension / T. Hannila-Handelberg [et al.] // BMC Med. Genet. – 2005. – Vol. 6. – P. 4–9.

12. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system and arterial hypertension in the Italian population: the GENIPER Project / M. Castellano [et al.] // J. Hypertension. – 2003. – Vol. 21 (10). – P. 1853–1860.

13. Prospective evaluation of the effect of an angiotensin I converting enzyme gene polymorphism on the long term risk of major adverse cardiac events after percutaneous coronary intervention / M. Hamon [et al.] // Heart. – 2003. – Vol. 89 (3). – P. 321–325.

14. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research / D. A. Calhoun [et al.] // Hypertension. – 2008. – Vol. 51 (6). – P. 1403–1419.

15. Variants of the CYP11B2 gene predict response to therapy with candesartan / J. R. Ortlepp [et al.] // European J. Pharmacology. – 2002. – Vol. 445 (1–2). – P. 151–152.

16. *Zhu S.* Association of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with carotid atherosclerosis / S. Zhu, Q. H. Meng // Clin. Chem. Lab. Med. – 2006. – Vol. 44 (3). – P. 282–284.

GENETICS PREDICTORS OF ELECTROPHYSIOLOGICAL ABNORMALITIES OF MIOCARDIUM IN PATIENTS WITH CONTROLLED AND UNCONTROLLED HYPERTENSION

V.I. Ruzov¹, N.V. Olezov¹, D.Y. Skvortsov², M.V. Krestjyaninov²

¹Ulyanovsk State University,

²Ulyanovsk Regional War Veterans Hospital

Study of renin-angiotensin system (ACE, AT2R1) gene polymorphism in patients with different control of blood pressure showed the association of electrophysiological abnormalities severity with DD genotype ACE gene and CC genotype AT2R1 gene in patients with controlled and uncontrolled hypertension is associated with AC genotype C allele of the AT1P gene (including different grades arrhythmias).

Keywords: gene polymorphism, uncontrolled hypertension, angiotensin-converting enzyme, angiotensin-1.

УДК 616.92-93

ЛИХОРАДКА НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА В КЛИНИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Л.В. Ильмухина, А.В. Галявин, М.А. Свешникова

Ульяновский государственный университет

В статье приведен ретроспективный анализ 41 истории болезни пациентов, госпитализированных в инфекционный стационар с предварительным диагнозом лихорадка неясного генеза. У 59 % пациентов был установлен диагноз инфекционного заболевания, у 41 % – диагноз инфекционного заболевания исключен.

Ключевые слова: лихорадка, лихорадка неясного генеза, инфекционная лихорадка.

Введение. Термином «лихорадка неясного генеза» (ЛНГ) обозначают нередко встречающиеся в клинической практике ситуации, когда лихорадка является основным или единственным признаком различных заболеваний, диагноз которых остается неясным после проведения обычного (а в ряде случаев и дополнительного) обследования. Спектр нозологий, лежащих в основе ЛНГ, достаточно широк и включает различные заболевания инфекционной природы, злокачественные опухоли, системные васкулиты, а также другие разнообразие по своему происхождению заболевания [1]. У небольшой части больных причина лихорадки остается нерасшифрованной. В основе ЛНГ лежат обычные заболевания с необычным течением. Диагностический поиск при ЛНГ включает выявление дополнительных клинико-лабораторных признаков, определяющих характер целенаправленного обследования с использованием наиболее информативных для данной ситуации диагностических методов [1, 2]. Вопрос о целесообразности назначения лечения, в т.ч. пробного, до расшифровки ЛНГ должен решаться индивидуально в зависимости от конкретной клинической ситуации [4].

Цель исследования. Определить окончательный клинический диагноз больных, поступивших в инфекционное отделение с предварительным диагнозом лихорадка неясного генеза.

Материалы и методы. Нами была проанализирована 41 история болезни пациентов, находившихся на лечении в инфекцион-

ном стационаре ГУЗ «ЦГКБ г. Ульяновска». Соотношение мужского и женского полов в данных историях – 2:1 (65,85 и 34,15 % соответственно). Больных в возрасте 18–39 лет – 48,8 %, в возрасте 40–74 лет – 51,2 %. Статистическая обработка данных проводилась программой Statistica 8.0.

Результаты и обсуждение. В 39,02 % случаев больные с предварительным диагнозом лихорадка неясного генеза направлены на госпитализацию в инфекционное отделение из поликлиники, в 34,15 % – подстанциями скорой медицинской помощи, в 17,07 % – другими стационарами г. Ульяновска, а 9,76 % больных сами обратились в приемное отделение инфекционного корпуса. В среднем пациенты были направлены на лечение через 15,26±7,85 сут от начала заболевания. Средняя продолжительность нахождения больных в отделении составила 13,19±3,05 койко-дня.

На догоспитальном этапе больным были проведены следующие обследования: обзорная рентгенография органов грудной клетки – 12,2 %, ЭКГ – 7,32 %, ЭхоКГ – 2,44 %, рентгенография черепа – 2,44 %, УЗИ брюшной полости – 9,76 %, УЗИ почек – 7,32 %, кровь на стерильность – 2,44 %, кровь на малярию – 2,44 %, реакция Видаля – 2,44 %, консультация эндокринолога – 2,44 %, консультация гинеколога – 2,44 %. Лишь в 21,95 % случаев был исследован общий анализ крови, и в 17,07 % проведено биохимическое исследование крови, в ходе которых были выявлены: анемия – у 7,32 % больных, лейкоцитоз со смещением лейкоформулы влево – у 9,76 %,

в 14,63 % случаев определялось ускорение СОЭ. По данным результатов общего анализа мочи выявлены: микрогематурия (7,32 %), пиурия и лейкоцитурия (4,88 % случаев); глюкозурия, гипостенурия и протеинурия (2,44 %).

Зарегистрированная лихорадка у исследуемых имела следующие тенденции: 37,0–37,5 °С – у 12,19 %; 37,6–38,0 °С – у 9,76 %; 38,1–38,5 °С – у 9,76 %; 38,6–39,0 °С – у 21,95 %; 39,1–39,5 °С – у 7,32 %; 39,6–40,0 °С – у 7,32 %; 40,0–40,5 °С – у 31,71 % больных. Лихорадочный период в общей сложности длился 2 нед. и более, протекал у большей части больных по гектическому типу с изнуряющей симптоматикой: общей слабостью, отсутствием аппетита, ознобом по ночам и потливостью по утрам, ломотой в теле (у 12,2 %), бессонницей у лиц как молодого, так и пожилого возраста. Часть больных с субфебрилитетом долгое время не обращалась за помощью.

При проведении рутинных лабораторных тестов в стационаре выявлены некоторые изменения. В общем анализе крови: СОЭ в среднем у женщин – 34,77±15,70 мм/ч, у мужчин – 18,62±15,70 мм/ч ($p<0,05$). Средний показатель гемоглобина у женщин составил 110,79±19,09 г/л, в то время как у мужчин – 133,21±19,09 г/л ($p<0,05$), причем у женщин анемия носила гипохромный характер (ЦП=0,76). Кроме того, в общем анализе крови у 3 больных с ЛНГ обнаружилась токсическая зернистость лейкоцитов. У одного из этих пациентов на фоне длительной лихорадки (на 70-й день лихорадки и на 28-й день лечения в стационаре) развились стрессовые язвы желудка и кишечника, осложненные перфоративным перитонитом, в связи с чем он был экстренно переведен в хирургическое отделение. У 2 пациентов токсическая зернистость нейтрофилов выявлена при ангиогенном сепсисе. У 5 больных (12,2 %) выявлена тяжелая анемия с микроанизоцитозом, двое из этих больных имели положительный ВИЧ-статус, у одного больного (2,44 %) в крови обнаружались плазматические клетки и впоследствии диагностирована миеломная болезнь, еще у одного больного обнаружен стойкий макроцитоз, что впоследствии при-

вело к установлению диагноза лимфопролиферативного заболевания.

Биохимический анализ крови выявил склонность мужчин, имеющих лихорадочный симптом, к гипергликемии – 6,48±0,93 ммоль/л, в то время как у женщин наблюдался нормальный показатель сахара крови (4,91±0,93 ммоль/л, $p<0,05$). Зафиксировано повышение значений печеночных трансаминаз: АЛТ у мужчин – 49,39±27,35 U/l, АСТ – 48,04±24,07 U/l ($p<0,05$), в то время как у женщин – 31,11±27,35 и 35,83±24,07 U/l ($p<0,05$) соответственно. Уровень креатинина в крови у мужчин выше, чем у женщин (154,45±13,42 и 81,28±13,42 мкмоль/л ($p<0,05$) соответственно), что связано с установленной впоследствии у данных пациентов-мужчин геморрагической лихорадкой с почечным синдромом.

В общем анализе мочи у пациентов с лихорадкой неясного генеза выявлены следующие изменения: у 32 % больных – лейкоцитурия, у 10,7 % – микрогематурия, у 9,3 % – макрогематурия; у 14,7 % – протеинурия (в основном это пациенты с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, лишь у двоих больных определялся белок в связи с обострением хронического пиелонефрита); у 9,3 % – бактериурия и оксалатурия; у 2,7 % – глюкозурия и фосфатурия. Массивная протеинурия (пиурия) наблюдалась также у некоторой части больных (9,3 %), имеющих мутную, низкую по плотности мочу (гипостенурия). Все больные, в моче которых отмечалась лейкоцитурия и протеинурия, жаловались на боли в поясничной области, уменьшение суточного диуреза. Больные же с гематурией определенной симптоматики не имели, за исключением лихорадки и слабости. Однако у одной больной были боли по ходу мочеточников, частое мочеиспускание, моча приобретала малиновый оттенок. Пациентке впоследствии был выставлен диагноз солевой диатез.

С целью доказательства (или исключения) инфекционной природы заболевания при проведении дополнительных бактериологических и серологических методов исследования у 6 больных выделены микроорганизмы из крови: *Enterococcus faecalis*;

Staphylococcus haemolyticus, *Staphylococcus aureus* et *pyogenus*. Обнаружены сывороточные антитела к *Chlamidia psitacci* – у 1 больного, а *Chlamidia trachomatis* et *pneumonia* – у 2 больных с ЛНГ. Кроме того, у одного больного высеяна *Klebsiella pneumoniae* из полости абсцесса печени, у 1 больного обнаружен *Staphylococcus epidermidis* в моче, а также у 2 больных найдены антигены ЦМВ в слюне.

С целью установления окончательного клинического диагноза и проведения дифференциальной диагностики в инфекционном стационаре были использованы различные методы лабораторной и инструментальной диагностики: рентгенография органов грудной клетки – 100 %, ЭКГ – 31,72 %, ЭхоКГ – 12,2 %, рентгенография черепа – 14,64 %, УЗИ брюшной полости – 46,36 %, УЗИ почек – 43,92 %, кровь на стерильность – 51,24 %, кровь на малярию – 21,96 %, реакция Видаля – 21,96 %, консультация гинеколога – 4,88 %, анализ ликвора – 9,76 %, мазок из носа на менингококк – 4,88 %, кровь на гемокультуру – 41,48 %, моча на степень бактериурии – 4,88 %, рентгенологическое исследование почек – 2,44 %, УЗИ щитовидной железы – 14,64 %, анализ крови на гормоны щитовидной железы – 9,76 %, плевральная пункция – 4,88 %, реакция Пауля–Буннеля (антитела к инфекционному мононуклеозу) – 7,32 %, анализ мокроты (бактериологический, общий) – 7,32 %, ревматологические пробы – 9,76 %, стерильная пункция – 4,88 %, исследование отделяемого носа и ротоглотки на вирус гриппа А (H1N1) методом ПЦР – 7,32 %, рентгеноскопия желудка – 2,44 %, ФГДС – 4,88 %, КТ брюшной полости – 2,44 %, МРТ брюшной полости – 2,44 %. Исследования внутренних органов указали на поражение следующих систем: нервной – 4,88 % случаев, гепатолиенальной – 14,63 %, дыхательной – 24,38 %, лимфатической – 12,20 %, мочевыделительной – 24,39 %, эндокринной и пищеварительной – 7,39 %.

Чтобы выставить конечный клинический диагноз в стационаре было затрачено: 1 день – в 21,21 % случаев, 2 дня – в 39,39 %, 3 дня – в 24,24 %, 4 дня – в 3,03 %, 5 дней – в 6,06 % и, наконец, 6 дней – также в 6,06 %.

Окончательные результаты исследований, полученные различными методами диагностического поиска и дифференциальной диагностики, позволили установить следующие клинические диагнозы у пациентов, госпитализированных в инфекционный стационар с предварительным диагнозом лихорадка неясного генеза: бактериемия смешанной этиологии – 2,44 % случаев, тепловой удар – 2,44 %, ВИЧ – 4,88 %, менингит – 2,44 %, солевой диатез – 2,44 %, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом – 21,96 %, пневмония – 9,76 %, острое респираторное заболевание – 12,2 %, острая ревматическая лихорадка – 2,44 %, узловой зоб – 7,32 %, пищевая токсикоинфекция – 2,44 %, хронический вирусный гепатит В – 4,88 %, хронический вирусный гепатит С – 4,88 %, функциональные кишечные расстройства – 4,88 %, субфебрилитет неясной этиологии – 2,44 %, лимфогранулематоз – 2,44 %, орнитоз – 4,88 %, рак легкого в сочетании с миеломной болезнью – 2,44 %, абсцесс правой доли печени – 2,44 %.

Таким образом, после обследования в стационарных условиях у 24 (59 %) пациентов, поступивших в инфекционный стационар, установлен диагноз инфекционного заболевания. Подтверждение диагноза инфекционного заболевания у больных неясными лихорадками осуществлялось с помощью комплекса лабораторных исследований, включающих бактериологическое исследование крови, кала, мочи, а также серологических реакций.

Самую большую группу больных, направленных с лихорадкой неясного генеза в инфекционный стационар, составили больные геморрагической лихорадкой с почечным синдромом – 9 чел. Атипичная (в некоторых случаях) клиническая картина данного заболевания вызывает трудности дифференциальной диагностики и постановки клинического диагноза. При этом следует учитывать наличие цикличности заболевания и этапность появления симптомов, опираться на данные эпидемиологического анамнеза. В диагностике помогают лабораторные тесты, выявляющие раннее появление массив-

ной протеинурии, наличие изогипостенурии, цилиндрурии, чего по каким-либо причинам не учитывают врачи первичного звена. Подтверждается диагноз при помощи серологического метода – проведения реакции непрямой флуоресценции.

Вторую, на наш взгляд, большую группу составили больные с установленной в стационаре пневмонией (4 чел.), что указывает на поспешность врача, переоценку им своих знаний, неполно собранный анамнез заболевания, невнимательный осмотр пациента, пренебрежение лабораторными и инструментальными методами исследования, мнением консультантов. По этим же причинам, как мы считаем, на первичном этапе не распознан менингит.

У 6 больных при бактериологическом исследовании крови обнаружена позитивная гемокультура, однако с диагнозом бактериемия смешанной этиологии выписан только один больной, у пяти других пациентов бактериемия расценена как осложнение инфекционных заболеваний.

Несмотря на многочисленные исследования в условиях стационара, как мы считаем, у ряда больных диагноз был «натянут», и это касается постановки диагнозов острое респираторное заболевание (5 чел.) и функциональное кишечное расстройство (2 чел.). В 1 случае причину лихорадки установить не удалось, несмотря на проведенный комплекс клиничко-лабораторных исследований, и больной выписан с диагнозом субфебрилитет неуточненной этиологии.

При верификации диагнозов хронический гепатит В, С, ВИЧ-инфекция (впервые выявленная), орнитоз наибольшее значение имело применение серологических методов диагностики.

У 17 больных (41 %) был установлен диагноз неинфекционного заболевания. Среди них острая ревматическая лихорадка, узловый зоб, лимфогранулематоз, рак легкого в сочетании с миеломной болезнью, абсцесс правой доли печени.

Заключение. Под термином «лихорадка неясного генеза» понимается фебрильная, более 38,3 °С, лихорадка, длящаяся более

3 нед. и не сопровождающаяся никакими специфическими симптомами, при этом этиология лихорадки остается неясной после проведения рутинных исследований. Существует множество этиологических классификаций данного состояния, но суть их сводится к выделению 6 основных групп заболеваний: 1 – хронические инфекции (прежде всего, хронические абсцессы нераспознанной локализации, внелегочный туберкулез, бруцеллез, малярия и т. д.); 2 – паранеопластические реакции организма (гипернефрома и вообще рак любой локализации); 3 – злокачественные лимфобластомы с преимущественным поражением лимфатических узлов брюшной полости (лимфогранулематоз, лимфосаркоматоз); 4 – системные поражения соединительной ткани (прежде всего, узелковый периартериит и сходные с ним васкулиты, некоторые формы ревматоидного артрита); 5 – лихорадка при нейроэндокринных поражениях (гипоталамический синдром); 6 – лихорадка, этиология которой остается невыясненной, несмотря на самое тщательное обследование (на нее приходится 12–15 %) [1–3].

Дифференциальная диагностика больных неясными лихорадками должна проводиться на основании клинической картины заболевания с учетом эпидемиологического анамнеза. При этом важно учитывать высоту, длительность лихорадки, ее сочетание с другими клиническими симптомами. Установление причины лихорадки, связанной с инфекционным заболеванием, должно быть подтверждено бактериологическими, серологическими, молекулярными в сочетании с инструментальными методами исследования.

1. *Инзель Т. Н.* Дифференциальный диагноз. Трудности диагностики и алгоритмы их решения / Т. Н. Инзель. – М.: МИА, 2012. – 616 с.
2. *Казанцев А. П.* Дифференциальная диагностика инфекционных болезней / А. П. Казанцев, В. А. Казанцев. – М.: МИА, 2013. – 496 с.
3. *Комаров Ф. И.* Длительный субфебрилитет / Ф. И. Комаров, А. В. Сучков // Клиническая медицина. – 1998. – № 2. – С. 47–50.
4. *Лобзин Ю. В.* Руководство по инфекционным болезням: в 2 т. / Ю. В. Лобзин. – СПб.: Фолиант, 2011.

THE FEVER OF UNKNOWN GENESIS IS IN CLINIC OF THE INFECTION DISEASES

L.V. Ilmukhina, A.V. Galyavin, M.A. Sveshnikova

Ulyanovsk State University

The retrospective analysis of 41 clinical records of the patients hospitalized in an infectious hospital with the preliminary diagnosis- the fever of unknown genesis is presented in the article. The diagnosis of infectious diseases has been established at 59 per cent of the patients, and the diagnosis of infectious diseases was excluded at 41 per cent of the patients.

Keywords: the fever, the fever of unknown origin, the infectious fever.

ХИРУРГИЯ

УДК 617-089.844, 616.352.5

ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕМОРРОЯ II-III СТЕПЕНИ

В.И. Мидленко, Д.Т. Нгуен, Е.Г. Евтушенко, А.А. Карташев

Ульяновский государственный университет

Путем анализа данных литературы и собственного многолетнего опыта лечения геморроя авторами был разработан алгоритм выбора способа оперативного лечения хронического геморроя II-III степени в зависимости от стадии патологического процесса и анатомических особенностей пациентов. Проведен сравнительный анализ результатов хирургического лечения 154 больных хроническим геморроем II-III степени с использованием традиционного подхода к выбору оперативного лечения (46 больных) и разработанного алгоритма (108 больных).

В контрольной группе всем пациентам производилась традиционная геморроидэктомия по Миллигану-Моргану во 2-й модификации НИИ колопроктологии, а в исследуемой группе выбор способа оперативного лечения осуществлялся в соответствии с разработанным алгоритмом (в зависимости от стадии процесса и анатомических особенностей производилась геморроидэктомия, аппаратная геморроидэктомия по Лонго или дезартеризация в сочетании со склерозированием геморроидальных узлов) и применялось физиотерапевтическое лечение.

Разработанный алгоритм выбора способа оперативного лечения позволил снизить риск возникновения послеоперационных осложнений с 30,4 до 12,0 % и сократить сроки лечения больных с 29,1 до 22,3 сут.

Ключевые слова: геморрой, алгоритм выбора, дезартеризация, операция Лонго.

Введение. Хронический геморрой II-III степени является широко распространенным заболеванием. Среди всех хронических заболеваний заднего прохода, анального канала и промежности он занимает первое место [1, 3, 5, 6].

Хронический геморрой II-III степени, несмотря на доброкачественный и медленно прогрессирующий характер, приносит значительные неудобства больным и снижает качество их жизни [1-3].

Изучению геморроя посвящено множество исследований. Разработаны десятки способов его оперативного лечения, однако все они, несмотря на свою «радикальность», не лишены тех или иных недостатков. Это свидетельствует о многогранности данной проблемы и отсутствии единого мнения по поводу ее решения.

В последние годы в практику хирургов введены новые методы лечения геморроя: проксимальное лигирование геморроидальных артерий и аппаратная геморроидэктомия по Лонго, – место которых в хирургии геморроя еще до конца не определено.

Данное исследование посвящено разработке алгоритма выбора способа хирургического лечения геморроя в зависимости от стадии патологического процесса и анатомических особенностей анального канала и промежности пациентов.

Цель исследования. Улучшение результатов хирургического лечения хронического геморроя II-III степени у больных трудоспособного возраста путем разработки и внедрения алгоритма выбора способа оперативного лечения геморроя в зависимости от стадии заболевания и анатомических особен-

ностей анального канала и промежности у конкретных больных.

Материалы и методы. Путем анализа литературных источников и собственного многолетнего опыта хирургического лечения геморроя авторами был разработан алгоритм

выбора способа оперативного лечения хронического геморроя II–III степени в зависимости от стадии заболевания и анатомических особенностей анального канала и промежности у конкретных больных (табл. 1).

Таблица 1

Алгоритм выбора способа оперативного лечения

Форма заболевания	Способ операции
Хронический геморрой II–III степени с выраженными наружными узлами	Геморроидэктомия по Миллигану–Моргану во второй модификации НИИ колопроктологии
Хронический геморрой II–III степени с выпадением слизистой оболочки	Аппаратная геморроидэктомия по Лонго
Хронический геморрой II–III степени без выпадения слизистой оболочки	Проксимальное лигирование геморроидальных артерий (дезартеризация геморроидальных узлов)

Как видно из данной таблицы, основным критерием определения способа операции была выраженность анатомических изменений у больных. Так, при наличии лишь внутренних геморроидальных узлов, которые не выпадают из анального канала, и без выраженного опущения слизистой оболочки операцией выбора являлась дезартеризация в сочетании со склерозированием геморроидальных узлов. При выраженном выпадении слизистой оболочки прямой кишки в анальный канал – операция Лонго, которая обеспечивает резекцию и последующую фиксацию избытка слизистой оболочки и восстанавливает нормальные анатомические взаимоотношения в анальном канале. В случае же наличия крупных наружных узлов показано проведение традиционной геморроидэктомии по Миллигану–Моргану в модификации НИИ колопроктологии, которая, в отличие от других способов, позволяет устранить как внутренние, так и наружные геморроидальные узлы, а также способствует фиксации слизистой оболочки в анальном канале.

Кроме того, всем пациентам во второй группе проводилась послеоперационная физиотерапия: в течение первых 5 сут – магнитотерапия, затем – лазерное облучение.

В исследование включено 154 больных с диагнозом хронический геморрой, оперированных в период 2008–2011 гг. в хирургиче-

ских отделениях ГУЗ «Ульяновская областная больница № 2» и ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи». Из них мужчин – 80 (52%), женщин – 74 (48%). Возраст пациентов – от 18 до 80 лет, средний возраст – $47,5 \pm 13,8$ года.

Все пациенты в зависимости от подходов к лечению были разделены на 2 группы. В первую группу (ретроспективная часть исследования) вошли 46 больных, оперированных в период 2008–2010 гг., которым выполнялась геморроидэктомия по Миллигану–Моргану во второй модификации НИИ колопроктологии [5] без использования разработанного алгоритма. Во вторую (исследуемую) группу включено 108 больных, оперированных в 2010–2011 гг. с использованием разработанного алгоритма выбора способа оперативного вмешательства в зависимости от стадии заболевания и анатомических особенностей пациента (проспективная часть исследования).

В зависимости от способа оперативного лечения все больные в исследуемой группе были разделены на 3 подгруппы. 45 больным первой подгруппы была произведена геморроидэктомия по Миллигану–Моргану во второй модификации НИИ колопроктологии, 26 больным второй подгруппы – аппаратная геморроидэктомия по Лонго [4], 37 больным

третьей подгруппы – проксимальное лигирование геморроидальных артерий [6, 8].

Все группы были сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям и способам обезболивания.

Ближайшие результаты оценивались во время нахождения больных в стационаре, отдаленные – в сроки не менее 6 мес. после операции.

Статистическая обработка результатов исследования производилась с помощью пакета программ Statistica 6. Применялся t-тест для связанных и несвязанных случаев. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для сравнения групп по качественному бинарному признаку использовали критерий Фишера. Статистическая обработка результатов

исследования осуществлялась в программе Microsoft Excel 2007.

Результаты и обсуждение. Эффективность предложенного алгоритма выбора способа хирургического лечения геморроя II–III степени оценивалась по следующим критериям: наличие ранних послеоперационных осложнений, сроки госпитализации, сроки временной нетрудоспособности, наличие поздних послеоперационных осложнений, частота рецидивов.

Ранние послеоперационные осложнения в обеих группах были представлены рефлексаторной задержкой мочи, кровотечением, некрозом слизистой оболочки, нагноением ран (табл. 2).

Таблица 2

Структура ранних послеоперационных осложнений

Исследуемые группы	Всего осложнений, случаев (%)	Задержка мочи, случаев (%)	Кровотечение, случаев (%)	Некроз слизистой, случаев (%)	Нагноение ран, случаев (%)
Первая группа, n=46	14 (30,4)*	8 (17,4)	4 (8,6)	1 (2,2)	1 (2,2)
Вторая группа, n=108	13 (12,0)*	9 (8,3)	3 (2,8)	1 (0,9)	0 (0,0)
Первая подгруппа (геморроидэктомия), n=45	9 (20,0) ‡	7 (15,6) ‡	1 (2,2)	1 (2,2)	0 (0,0)
Вторая подгруппа (операция Лонго), n=26	3 (11,5)	2 (7,9)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Третья подгруппа (дезартеризация в сочетании со склерозированием геморроидальных узлов), n=37	1 (2,7) ‡	0 (0,0) ‡	1 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)

Примечание. Значимые различия между: * – первой в второй группами, ‡ – первой и третьей подгруппами.

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод о том, что статистически достоверно ($p < 0,05$) ранние послеоперационные осложнения встречались чаще у пациентов первой группы (14 больных, 30,4 %) по сравнению со второй группой (13 больных, 12,0 %).

Следует отметить, что наиболее частым осложнением в обеих группах была рефлексаторная задержка мочи, которая наблюдалась у 8 (17,4 %) больных в первой группе и

9 (8,3 %) больных второй группы. Несколько реже отмечалось возникновение кровотечений: у 4 (8,6 %) больных первой группы и 3 (2,8 %) больных второй группы. Некроз слизистой оболочки наблюдался у 1 (2,2 %) больного первой группы и 1 (0,9 %) больного второй группы. Нагноение раны – только у 1 (2,2 %) больного первой группы.

Среди подгрупп второй группы наилучшие результаты наблюдались в подгруппе

больных, перенесших дезартеризацию в сочетании со склерозированием геморроидальных артерий, несколько худшие – в подгруппе больных, перенесших операцию Лонго. При этом между названными подгруппами разница статистически незначима ($p > 0,05$). В подгруппе больных, перенесших геморроидэктомию,

результаты хуже, однако они значительно лучше, чем в первой группе, что объясняется адекватностью подбора данного способа оперативного лечения состоянию больных.

Средние сроки госпитализации, полного заживления ран и временной нетрудоспособности представлены в табл. 3.

Таблица 3

Результаты лечения

Исследуемые группы	Средние сроки госпитализации, сут	Средние сроки временной нетрудоспособности, сут
Первая группа (геморроидэктомия), n=45	12,6±5,4*†~	29,1±13,1*†~
Вторая группа (всего), n=108	9,8±3,2*	22,3±5,9*
Первая подгруппа (геморроидэктомия), n=45	9,9±6,4†~	24,2±7,2‡•~
Вторая подгруппа (операция Лонго), n=26	10,1±4,5°	19,0±4,8‡°
Третья подгруппа (проксимальное лигирование геморроидальных артерий), n=37	8,1±2,3°	14,8±2,1°•

Примечание. Значимые различия между: * – первой и второй группами; † – первой группой и первой подгруппой второй группы; ‡ – первой и второй подгруппами второй группы; ° – второй и третьей подгруппами второй группы; • – первой и третьей подгруппами второй группы; ~ – первой группой и первой подгруппой второй группы.

Полученные результаты говорят о том, что сроки госпитализации и временной нетрудоспособности минимальны во второй группе и составляют 9,8±3,2 и 22,3±5,9 сут соответственно против 12,6±5,4 и 29,1±13,1 сут в первой группе (различие всех значений статистически достоверно, $p < 0,05$).

При рассмотрении отдаленных результатов лечения, в срок более 6 мес. с момента операции, следует отметить, что отдаленные осложнения возникли у 1 (2,2 %) пациента первой группы и 2 (1,8 %) пациентов второй группы.

В первой группе и первой подгруппе второй группы наблюдалось по одному больному со стриктурой анального канала, которая в обоих случаях была пролечена консервативно. В третьей подгруппе второй группы возник 1 (0,9 %) рецидив внутреннего геморроя, который успешно был пролечен повторным проведением проксимального лигирования геморроидальных артерий. Летальных исходов не было.

Выводы:

1. Дифференцированный подход к лечению хронического геморроя в зависимости от стадии патологического процесса и анатомических особенностей анального канала у конкретных больных позволяет обеспечить оптимальный выбор способа оперативного лечения.

2. Использование предложенного алгоритма выбора способа оперативного лечения геморроя II–III степени в зависимости от стадии патологического процесса и анатомических особенностей пациентов позволяет значительно снизить риск возникновения послеоперационных осложнений (с 30,4 до 12,0 %) и сократить сроки лечения больных (с 29,1 до 22,3 сут).

3. Среди рассмотренных способов хирургического лечения геморроя наименьшими рисками развития послеоперационных осложнений и сроками реабилитации обладает дезартеризация в сочетании со склерозированием геморроидальных узлов.

4. Использование физиотерапевтического лечения в послеоперационном периоде способствует уменьшению болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде и лучшей реабилитации больных.

1. *Аминев А. М.* Руководство по проктологии / А. М. Аминев. – Куйбышев, 1965. – Т. 1. – 486 с.

2. *Воробьев Г. И.* Геморрой / Г. И. Воробьев, Ю. А. Щелыгин, Л. А. Благодарный. – М. : ООО «Митра-Пресс», 2002. – 192 с.

3. *Основы колопроктологии* / Г. И. Воробьев [и др.] ; под ред. Г. И. Воробьева. – М. : Медицинское информационное агентство, 2001. – 432 с.

4. *Ривкин В. Л.* Руководство по колопроктологии / В. Л. Ривкин, А. С. Бронштейн, С. Н. Файн. – М. : Медпрактика, 2001. – 300 с.

5. *Федоров В. Д.* Клиническая оперативная проктология / В. Д. Федоров, Г. И. Воробьев, В. Л. Ривкин. – М., 1994. – 427 с.

6. Циркулярная слизисто-подслизистая резекция нижеампулярного отдела прямой кишки (степлерная геморроидексия) при лечении больных хроническим геморроем / А. М. Кузьминов [и др.] // Российский журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. 20, № 3. – С. 82–87.

7. Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation: an alternative to hemorrhoidectomy // G. Felice [et al.] // Dis Colon Rectum. – 2005. – № 48 (11). – P. 2090–2093.

8. *Morinaga K.* A novel therapy for internal hemorrhoids: ligation of the hemorrhoidal artery with a newly devised instrument (Moricorn) in conjunction with a Doppler flowmeter / K. Morinaga, K. Hasuda, T. Ikeda / Am J. Gastroenterol. – 1995. – № 90 (4). – P. 610–613.

OPTIMIZING SURGICAL TREATMENT OF CHRONIC II-III DEGREE HEMORRHOIDS

V.I. Midlenko, D.T. Nguyen, E.G. Evtushenko, A.A. Kartashev

Ulyanovsk State University

By the analysis of the literature and their extensive experience in treating hemorrhoids authors have developed an algorithm for selecting the method of surgical treatment of chronic hemorrhoids II-III degree, depending on the stage of the disease process and the patient's anatomy.

A comparative analysis of the results of surgical treatment of 154 patients with chronic hemorrhoids II-III degree, using the traditional approach to the choice of surgical treatment (46 patients) and the developed algorithm (108 patients). In the control group, traditional hemorrhoidectomy Milligan - Morgan hemorrhoidectomy has been performed on all the patients, in the study group surgical method has been chosen according to the developed algorithm. The developed algorithm for selecting the method of surgical treatment to reduce the risk of postoperative complications from 30,4 to 12,0 % and reduce the time of treatment from 20 to 10 days.

Key words: hemorrhoids, hemorrhoidal artery ligation, Longo operation.

УДК 616-089:616-08

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГИОНАРНОЙ ЛИМФОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАРАПРОКТИТОМ

А.Л. Чарышкин, И.Н. Дементьев

Ульяновский государственный университет

Исследовано 190 больных с диагнозом острый парапроктит в период с 2005 по 2012 г. Показано, что применение разработанного способа регионарной лимфотропной терапии у больных острым парапроктитом позволяет в раннем послеоперационном периоде быстрее в среднем на двое суток купировать болевой синдром и на одни сутки – явления эндотоксикоза в сравнении с традиционным лечением.

Ключевые слова: острый парапроктит, регионарная лимфотропная терапия.

Введение. Острый парапроктит – наиболее распространенная патология в структуре проктологических заболеваний, он составляет 20–40 % всех заболеваний прямой кишки [1, 2]. Парапроктит встречается у 5 чел. из 1000 населения (0,5 %) [3, 4]. Наиболее важным фактором, способствующим возникновению сложных форм острого парапроктита, является ослабление местного и гуморального иммунитета [4–6].

В многочисленных работах отмечается большое количество положительных результатов при применении методов и средств клинической лимфологии в различных областях медицины [3, 8]. Наиболее результативным и в то же время простым методом доставки фармакологических препаратов в лимфатическую систему является регионарная лимфотропная терапия, обеспечивающая высокие и длительно сохраняющиеся концентрации лекарственных препаратов в патологическом очаге и регионарных лимфатических узлах [5, 6].

Многие авторы отмечают, что не прямое эндолимфатическое введение антибактериальных препаратов обладает убедительными преимуществами перед внутривенным и внутримышечным способами введения [5].

Цель исследования. Улучшение результатов хирургического лечения больных острым парапроктитом путем применения регионарной лимфотропной терапии.

Материалы и методы. Работа выполнена в соответствии с основными направле-

ниями программы научных исследований ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» на кафедре факультетской хирургии.

Исследование ретроспективное, проспективное, поисковое. Сроки проведения исследования – 2005–2012 гг. В первичном отборе участвовало 249 пациентов. Число вошедших в анализ пациентов – 190.

Распределение больных по характеру патологического процесса следующее: подкожно-подслизистый парапроктит диагностирован у 119 (62,6 %) пациентов, ишиоректальный парапроктит – у 68 (35,8 %), пельвиоректальный парапроктит – у 3 (1,6 %).

Критерии включения пациентов в исследование: возраст 18 лет и старше, пол мужской и женский, наличие острого парапроктита.

Критерии исключения из исследования: возраст младше 18 лет, наличие хронического парапроктита, инфаркта миокарда, острых нарушений мозгового кровообращения.

В работе представлены результаты обследования и лечения 190 больных с диагнозом острый парапроктит, находившихся на стационарном лечении в ГУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска» в период 2005–2012 гг.

Для решения поставленных задач были использованы клинико-лабораторные, бактериологические, иммунологические, рентгенологические, эндоскопические, статистические методы исследования.

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

При исследовании особенностей микрофлоры ран больных с острым парапроктитом осуществлялся забор биологического материала непосредственно во время операции, в послеоперационном периоде и при перевязках.

При контрольном осмотре пациентов, в срок 1, 6 и 12 мес. после операции, результаты лечения оценивались анкетированием [7]. Было предложено 3 варианта ответа: «хорошо», «удовлетворительно», «неудовлетворительно».

Все больные оперированы в первые сутки после поступления в стационар. Под внутривенным наркозом производили вскрытие гнойного очага, удаление некротизированных и нежизнеспособных тканей, очищение от гноя и секвестров, разрушение имеющихся перемычек. Полость промывалась антисептическим раствором (0,05 % водным раствором хлоргексидина), дренировалась.

В зависимости от применяемого в послеоперационном периоде лечения пациенты были разделены на 3 группы. Между группами не было выявлено значимых различий по полу, возрасту, характеру сопутствующей патологии.

В 1-ю группу (сравнения) вошел 131 пациент, который получал базовое лечение. Местное лечение ран производили в соответствии с фазами течения раневого процесса. В фазу воспаления ежедневно выполняли перевязки с антисептиками (хлоргексидин, перекись водорода, йодопирон), мазями на гидрофильной основе (левомиколь). В фазу регенерации накладывали водорастворимые мази, мази на жировой основе, стимулирующие вещества. В фазе эпителизации и рубцевания применяли стимулирующие мази. Больные получали обезболивающие препараты (кеторол), антибактериальную терапию (цефотаксим).

2-ю группу (сравнения) составили 15 пациентов, которым проводилось базовое лечение, аналогичное лечению 1-й группы больных: обезболивающие (кеторол), антибактериальная терапия (цефотаксим), – и дополнительно – раствор дерината 5 мл 1 раз в двое сут 4 раза (вводился подкожно в область плеча).

В 3-ю группу (основную) вошли 44 пациента, которым на фоне базовой терапии по разработанной нами методике (заявка на изобретение № 2013103966) в послеоперационном периоде лекарственные препараты вводились подкожно на границе средней и нижней трети голени. Предварительно вводили 32 ЕД лидазы, разведенной в 2 мл 0,25 % новокаина, спустя 5–10 мин – 1000 мг цефотаксима, разведенного в 5 мл 0,25 % новокаина, 1 раз в сут в течение 5 дней, и раствор дерината – 5 мл 1 раз в двое сут 4 раза.

Все больные давали информированное добровольное согласие на хирургическое вмешательство и проводимое в послеоперационном периоде лечение.

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. Распределение больных острым парапроктитом в исследуемой группе по возрасту и полу представлено в табл. 1.

При анализе табл. 1 можно увидеть, что среди пациентов статистически значимо ($p < 0,05$) преобладают лица мужского пола (80 %). Заболевание чаще встречается у лиц трудоспособного возраста – от 21 до 50 лет (средний возраст больных мужчин в исследуемой группе – $40,2 \pm 8,4$ года, женщин – $37,7 \pm 9,3$ года).

Таблица 1

Возрастно-половая структура исследуемой группы

Возраст, лет	Количество больных			
	Мужчины		Женщины	
	чел.	%	чел.	%
18–20	4	2,1	1	0,5
21–30	22	11,6	8	4,2
31–40	21	11,1	13	6,9
41–50	53	27,9	12	6,3
51–60	39	20,5	3	1,6
61 и старше	13	6,8	1	0,5
Всего	152	80	38	20

Исследование иммунного статуса проведено у 55 пациентов (20 пациентов основной группы, 20 пациентов 1-й группы, 15 пациентов 2-й группы) (табл. 2). Сравнение результатов Т-клеточного звена иммунитета у больных острым парапроктитом до начала лечения с результатами исследования у здоровых лиц

показало, что абсолютное содержание лимфоцитов, Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+) в периферической крови у больных с острым парапроктитом было ниже нормы. Показатель соотношения клеток-хелперов с клетками-супрессорами (CD4+/CD8+) также был ниже, чем у здоровых лиц.

Таблица 2

Результаты исследования Т-клеточного звена иммунитета у больных острым парапроктитом до лечения

Показатели	Границы нормы	Здоровые доноры (n=20)	Первая группа больных (n=20)	Вторая группа больных (n=15)	Третья группа больных (n=20)
Лимфоциты, абс.×10 ⁹ /л	1,6–3,35	1,89±0,03	1,73±0,02*	1,69±0,02*	1,68±0,03*
CD3+, абс.×10 ⁹ /л	0,7–2,25	1,23±0,05	0,96±0,03*	0,95±0,05*	0,94±0,04*
CD4+, абс.×10 ⁹ /л	0,55–1,55	0,87±0,11	0,58±0,03*	0,60±0,04*	0,63±0,02*
CD8+, абс.×10 ⁹ /л	0,25–0,75	0,39±0,04	0,41±0,02*	0,40±0,05*	0,40±0,03*
CD4+/CD8+	1,5–3,0	2,29±0,03	1,46±0,04*	1,49±0,04*	1,52±0,03*

Примечание. * – достоверность различий результатов по сравнению с нормальными показателями (p<0,05).

Содержание в плазме крови иммуноглобулинов классов М и А достоверно не отличалось от данных показателей здоровых лиц (табл. 3).

В гуморальном звене иммунитета выявлены следующие изменения (табл. 3). Содер-

жание CD20+ (В-лимфоцитов) статистически значимо увеличено у больных всех групп по сравнению с контролем; повышен уровень IgG также во всех группах; уровень ЦИК существенно выше, чем у здоровых лиц (p<0,05).

Таблица 3

**Результаты исследования гуморального звена иммунитета
у больных острым парапроктитом до лечения**

Показатели	Границы нормы	Здоровые доноры (n=20)	Первая группа больных (n=20)	Вторая группа больных (n=15)	Третья группа больных (n=20)
CD20+, абс.×10 ⁹ /л	0,15–0,5	0,19 ±0,03	0,29±0,02*	0,28±0,04*	0,31±0,03*
IgA, г/л	1,6–3,0	1,93 ±0,04	1,91±0,05	1,90±0,04	1,92±0,03
IgG, г/л	7,0–20,0	10,87±0,41	15,64±0,37*	15,43±0,31*	15,37±0,28*
IgM, г/л	0,5–2,0	1,11±0,02	1,08±0,07	1,07±0,06	1,09±0,05
ЦИК, усл. ед.	<90	51,27±1,93	110,3±5,13*	113,4±4,01*	114,1±3,28*

Примечание. * – достоверность различий результатов по сравнению с нормальными показателями (p<0,05).

Таким образом, полученные результаты иммунологического обследования показали, что при остром парапроктите нарушаются все звенья иммунной защиты, поэтому целесообразно оптимизировать лечение данного заболевания путем включения иммуномодулятора. Нами был использован деринат, вводимый методом регионарной лимфотропной терапии.

Длительность болевого синдрома в послеоперационном периоде оценивалась по продолжительности потребности больных во введении анальгетических препаратов и составила 6,5±2,1 сут в первой группе, 4,2±1,5 сут во второй группе и 4,1±1,4 сут в третьей группе. Более выраженный клинический эффект прослеживался при применении совместно с базовой терапией дерината.

Нами проведен анализ ЛИИ у исследуемых пациентов. В первой группе больных ЛИИ на вторые сутки составил 7,8±0,3, во второй группе – 6,1±0,1, а в третьей группе – 5,6±0,2, что значительно меньше, чем в группе сопоставления (p<0,05). На пятые сутки ЛИИ в третьей группе был ниже, чем у больных первой и второй групп, а на десятые сутки во всех группах данный показатель был в пределах нормы.

Длительность инфильтрации мягких тканей в первой группе больных составила в среднем 6,2±1,4 сут, во второй – 5,0±1,3 сут, в третьей – 4,3±1,6 сут. Различие сроков является статистически значимым (p<0,05).

Анализ сроков очищения ран от гнойно-некротического отделяемого в исследуемых группах больных показал, что в первой груп-

пе, где в послеоперационном периоде применялись традиционные методы лечения, очищение ран наступало лишь на 7,5±1,4 сут, во второй группе – на 5,0±1,5 сут. Наименьший срок наблюдался у больных третьей группы и составил 4,2±1,8 сут (p<0,05).

Грануляции и краевая эпителизация ран появлялись в первой группе на 9,5±1,3 сут, во второй группе – на 7,6±1,2 сут, а в третьей группе – на 6,1±1,1 сут, что говорит о более выраженном клиническом эффекте в случае использования предложенного способа регионарной лимфотропной терапии (p<0,05).

Таким образом, лучшие результаты лечения наблюдались в третьей группе больных, где исчезновение инфильтрации, очищение раны, появление грануляций и краевая эпителизация отмечались на более ранних сроках, т.е. время заживления ран было наименьшим.

Количество ранних послеоперационных осложнений в группах пациентов распределилось следующим образом: в первой группе – 21 (16 %), во второй – 3 (20 %), в третьей – 4 (9,1 %). Различие показателей статистически значимо (p<0,05).

Структура ранних послеоперационных осложнений представлена в табл. 4. Наиболее частым ранним послеоперационным осложнением было увеличение площади нагноения раны; в третьей группе данного осложнения не наблюдалось. Максимальное число ранних послеоперационных осложнений было отмечено в первой группе, а минимальное – в третьей группе больных.

Таблица 4

**Структура ранних послеоперационных осложнений
у больных острым парапроктитом**

Показатель	Первая группа, ед. (%)	Вторая группа, ед. (%)	Третья группа, ед. (%)
Частота осложнений (общая)	21 (16)	3 (20)*	4 (9,1)*
Увеличение площади нагноения	10 (7,6)	1 (6,6)	-
Кровотечение	7 (5,3)	2 (13,3)	2 (4,5)
Задержка мочеиспускания	4 (3)	-	2 (4,5)

Примечание. * – достоверность различий результатов по сравнению с первой группой ($p < 0,05$).

Исследование количества микробных тел (табл. 5) во время операции показало, что их содержание было выше критического уровня. Количественный характер микрофлоры раневого содержимого, взятого из раны после оперативного пособия, имел статистически

значимые различия в группах больных ($p < 0,05$). При этом у пациентов третьей группы количество микробных тел снижалось и становилось ниже критического уровня уже в первые сутки, а в первой и во второй группах – на третьи сутки.

Таблица 5

**Количественный характер микрофлоры у больных острым парапроктитом
во время операции и в послеоперационном периоде**

№ группы	Во время операции	В послеоперационный период		
		1 сут	3 сут	5 сут
1 группа	$(10,3 \pm 1,4) \times 10^7$	$(5,4 \pm 1,4) \times 10^5$	$(2,4 \pm 1,2) \times 10^3$	$(1,7 \pm 0,4) \times 10^2$
2 группа	$(10,9 \pm 1,3) \times 10^7$	$(4,7 \pm 0,8) \times 10^5*$	$(1,9 \pm 0,6) \times 10^2*$	$(0,9 \pm 0,3) \times 10^1$
3 группа	$(11,2 \pm 1,1) \times 10^7$	$(4,1 \pm 0,6) \times 10^4*$	$(1,6 \pm 0,3) \times 10^2*$	$(0,4 \pm 0,2) \times 10^1$

Примечание. * – достоверность различий результатов по сравнению с первой группой ($p < 0,05$).

Средний срок госпитализации больных первой группы составил $9,2 \pm 6,0$ сут, второй группы – $8,1 \pm 2,7$ сут, третьей – $6,3 \pm 3,2$ сут, что в среднем на 3 сут меньше, чем в первой группе ($p < 0,05$).

Иммунологическое исследование до и после лечения проведено у 20 больных первой группы.

После традиционного лечения (табл. 6) у больных первой группы мы наблюдали

снижение количества лимфоцитов, CD3+ (Т-лимфоцитов), CD4+ (Т-хелперов), а также индекса нагрузки.

В гуморальном звене иммунитета (табл. 7) у больных первой группы после лечения происходило снижение уровня CD20+ (В-лимфоцитов) и увеличение уровня IgG. Уровень ЦИК значительно снизился, хотя и оставался несколько выше, чем у здоровых лиц.

Таблица 6

**Результаты исследования Т-клеточного звена иммунитета
у больных острым парапроктитом первой группы после лечения**

Показатели	Границы нормы	Здоровые доноры	1 группа больных до лечения	1 группа больных после лечения
Лимфоциты, абс.×10 ⁹ /л	1,6–3,35	1,89±0,03	1,73±0,02	1,64±0,03*
CD3+, абс.×10 ⁹ /л	0,7–2,25	1,23±0,05	0,96±0,03	0,89±0,04*
CD4+, абс.×10 ⁹ /л	0,55–1,55	0,87±0,11	0,58±0,03	0,53±0,02*
CD8+, абс.×10 ⁹ /л	0,25–0,75	0,39±0,04	0,41±0,02	0,42±0,03
CD4+/CD8+	1,5–3,0	2,29±0,03	1,46±0,04	1,32±0,03*

Примечание. * – достоверность различий результатов по сравнению с показателями до начала лечения (p<0,05).

Таблица 7

**Результаты исследования гуморального звена иммунитета
у больных острым парапроктитом первой группы после лечения**

Показатели	Границы нормы	Здоровые доноры	1 группа больных до лечения	1 группа больных после лечения
CD20+, абс.×10 ⁹ /л	0,15–0,50	0,19 ±0,03	0,29±0,02	0,26±0,03*
IgA, г/л	1,6–3,0	1,93 ±0,04	1,91±0,05	1,89±0,03
IgG, г/л	7,0–20,0	10,87±0,41	15,64±0,37	16,17±0,18*
IgM, г/л	0,5–2,0	1,11±0,02	1,08±0,07	1,10±0,05
ЦИК, усл. ед.	<90	51,27±1,93	110,3±5,13	91,3±2,19*

Примечание. * – достоверность различий результатов по сравнению с показателями до начала лечения (p<0,05).

У больных второй группы (табл. 8) достоверно увеличилось количество лимфоцитов, CD3+ (Т-лимфоцитов), CD4+ (Т-хелперов). Снижение индекса нагрузки свидетель-

ствует о возвращении к норме соотношений субпопуляций Т-лимфоцитов (Т-хелперов и Т-супрессоров).

Таблица 8

**Результаты исследования Т-клеточного звена иммунитета
у больных острым парапроктитом второй группы после лечения**

Показатели	Границы нормы	Здоровые доноры	2 группа больных до лечения (n=15)	2 группа больных после лечения (n=15)
Лимфоциты, абс.×10 ⁹ /л	1,60–3,35	1,89±0,03	1,69±0,02	1,71±0,03*
CD3+, абс.×10 ⁹ /л	0,70–2,25	1,23±0,05	0,95±0,05	1,01±0,06*
CD4+, абс.×10 ⁹ /л	0,55–1,55	0,87±0,11	0,60±0,04	0,64±0,04*
CD8+, абс.×10 ⁹ /л	0,25–0,75	0,39±0,04	0,40±0,05	0,41±0,05
CD4+/CD8+	1,5–3,0	2,29±0,03	1,49±0,04	1,59±0,03*

Примечание. * – достоверность различий результатов по сравнению с показателями до начала лечения (p<0,05).

В гуморальном звене иммунитета (табл. 9) у больных второй группы после лечения не происходило снижения количества CD20+

(B-лимфоцитов), однако понизился уровень IgG и уровень ЦИК, последний стал соответствовать норме.

Таблица 9

Результаты исследования гуморального звена иммунитета у больных острым парапроктитом второй группы после лечения

Показатели	Границы нормы	Здоровые доноры	2 группа больных до лечения	2 группа больных после лечения
CD20+, абс.×10 ⁹ /л	0,15–0,50	0,19 ±0,03	0,28±0,04	0,28±0,02
IgA, г/л	1,6–3,0	1,93 ±0,04	1,90±0,04	1,91±0,03
IgG, г/л	7,0–20,0	10,87±0,41	15,43±0,31	14,34±0,28*
IgM, г/л	0,5–2,0	1,11±0,02	1,07±0,06	1,07±0,04
ЦИК, усл. ед.	<90	51,27±1,93	113,4±4,01	84,5±2,31*

Примечание. * – достоверность различий результатов по сравнению с показателями до начала лечения (p<0,05).

У больных третьей группы (табл. 10) достоверно увеличивалось количество лимфоцитов, CD3+ (Т-лимфоцитов), CD4+ (Т-хелперов). Происходила нормализация индекса

нагрузки, что свидетельствует о нормализации соотношений субпопуляций Т-лимфоцитов (Т-хелперов и Т-супрессоров).

Таблица 10

Результаты исследования Т-клеточного звена иммунитета у больных острым парапроктитом третьей группы после лечения

Показатели	Границы нормы	Здоровые доноры	3 группа больных до лечения	3 группа больных после лечения
Лимфоциты, абс.×10 ⁹ /л	1,60–3,35	1,89±0,03	1,68±0,03	1,79±0,02*
CD3+, абс.×10 ⁹ /л	0,70–2,25	1,23±0,05	0,94±0,04	1,06±0,05*
CD4+, абс.×10 ⁹ /л	0,55–1,55	0,87±0,11	0,63±0,02	0,67±0,02*
CD8+, абс.×10 ⁹ /л	0,25–0,75	0,39±0,04	0,40±0,03	0,41±0,05
CD4+/CD8+	1,5–3,0	2,29±0,03	1,52±0,03	1,63±0,02*

Примечание. * – достоверность различий результатов по сравнению с показателями до начала лечения (p<0,05).

В гуморальном звене иммунитета (табл. 11) у больных третьей группы после лечения происходило снижение уровня CD20+

(B-лимфоцитов) и IgG, а также значительное снижение (до нормы) уровня ЦИК.

Таблица 11

**Результаты исследования гуморального звена иммунитета
у больных острым парапроктитом третьей группы после лечения**

Показатели	Границы нормы	Здоровые доноры	3 группа больных до лечения	3 группа больных после лечения
CD20+, абс.×10 ⁹ /л	0,15–0,50	0,19 ±0,03	0,31±0,03	0,27±0,03*
IgA, г/л	1,6–3,0	1,93 ±0,04	1,92±0,03	1,91±0,03
IgG, г/л	7,0–20,0	10,87±0,41	15,37±0,28	14,12±0,31*
IgM, г/л	0,5–2,0	1,11±0,02	1,09±0,05	1,07±0,04
ЦИК, усл. ед.	<90	51,27±1,93	114,1±3,28	76,2±3,22*

Примечание. * – достоверность различий результатов по сравнению с показателями до начала лечения (p<0,05).

Таким образом, результаты иммунологических исследований показали, что у пациентов первой группы в послеоперационном периоде происходит дальнейшее угнетение иммунологической реактивности. У второй группы больных острым парапроктитом, благодаря применению в послеоперационной терапии препарата деринат, происходила нормализация показателей иммунной защиты.

Однако достоверно наибольший лечебный эффект выявлен в третьей группе, где применялось лимфотропное введение дерината.

Сравнение отдаленных результатов лечения больных (через 6 мес. и 1 год после проведенной терапии) выявило статистически значимо худшие показатели у больных первой и второй групп, чем третьей (табл. 12, 13).

Таблица 12

Отдаленные результаты лечения больных острым парапроктитом (6 мес.)

Группы	Результаты		
	Хорошие	Удовлетворительные	Неудовлетворительные
1 группа	87 (66,4 %)	38 (29,0 %)	6 (4,6 %)
2 группа	13 (86,7 %)	2 (13,3 %)	-
3 группа	43 (97,7 %)	1 (2,3 %)	-

Таблица 13

Отдаленные результаты лечения больных острым парапроктитом (1 год)

Группы	Результаты		
	Хорошие	Удовлетворительные	Неудовлетворительные
1 группа	127 (96,9 %)	4 (3,1 %)	-
2 группа	15 (100 %)	-	-
3 группа	44 (100 %)	-	-

Улучшение результатов лечения у больных острым парапроктитом связано с высокой эффективностью предложенной лимфотроп-

ной терапии, которая позволяет уменьшить число рецидивов заболевания и обеспечивает нормализацию иммунных показателей.

Выводы:

1. У больных острым парапроктитом нарушается Т-клеточное и В-клеточное звено иммунной защиты, происходит снижение абсолютного содержания лимфоцитов, Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), увеличивается уровень В-лимфоцитов (CD20+) и IgG в сравнении со здоровыми людьми.

2. Разработанный способ регионарной лимфотропной терапии у больных острым парапроктитом позволяет в раннем послеоперационном периоде быстрее в среднем на двое суток купировать болевой синдром и на одни сутки – явления эндотоксикоза в сравнении с традиционным лечением.

3. При применении регионарной лимфотропной терапии у больных с острым парапроктитом в раннем послеоперационном периоде наблюдается нормализация показателей иммунной защиты со снижением уже в первые сутки количества микробных тел ниже критического уровня; в отдаленном периоде уменьшается количество рецидивов заболевания.

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

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

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

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

5. *Дементьев И. Н.* Результаты лечения больных острым парапроктитом / А. Л. Чарышкин, И. Н. Дементьев // *Фундаментальные исследования.* – 2013. – № 7. – С. 428–431.

6. *Карташев А. А.* Способ хирургического лечения больных эпителиальным копчиковым ходом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. А. Карташев. – Ульяновск, 2011. – 23 с.

7. *Кусьминова С. В.* Лечение послеоперационных стриктур анального канала / С. В. Кусьминова, Е. Е. Ачкасов // *Вестник Санкт-Петербургского ун-та. Сер. 11. Медицина.* – СПб., 2010. – С. 369. – Прил.

8. Microbiological analysis and endoanal ultrasonography for diagnosis of anal fistula in acute anorectal sepsis / T. Toyonaga [et. al.] // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2007. – № 22 (2). – P. 209–213.

RESULTS REGIONARNY LIMFOTROPNY OF THERAPY OF PATIENTS SHARP PARAPROKTITIS

A.L. Charyshkin, I.N. Dementyev

Ulyanovsk State University

190 patients with the diagnosis sharp proctitis during the period from 2005 to 2012 are investigated. Application of the developed way of regionarlymfotropny therapy for patients sharp the proctitis allows in the early postoperative period quicker on the average for two days to stop a pain syndrome and for one days of the phenomenon endotoxikosis in comparison with traditional treatment.

Keywords: sharp proctitis, regionarlymfotropny therapy.

УДК 616.72-002.155

МАЛОИНВАЗИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СЕРОЗНЫХ БУРСИТОВ ЛОКТЕВОГО СУСТАВА

А.Л. Чарышкин, Д.А. Мелкий, Л.В. Глущенко

Ульяновский государственный университет

Исследовано 62 пациента с острым локтевым бурситом в период с 1998 по 2009 г. Средний возраст пациентов – $34,9 \pm 6,5$ года. В зависимости от способа лечения локтевого бурсита больные разделены на две группы. Между группами не было выявлено значимых различий по полу, возрасту, характеру сопутствующей патологии. Применение разработанного способа лечения локтевого бурсита с введением склерозантов экономически выгодно ввиду сокращения сроков временной нетрудоспособности в среднем в 2 раза.

Ключевые слова: хирургия, амбулаторная хирургия, травматология, локтевой бурсит, прошивной метод, склерозанты.

Введение. Серозный бурсит локтевого сустава – часто встречающееся в амбулаторно-хирургической практике патологическое состояние. По статистическим данным, годовая заболеваемость составляет минимум 10 случаев на 100 тыс. чел. [1]. Средний возраст больных находится в пределах 44 лет, мужчины страдают бурситом чаще (88 %) [1].

Острый серозный бурсит характеризуется умеренной болезненностью, инфильтрацией стенки бурсы, часто без наличия свободной жидкости в ней, иногда с ограничением подвижности в суставе из-за болей [2]. При присоединении гноеродной флоры, что бывает в 20 % случаев [7], острый серозный бурсит переходит в гнойный, и это чревато такими серьезными осложнениями, как частичный некроз сумки, подкожные и межмышечные флегмоны, гнойные артриты, остеомиелиты [2]. Особенно опасны эти осложнения с учетом возрастающей устойчивости возбудителей к антибиотикам [8]. Смешанная микрофлора затрудняет антибактериальную терапию и требует назначения нескольких антибиотиков или антибиотиков широкого спектра действия [6].

Причиной гнойных бурситов чаще является нагноение его серозной формы вследствие повторных травм области бурсы, особенно открытых (ссадины, царапины). Гноеродная флора может проникать по лимфатическим путям из расположенных вблизи гнойных очагов, таких как фурункул, карбункул, остеомиелит [3].

Анализируя данные зарубежной и отечественной литературы, посвященной хирургическому лечению бурситов локтевого сустава различной этиологии, необходимо отметить, что наиболее эффективный способ их лечения – это пункционный метод [1]. Среди описанных способов нет четких показаний к применению каждого из них, а также анализа отдаленных результатов оперированных больных по каждому из методов операций [1].

Все изложенное говорит о том, что проблема лечения локтевых бурситов не утратила своей актуальности и требует дальнейшей разработки рациональной лечебной тактики и эффективных способов лечения с сокращением сроков нетрудоспособности.

Цель исследования. Улучшение результатов лечения серозного локтевого бурсита в амбулаторных условиях.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением с 1998 по 2009 г. на базе Симбирского клинико-диагностического центра находилось 62 пациента с острым локтевым бурситом. Мужчин – 45 (73 %), женщин – 17 (27 %). Средний возраст пациентов – $34,9 \pm 6,5$ года. Продолжительность заболевания у исследуемых пациентов составила от 4 до 5 нед.

Всем больным проводились общеклинические исследования, диагностическая пункция с забором синовиальной жидкости, УЗИ. В норме стенка синовиальной сумки при УЗИ не визуализируется, так как микроскопически тонка. Визуализируется лишь полоска жидко-

сти в сумке толщиной 1 мм. В норме ее толщина не более 2 мм [5]. При воспалении стенка сумки утолщается, полость ее расширяется; экзогенность ее зависит от консистенции содержимого: оно становится неоднородным, появляются гиперэхогенные включения [4].

В зависимости от способа лечения локтевого бурсита больные были разделены на две группы. Первую группу составили 56 больных, которым проводили антибиотикотерапию (ципрофлоксацин 0,5 по 2 раза в день и доксициклин 0,1 по 2 раза в день в течение 7 дней). Кроме того, к ним был применен прошивной метод лечения. Методика оперативного лечения в первой группе заключалась в следующем. Проводилась местная анестезия 0,5 % раствором новокаина или 1 % – лидокаина всей площади кожи над локтевой сумкой методом ползущего инфильтрата. Затем толстой иглой пунктировалась локтевая сумка, и удалялась экссудативная жидкость. Для увеличения давления на синовиальную сумку и предотвращения накопления серозной жидкости проводилось прошивание периметра проекции кожными швами под синовиальной сумкой. Через 14 дней швы снимались. В послеоперационном периоде назначались анальгетики и перевязки (1 раз в 3 дня). Вторую группу составили 6 больных, которым также проводили антибиотикотерапию (ципрофлоксацин 0,5 по 2 раза в день и доксициклин 0,1 по 2 раза в день в течение 7 дней), но к которым применялся предложенный метод лечения серозного локтевого бурсита с использованием склерозанта: перед проведением швов в синовиальную сумку вводилось склерозирующее вещество – этоксисклерол 1 %.

Для купирования боли в послеоперационном периоде всем больным в обеих группах назначался 50 % раствор анальгина (2 мл) внутримышечно.

Результаты лечения оценивали при контрольном осмотре на 14-й день, через 6 мес. и через 1 год после лечения.

Критериями оценки были уменьшение или купирование следующих клинических признаков: боль, отек, гиперемия в области сустава, ограничение его подвижности, а также локальное снижение температуры.

Между группами не было выявлено значимых различий по полу, возрасту, характеру основного заболевания и сопутствующей патологии.

Все больные давали информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство.

Статистическая обработка данных проведена при помощи пакета программ Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение. При поступлении 54 (87 %) пациента расценивали боль в области бурсы как умеренную и 8 (13 %) характеризовали болевые ощущения как сильные, распирающие, требующие применения ненаркотических анальгетиков. В первой группе пациентов продолжительность боли в среднем составила $4,5 \pm 0,8$ сут, а во второй – $3,5 \pm 1,5$ сут, что на 1 сут меньше, чем в первой группе. На купирование боли в среднем на каждого больного было потрачено $27,2 \pm 4,9$ мл анальгетиков в обеих группах пациентов.

Динамика выраженности отека была такова, что у первой группы больных отек исчезал на $4,0 \pm 1,0$ сут, а у второй группы – на $3,4 \pm 1,0$ сут.

В первой группе больных локальная гиперемия локтевого сустава наблюдалась в течение $5,5 \pm 1,3$ сут, а во второй группе – $4,2 \pm 0,8$ сут, что в среднем на 1 сут меньше.

В обеих группах пациентов при УЗ-диагностике обнаруживалось увеличение стенки синовиальной сумки от 3 до 7 мм. У одного пациента 42 лет отмечалось наличие гиперэхогенных включений в бурсе.

При исследовании синовиальной жидкости у пациентов отмечалось: уменьшение прозрачности; приобретение желтоватого оттенка; снижение вязкости и способности образовывать муциновый сгусток; увеличение содержания белка от 45 до 65 г/л; повышение количества лейкоцитов от 6×10^9 до 15×10^9 ед. Клеточный состав изменялся в сторону роста фракции нейтрофилов до 5–10 %. Данный показатель говорит об экссудативной характеристике синовиальной жидкости.

При ультразвуковом исследовании в динамике наблюдали положительные изменения – отсутствие признаков серозного бурсита у всех больных через 14 дней.

Средний срок временной нетрудоспособности в первой группе составил $11,6 \pm 2,2$ сут, а во второй группе – $5,5 \pm 1,5$ сут, что в 2 раза меньше.

Для оценки отдаленных результатов через 6 мес. и 1 год нами обследовано 36 (69 %) пациентов из первой группы и 3 (50 %) чел. из второй. 23 чел. на контрольные осмотры не явились. В первой и во второй группах пациентов при контрольных осмотрах через год рецидивов бурсита локтевого сустава не обнаружено.

Таким образом, улучшение клинических результатов у исследуемых больных происходит благодаря предложенному способу лечения локтевого бурсита, ранней активизации и адекватной послеоперационной терапии.

Заключение. Разработанный способ лечения локтевого бурсита с введением склерозантов экономически выгоден ввиду сокращения сроков временной нетрудоспособности в среднем в 2 раза.

1. Способ лечения локтевого и препателлярного бурсита / В. К. Островский [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 1997. – № 1. – С. 58–59.

2. Стручков В. И. Руководство по гнойной хирургии / В. И. Стручков, В. К. Гостищев, Ю. В. Стручков. – М. : Медицина, 1984. – С. 262–268.

3. Стручков В. И. Хирургическая инфекция / В. И. Стручков, В. К. Гостищев, Ю. В. Стручков. – М. : Медицина, 1991. – С. 560.

4. Ультразвуковая диагностика в травматологии / под ред. А. В. Зубарева. – М. : ООО Фирма «Стром», 2003. – С. 88.

5. Ультразвуковая диагностика : руководство для врачей / под ред. Г. Е. Труфанова, В. В. Розанова. – СПб. : ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2009. – С. 719–759.

6. Burges D. S. Pharmacodynamics principles of antimicrobial therapy in the prevention of resistance / D. S. Burges // Chest. – 1999. – Vol. 25. – P. 129.

7. Grance W. J. Diseases of bones and joints infections / W. J. Grance // Short Practice of Surgery. – London : Chapman and Hall, 1995. – P. 267.

LOW-INVASIVE TREATMENT SEROUS BURSTITIS OF THE ELBOW JOINT

A.L. Charyshkin, D.A. Melky, L.V. Glushchenko

Ulyanovsk State University

62 patients with the diagnosis sharp elbow bursitis during the period with 1998 on 2009 are investigated year. Average age of patients – $34,9 \pm 6,5$ years. Depending on a way of treatment elbow bursitis patients are divided into two groups. Between groups it wasn't revealed significant distinctions on a sex, age, character of accompanying pathology. Application of the developed way of treatment elbow bursitis with introduction of sklerozant it is economic in view of reduction of terms of temporary disability on the average twice.

Keywords: surgery, out-patient surgery, traumatology, elbow bursitis, proshivny method, sklerozant.

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

УДК 571.27:616-006.6

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИКРОФАГОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И СПЕКТР ПРОДУЦИРУЕМЫХ ИМИ ЦИТОКИНОВ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ¹

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

Ульяновский государственный университет

В нейтрофилах периферической крови 109 первичных больных раком шейки матки на I-IV стадиях по FIGO с целью оценки возможности развития проопухолового действия исследовали фагоцитарную и цитотоксическую активность, а также спектр продуцируемых цитокинов. В динамике опухолевой прогрессии выявлено увеличение абсолютного и относительного количества Нф, снижение фагоцитарной активности, снижение бактерицидности, выраженное на Ib-IIa стадиях. Спектр цитокинов, продуцируемых нейтрофилами, характеризовался выраженным повышением уровня IL-10 и снижением уровней IL-1 β , IFN- γ , IL-6, TNF- α на Ib-IIa стадиях заболевания.

Ключевые слова: цитокины, нейтрофилы, рак шейки матки.

Введение.¹ При прогрессировании неоплазмы микрофагоциты могут оказывать прямое цитостатическое и цитотоксическое действие на опухолевые клетки [13]. Существуют данные о концентрации нейтрофилов (Нф) в зоне интенсивного роста опухоли и ингибировании ими поверхностной диффузии опухолевых клеток [11]. Нейтрофилы разрушают опухолевые клетки, в т.ч. и с помощью активных форм кислорода (АФК) [26]. В то же время показано, что продуцируемая гранулоцитами перекись водорода подавляет реакции адаптивного иммунитета [27], усиливает ангиогенез и метастазирование на поздних стадиях развития опухоли, в т.ч. и с помощью цитокинов [34].

Установлено, что раковые клетки секретируют широкий спектр цитокинов, в результате чего создается микроокружение развивающейся опухоли [18, 21, 24]. При этом выявлена связь уровня секретируемых опухолью цитокинов и хемотаксических факторов

со степенью участия Нф в иммунном ответе [26, 31]. Предположение о том, что цитокины при этом запускают в Нф процессы, активирующие основные внутриклеточные регуляторные системы, находит экспериментальное подтверждение. Так, в частности, показана *in vitro* способность TNF- α и IL-8 модулировать активность NADPH-оксидазы Нф [16, 19, 25, 29]. Существует мнение, что хроническое воспаление, имеющее место при развитии опухоли, сопровождается увеличением уровня цитокинов (TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-2, IL-4) [31, 33], что подавляет вхождение Нф в апоптоз и удлиняет время их жизни [20]. В результате праймирования цитокинами на плазматической мембране Нф усиленно экспрессируются адгезивные молекулы во взаимодействии с межклеточным матриксом и эндотелием сосудов [14]. Миграция опухолевых клеток происходит при участии тех же интегринов, что и миграция Нф. Следствием возрастания количества клеток-предшественников в костном мозге считается увеличение абсолютного числа Нф при прогрессировании опухоли [17].

¹ Работа поддержана грантом в рамках Государственного задания Минобрнауки России.

Таким образом, данные литературы и результаты наших исследований [5, 10] свидетельствуют о том, что злокачественная опухоль модифицирует морфофункциональное состояние периферических Нф. Информация об участии цитокинов в этом процессе представляется значимой при разработке схем иммунотерапии в зависимости от биологического портрета опухоли и стадии опухолевой прогрессии.

Цель исследования. Изучение функционального состояния периферических Нф и уровня продуцируемых ими провоспалительных цитокинов при прогрессировании рака шейки матки *in vivo*.

Материалы и методы. Обследуемая группа состояла из 109 первичных больных раком шейки матки (РШМ) I–IV стадий по классификации FIGO, подвергавшихся обследованию в гинекологическом отделении Ульяновского областного клинического диспансера. Контрольную группу составили практически здоровые женщины ($n=30$). Подбор пациенток проводили строго по определенным критериям: возраст 30–45 лет, отсутствие острых воспалительных инфекционных и неинфекционных заболеваний, отсутствие в анамнезе хирургических вмешательств давностью менее года, включая стоматологические. Больные РШМ были разделены на три группы: Ia стадии (начальный рак) – первая группа; Ib–IIa стадий (местно-ограниченный рак) – вторая группа и IIb–IV стадий (распространенный рак) – третья группа.

Нф выделяли из венозной крови путем центрифугирования на двойном градиенте плотности фиколла-урографина (плотность 1,117 и 1,077 г/мл) и ресуспендировали в забуференном физиологическом растворе.

Исследование фагоцитарной активности Нф проводили стандартным методом с использованием дрожжевых клеток. Рассчитывали фагоцитарный индекс по Гамбургеру –

процент фагоцитирующих Нф через 5, 30 и 60 мин инкубации, фагоцитарное число (ФЧ) – по Райту и индекс завершенности фагоцитоза: $ИЗФ = ФЧ 5' / ФЧ 60'$. Кроме того, в Нф цитохимически определяли активность миелопероксидазы (МПО) с бензидином, уровень катионных белков (КБ) по Шубичу, щелочной фосфатазы (ЩФ) по Rutenburg, долю активных нейтрофилов в спонтанном вари-анте с восстановлением нитросинего тетразолия (НСТ-тест). Результаты выражали в виде среднего цитохимического коэффициента.

Для оценки спонтанной продукции цитокинов в сыворотке крови и лизате Нф определяли концентрации цитокинов (IL-1 β , IL-1Ra, IL-2, IL-6, IL-10, IL-18, TNF- α , IFN- γ) с использованием твердофазного иммуноферментного метода. В результате проведенных исследований установлено, что распределение показателей уровня цитокинов отличалось от распределения Гаусса, поэтому в качестве центральной характеристики применяли медиану, а при сравнении использовали непараметрический критерий Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение. В ходе исследований установлено, что при РШМ абсолютное и относительное количество периферических Нф значительно повышается на Ib–IIa стадиях и продолжает возрастать при распространенном РШМ (рис. 1).

Число фагоцитирующих клеток (30 мин) у больных РШМ было значительно снижено по сравнению с контролем и составило на Ia стадии $40,4 \pm 5,4$ %, на Ib–IIa стадиях – $30,6 \pm 4,4$ % и на IIb–IV стадиях – $35,1 \pm 5,9$ % против $70,8 \pm 0,4$ % в контроле. Также было снижено ФЧ (30 мин): $1,54 \pm 0,08$ у.е. на Ia стадии и $1,46 \pm 0,08$ у.е. на IIb–IV стадиях против $1,97 \pm 0,18$ у.е. в контроле. При этом фагоцитоз при РШМ идет, видимо, по незавершенному типу, так как ИЗФ на всех клинических стадиях заболевания меньше 1,0.

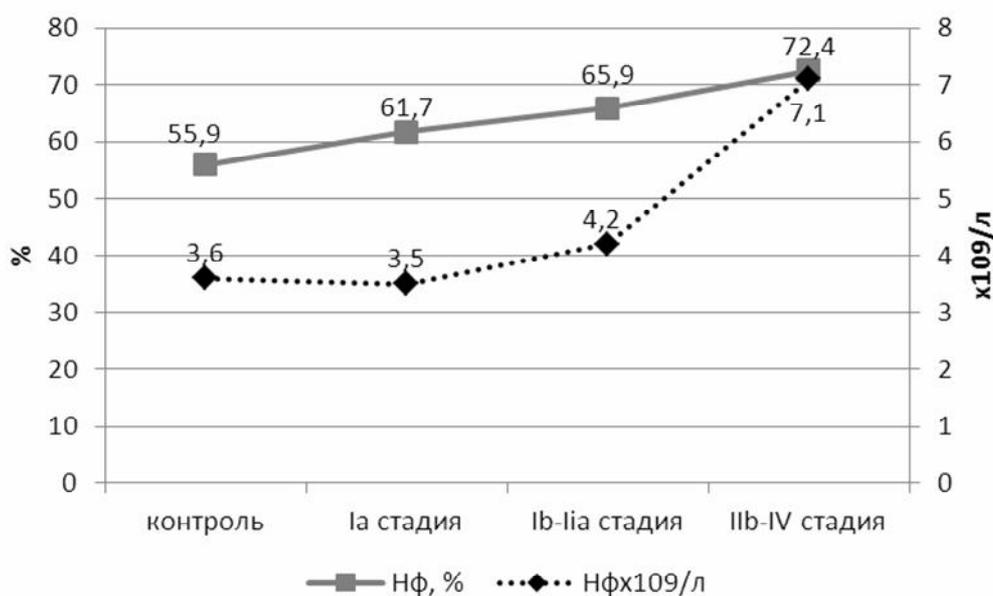


Рис. 1. Абсолютное и относительное количество Нф на различных клинических стадиях РШМ

Непосредственная цитотоксическая активность Нф проявляется при активации секреторной дегрануляции. У Нф имеется 4 типа гранул. Азурофильные гранулы содержат нейтральные протеазы, в т.ч. МПО. Именно эти гранулы мобилизуются при фагоцитозе и участвуют в образовании фаголизосом. Роль МПО в контроле опухолевой трансформации была показана как в работах *in vitro* с очищенной МПО и МПО-содержащими клетками, так и клиническими данными о повышенной чувствительности пациентов с дефицитом МПО к развитию злокачественных опухолей. С другой стороны, МПО участвует в повреждении тканей при хроническом воспалении в результате использования для окисления АФК, продуцируемых фагоцитами [1, 12]. По данным литературы, активность МПО снижается в периферических Нф по сравнению с контролем при различной локализации опухоли в эксперименте [2, 4]. Мы показали увеличение активности МПО при РШМ по сравнению с контролем на всех клинических стадиях заболевания (рис. 2).

Нами выявлено, что характеризующий способность Нф к внутриклеточному и экстракеллюлярному киллингу уровень КБ значимо снижался в Нф больных РШМ на

Ib–IIa стадиях (рис. 2). КБ формируют водные каналы в мембранах, что приводит к лизису клетки. Снижение уровня КБ в периферических Нф показано при различной локализации злокачественной опухоли [3]. В наших исследованиях установлено, что количество Нф, активированных в спонтанном НСТ-тесте и продуцирующих АФК, возрастает на Ia стадии (рис. 2), что может инициировать «всплеск» свободно-радикальных процессов, приводящий к дестабилизации клеточных мембран самих Нф, а значит, нарушить распределение мембранных рецепторов, которые обеспечивают их взаимодействие с эндо-телием сосудов. Это не позволяет создать полноценно функционирующий пул Нф в тканях.

Кислая и щелочная фосфатазы – гидролитические ферменты специфических гранул Нф, принимающие активное участие в анаэробном метаболизме, в частности в переваривании остатков, поглощенных Нф [6]. Нами установлено повышение активности кислой фосфатазы (КФ) в периферических Нф, значимое по сравнению с контролем, на Ib–IIa стадиях (рис. 2). Активность ЩФ на всех клинических стадиях заболевания изменялась в пределах коридора нормы.

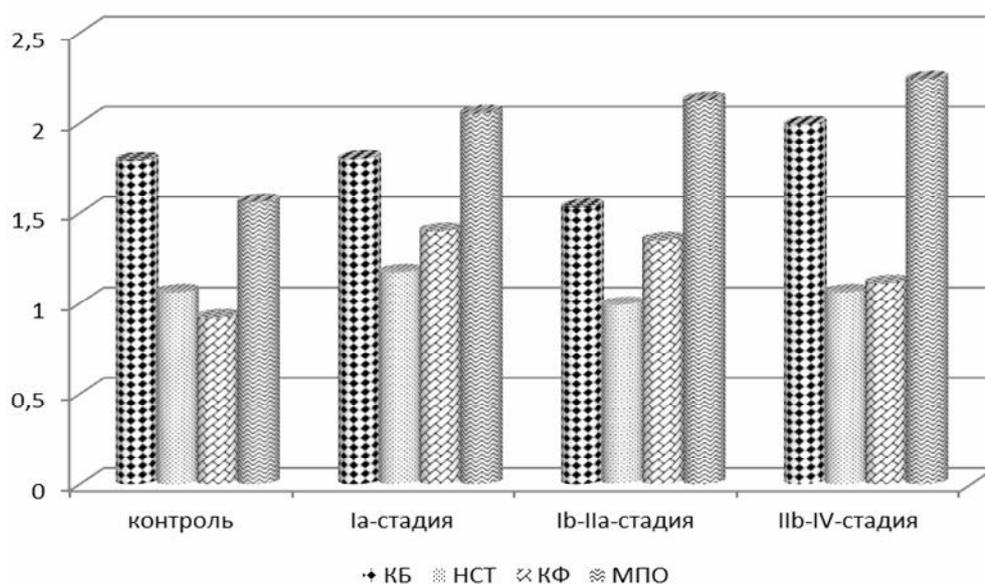


Рис. 2. Показатели секреторной активности периферических Нф при прогрессировании РШМ

В эксперименте В.Н. Мальцевой с соавт. показано, что развитие опухоли в организме животного сопровождается последовательными изменениями морфофункционального состояния периферических Нф [4]. Полученные нами данные также позволяют предполагать зависимость этого состояния от стадии опухолевого процесса при РШМ. Так, на начальной стадии (Ia) при незначительном снижении общего количества Нф резко и значительно снижается их фагоцитарная активность при нарушении завершенности фагоцитоза, но возрастает доля активных Нф в НСТ-тесте, активность МПО и КФ. При местно ограниченном процессе (Ib–IIa стадии) абсолютное количество Нф значительно увеличивается, но продолжает снижаться фагоцитарная активность, резко снижено и количество Нф, активированных в спонтанном НСТ-тесте, не изменяется активность МПО, определяющая аэробную бактерицидность. Остается повышенной активность КФ, и значительно снижается уровень КБ – показатель анаэробной бактерицидности. На стадии распространенного процесса (IIb–IV) продолжает увеличиваться абсолютное количество Нф и повышается уровень КБ. Остальные показатели сохраняются на уровне предыдущей стадии.

На сегодня считается доказанной роль Нф в формировании «цитокиновой сети». При этом, с одной стороны, они могут сек-

ретировать ряд провоспалительных (IL-1 α , IL-1 β , IFN- γ , TNF- α) и противовоспалительных (IL-4, IL-10 и т.д.) цитокинов [3]. С другой стороны, они могут отвечать на воздействие провоспалительных цитокинов повышением экспрессии генов, участвующих в реализации фагоцитоза, и экспрессией рецепторов, присутствующих на антиген-презентирующих клетках [15, 32]. В то же время раковые клетки секретируют широкий спектр цитокинов, обладающих ангиогенными и иммуносупрессивными свойствами [23]. В экспериментах *in vitro* показано, что активация провоспалительной активности Нф может быть следствием влияния опухолевых клеток на сигнальные пути [22]. Существует мнение, что смена противоопухолевого действия Нф на проопухолевое может быть результатом влияния биологически активных веществ, в т.ч. цитокинов, продуцируемых опухолью [20, 33]. В своих работах с экспериментальными опухолями и на клиническом материале мы показали, что развитие злокачественной опухоли в организме сопровождается изменением морфофункционального состояния Нф [7–9].

В результате проведенных исследований нами было установлено значимое повышение уровня IL-6 и IFN- γ , тенденция к увеличению IL-1 β и IL-10 и снижение уровня TNF- α в сыворотке крови на Ia стадии заболевания (рис. 3).

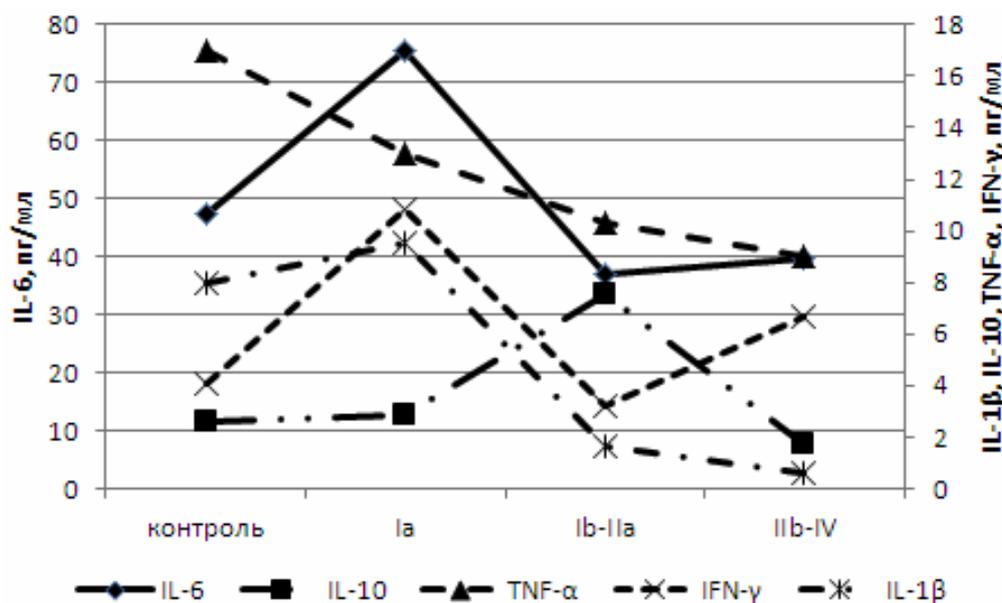


Рис. 3. Динамика спонтанной продукции цитокинов в сыворотке крови при прогрессировании РШМ

В лизате Нф уровни IL-6 и IL-10 также возрастали, IFN- γ был на уровне контроля, но значительно возрастал уровень TNF- α , и снижался по сравнению с контролем уровень IL-18, IL-1 β и IL-1Ra (табл. 1). Показана способность цитокинов стимулировать отдельные механизмы антимикробного действия Нф. Так, TNF- α усиливает фагоцитоз бактерий. Уровень TNF- α в сыворотке крови снижен уже на Ia стадии РШМ и продолжает снижаться на последующих стадиях при прогрессировании опухоли (табл. 1). Это снижение коррелирует с падением фагоцитарной активности Нф на стадиях Ib–IIa ($r=0,3550$; $p<0,02$) и IIb–IV ($r=0,5600$; $p<0,02$). В то же время ряд экспериментов показывает, что Нф повреждают опухолевые клетки с помощью растворимых медиаторов (TNF- α , IL-1 β , IFN- γ). Определяемые нами уровни TNF- α в лизате Нф были значимо повышены на всех стадиях заболевания (табл. 1), в то время как уровни IL-1 β были снижены, а IFN- γ – сни-

жены до 0 на стадиях Ib–IIa либо оставались на уровне нормы на остальных стадиях.

IL-1 β занимает важное место среди цитокинов, продуцируемых Нф. Он способен активировать и праймировать зрелые клетки, усиливать в них продукцию супероксид-аниона, хемотаксис и дегрануляцию, повышать жизнеспособность и замедлять апоптоз. Однако для оптимальной активации IL-1 β необходимы его высокие концентрации. Все свои эффекты IL-1 β может осуществлять через взаимодействие с рецепторами IL-1Ra. Нами установлено пониженное количество IL-1Ra в лизате Нф больных уже на Ia стадии и значимо снижающееся при прогрессировании заболевания (табл. 1). При оценке корреляции уровня IL-1 β в сыворотке крови с активностью Нф в спонтанном НСТ-тесте нами установлены слабые коррелятивные связи на Ib–IIa ($r=0,3551$; $p<0,02$) и IIb–IV стадиях ($r=0,3590$; $p<0,02$).

Таблица 1

Динамика уровня цитокинов (пг/мл) в лизате Нф при прогрессировании РШМ

	IL-1 β	IL-1Ra	IL-2	IL-6	IL-10	IL-18	TNF- α	IFN- γ
Доноры, n=30	12,908 \pm 6,253 (0-42,268)	3000 \pm 0,001 (3000-3000)	81,329 \pm 17,314 (32,46-127,416)	1,504 \pm 0,3499 (0,65-3,521)	68,163 \pm 17,619 (0-139,828)	39,797 \pm 24,46 (5,378-160,664)	1,5835 \pm 0,5149 (0-5,674)	1,007 \pm 0,446 (1,661-3,557)
РШМ Ia стадии, n=24	8,074 \pm 4,048 (0-15,19)	2831,42 \pm 168,576 (2325,697-3000)	68,497 \pm 0 (0-97,459)	2,276 \pm 0,43 (1,326-3,414)	96,93 \pm 29,04 (15,04-141,795)	24,289 \pm 18,892 (2,1-137,498)	3,435 \pm 1,183 (0-7,9)	0,97 \pm 0,652 (0-6,47)
РШМ Ib-IIa стадий, n=24	3,739 \pm 1,2939 (0-8,102)	2404,232 \pm 384,3915 (918,225-3000)	49,1673 \pm 13,958 (8,763-91,878)	0,555 \pm 0,239 (0-1,144)	88,37 \pm 22,807 (5,44-145,503)	72,265 \pm 36,705 (6,885-193,662)	4,68 \pm 1,53 (0-14,39)	0
РШМ Ib-IV стадий, n=24	4,66 \pm 3,0727 (0,415-10,631)	1702,33 \pm 664,029 (808,864-3000)	65,782 \pm 7,524 (58,258-73,306)	0,872 \pm 0,463 (0-1,575)	93,713 \pm 55,21 (0-191,147)	93,74233 \pm 59,2928 (6,159-369,999)	7,75 \pm 3,1865 (0-21,3)	0,9797 \pm 0,9635 (0-6,76)

Заключение. В результате проведенных исследований установлено на фоне возрастания общего количества Нф снижение их фагоцитарной активности, бактерицидности и возрастание ригидности мембраны, наиболее выраженное на Ib-IIa стадиях РШМ. Одновременное снижение уровня продуцируемого нейтрофилами IL-1 β и IL-1Ra, уровня IFN- γ позволяет предполагать возникновение на этой стадии РШМ проопухолевого эффекта Нф.

1. Антонеева И. И. Нейтрофильные гранулоциты в динамике прогрессии рака яичников / И. И. Антонеева // Клин. лаб. диагностика. – 2007. – № 8. – С. 43–46.

2. Взаимодействие церулоплазмينا, лактоферрина и миелопероксидазы / А. В. Соколов [и др.] // Биохимия. – 2007. – № 4. – С. 506–514.

3. Лаврова В. С. Нейтрофилы и злокачественный рост / В. С. Лаврова, Н. В. Васильев. – Томск : Изд-во ТГУ, 1992. – 124 с.

4. Наблюдение в динамике модификации функциональной активности периферических нейтрофилов и ее регуляции при росте опухоли in vivo / В. Н. Мальцева [и др.] // Цитология. – 2006. – Вып. 12. – С. 1000–1009.

5. Нейтрофильный статус при раке шейки матки Ia стадии / Т. В. Абакумова [и др.] // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22, № 2. – С. 65–68.

6. Нестерова И. В. Нейтрофильные гранулоциты – ключевые клетки иммунной системы / И. В. Нестерова, И. Н. Швыдченко, В. А. Роменская // Аллергология и иммунология. – 2008. – № 4. – С. 432–436.

7. Роль цитокинов в развитии полимодальных локальных и дистантных эффектов при прогрессировании рака шейки матки / Т. П. Генинг [и др.] / Сб. статей Международной конференции «Рецепторы и внутриклеточная сигнализация». – Пущино, 2013. – С. 519–523.

8. Синдром опухоль-ассоциированного вторичного иммунодефицита на различных клинических стадиях рака шейки матки / И. И. Антонеева [и др.] // Российский аллергологический журн. – 2013. – № 2. – С. 14–15.
9. Функциональная неравнозначность нейтрофилов периферической крови при экспериментальном раке шейки матки / Т. В. Абакумова [и др.] // Медицинский академический журн. – 2012. – Прил. – С. 12–13.
10. Цитоархитектоника и фагоцитарная активность нейтрофилов больных раком шейки матки при фемтосекундном лазерном излучении *in vitro* / Т. В. Абакумова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, № 3. – С. 34–37.
11. *Bru A.* Pinning of tumoral growth by enhancement of the immune response / A. Bru, S. Albertos, J. A. Lopez Garcia-Asenjo // *Phys. Rev. Lett.* – 2004. – Vol. 92. – P. 8101–8104.
12. Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion / L. Zitvogel [et al.] // *Nat Rev Immunol.* – 2006. – Vol. 6. – P. 715–727.
13. CD95L mediates tumor counterattack *in vitro* but induces neutrophil-independent tumor rejection *in vivo* / F. H. Igney [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2004. – Vol. 113. – P. 78–87.
14. *Chuluyan H. E.* Differential mechanisms of neutrophil and monocyte adhesion on neuroblastoma cells: CD18 and VLA-4 integrins mediate adhesion to SK-N-SH, but not to SK-N-MC cell line / H. E. Chuluyan, B. J. Lang, A. C. Issekutz // *J. Neurosci Res.* – 2000. – Vol. 60. – P. 649–655.
15. *Cossatella M. A.* The neutrophil. An emerging regulator of inflammatory and immune response / M. A. Cossatella // *Chemical Immunology and Allergy.* – 2003. – Vol. 83. – P. 232.
16. Distinct ligand-dependent roles for p38 MAPK in priming and activation of the neutrophil NADPH oxidase / G. E. Brown [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279. – P. 27059–27068.
17. Hyperfunction of neutrophils in a patient with BCR/ABL negative chronic myeloid leukemia: a case report with *in vitro* studies / K. Watari [et al.] // *Cancer. Aug.* – 2000. – Vol. 89. – P. 551–560.
18. IL-6 secretion by a rat T9 glioma clone induces a neutrophil-dependent antitumor response with resultant cellular, anti-glioma immunity / M. R. Graf [et al.] // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 166. – P. 121–129.
19. Interleukin-8-induced priming of neutrophil oxidative burst requires sequential recruitment of NADPH oxidase components into lipid rafts / C. Guichard [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280. – P. 37021–37032.
20. *Ishikawa F.* New biodefense strategies by neutrophils / F. Ishikawa, S. Miyazaki // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).* – 2005. – Vol. 53. – P. 226–233.
21. *Kato T.* Regulation of neutrophil functions by proinflammatory cytokines / T. Kato, S. Kitagawa // *Int. J. Hematol.* – 2006. – Vol. 84. – P. 205–209.
22. *Klink M.* Ovarian cancer cells modulate human blood neutrophils response to activation *in vitro* / M. Klink, K. Jastrzemska, M. Nowak // *Scand. J. Immunol.* – 2008. – Vol. 68. – P. 328–336.
23. Mesothelioma environment comprises cytokines and T-regulatory cells that suppress immune responses / J. P. Hegmans [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 1086–1095.
24. *Mueller M. M.* Friends or foes – bipolar effects of the tumor stroma in cancer / M. M. Mueller, N. F. Fusenig // *Nature Rev. Cancer.* – 2004. – Vol. 4. – P. 839–849.
25. *Ohira T.* Protein phosphorylation in neutrophils monitored with phosphospecific antibodies / T. Ohira, Q. Zhan, Q. Ge // *J. Immunol. Methods.* – 2003. – Vol. 281. – P. 79–94.
26. Oxidative burst and anticancer activities of rat neutrophils / M. Zivkovic [et al.] // *Biofactors.* – 2005. – Vol. 24. – P. 305–312.
27. *Schmielau J.* Activated granulocytes and granulocyte-derived hydrogen peroxide are the underlying mechanism of suppression of T-cell function in advanced cancer patients / J. Schmielau, O. J. Finn // *Cancer Res.* – 2001. – Vol. 61. – P. 4756–4760.
28. *Segal A. W.* How neutrophils kill microbes / A. W. Segal // *Ann. Rev. Immunol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 197–223.
29. Sequential activation of class IB and class IA PI3K is important for the primed respiratory burst of human but not murine neutrophils / A. M. Condliffe [et al.] // *Blood.* – 2005. – Vol. 106. – P. 1432–1440.
30. *Shojaei F.* Role of Bv8 in neutrophil-dependent angiogenesis in a transgenic model of cancer progression / F. Shojaei, M. Singh, J. D. Thompson // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2008. – Vol. 105. – P. 2640–2645.
31. The intriguing role of polymorphonuclear neutrophils in antitumor reactions / E. Di Carlo [et al.] // *Blood.* – 2001. – Vol. 97. – P. 339–345.
32. Transdifferentiation of polymorphonuclear neutrophils: acquisition of CD83 and other functional characteristics of dendritic cells / C. Iking-Konert [et al.] // *J. Mol. Med. (Berl.).* – 2001. – Vol. 79. – P. 464–474.
33. *Visser K. E.* Paradoxical role of the immune system during cancer development / K. E. Visser, A. de Eichten, L. M. Coussens // *Nature. Rev. Cancer.* – 2006. – Vol. 6. – P. 24–37.
34. *Wu Q. D.* Human neutrophils facilitate tumor cell transendothelial migration / Q. D. Wu, J. H. Wang, A. Condrón // *Amer. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2001. – Vol. 280. – P. 814–822.

FUNCTIONAL STATUS OF MICROPHAGOCYTES OF THE PERIPHERAL BLOOD AND A RANGE OF CYTOKINES PRODUCED BY THEM IN CERVICAL CANCER

T.V. Abakumova, I.I. Antoneeva, T.P. Gening, D.R. Dolgova,
S.O. Gening, O.S. Voronova, I.V. Volgina

Ulyanovsk State University

Phagocytic and cytotoxic activity as well as a range of produced cytokines was investigated in a peripheral blood neutrophils (NF) by 109 primary cervical cancer patients at stage of I-IV by FIGOs to be assess the possibility of pro-tumoral activities. An increase in the absolute and relative number of NF, a decrease of phagocytic activity, a decrease of bactericidal which expressed at stage Ib-IIa was shown in the dynamics of tumor progression. The range of cytokines produced by neutrophils was characterized by a marked increase in the level of IL-10 and a reduce of IL-1 β , IFN- γ , IL-6, TNF- α on the Ib-IIa stage of disease.

Keywords: cytokines, neutrophils, cervical cancer.

УДК 618.1-006

КОМПЛЕКСНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ ЖЕНЩИН С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ И ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Л.И. Трубникова, Н.Ю. Тихонова, Н.А. Савинова

Ульяновский государственный университет

В статье представлены результаты единого гинекологического и маммологического обследования женщин, показавшие высокую частоту сочетания заболеваний половых органов и молочных желез – 77,6 %. Включение радионуклидной маммосцинтиграфии на основе гамма-излучения ^{59}Fe в оптимизированный алгоритм единого скрининга повысило его диагностическую эффективность в среднем на 40 %. Показана информативность маммосцинтиграфии как при первичном обследовании женщин, так и в качестве метода контроля эффективности терапии фиброзно-кистозной мастопатии препаратами индол-3-карбинола.

Ключевые слова: фиброзно-кистозная мастопатия, рак молочной железы, миома матки, радионуклидная маммосцинтиграфия на основе гамма-излучения ^{59}Fe .

Введение. Доброкачественные изменения молочных желез (МЖ) относятся к наиболее распространенным заболеваниям у женщин, их частота, по данным разных авторов, составляет от 30 до 65 % [2, 14, 17, 18]. При различных гинекологических заболеваниях частота этой патологии достигает 75–85 % [3, 11, 17, 20]. У больных с нейроэндокринными нарушениями патологическая перестройка МЖ выявляется в 97,8 % случаев [11, 20]. Риск развития рака молочной железы (РМЖ) зависит от интенсивности пролиферации эпителия долек и/или протоков МЖ [2] и возрастает в 3–5 раз на фоне доброкачественных заболеваний МЖ, особенно в сочетании с болезнями репродуктивных органов [2, 11, 17, 20, 21]. В последние годы отмечается увеличение частоты РМЖ на 30 % и более [4, 10, 12, 13, 16], что может быть связано с несовершенством ранней диагностики, а также с увеличением распространенности нераковых заболеваний МЖ [3, 11, 12, 20, 21].

В связи с этим весьма актуальной представляется ранняя комплексная диагностика гиперпластических процессов МЖ и половых органов [3, 10, 12, 20, 23]. Существующие методы диагностики патологии МЖ, УЗИ и рентгеномаммография, дополняя друг друга и обладая достаточно высокой информатив-

ностью, имеют некоторые недостатки и ограничения. Рентгеномаммография дает дозовую нагрузку, имеет низкую чувствительность при рентгенологически плотных МЖ у молодых женщин [4, 13, 16]. При УЗИ нет возможности различать микрокальцинаты, являющиеся признаками малигнизации, распознавание опухолей на фоне жировой ткани затруднено, при оценке диффузных изменений отмечена низкая информативность [1, 5]. Для обоих методов характерна субъективность оценки рентгено- и сонограмм [3, 13, 16]. Диагностика пролиферативных форм фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) затрудняется тем, что инвазивные методы исследования ориентированы преимущественно на очаговые образования, в то время как до 56 % случаев атипической гиперплазии МЖ протекают без их формирования [2].

Вопросы диагностики патологических пролиферативных состояний МЖ могут быть решены при внедрении в клиническую практику новых, неинвазивных методов исследования. Одним из таких методов является радионуклидная маммосцинтиграфия (МСГ) на основе гамма-излучения ^{59}Fe . Методика основана на использовании радиофармпрепарата (РФП) сульфата железа ^{59}Fe , обладающего тропностью к пролиферирующим тканям МЖ и избирательно накапливающегося в них

в пределах 1 % от введенного количества, с последующим измерением накопленной активности радионуклида на специальном двухканальном гамма-сцинтилляторе. Механизм аккумуляции препарата в пролиферирующей ткани определяется повышенной проницаемостью гистогематического барьера, сочетающейся с высокой васкуляризацией по сравнению с нормальной тканью [19].

Тщательная диагностика патологии МЖ позволяет применять дифференцированные рациональные методы терапии гиперпластических процессов репродуктивных органов и МЖ. В настоящее время используется широкий спектр гормональных препаратов, обладающих антипролиферативным эффектом или обратимо подавляющих циклические процессы в яичниках (комбинированные эстроген-гестагенные препараты, гестагены, аналоги гонадотропин-рилизинг гормона, антипрогестероновые препараты). Однако, несмотря на клинический эффект гормональной терапии, длительное ее применение ограничено из-за риска развития побочных явлений, обусловленных в т.ч. гипоэстрогенией и, соответственно, повышением риска возникновения метаболических нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза. Использование гормональных средств требует тщательного предварительного обследования и правильного выбора препаратов, поскольку при неудачном подборе гормонотерапии могут наблюдаться обострение болевого синдрома, пролиферация тканей МЖ вплоть до развития узловых образований, возникновение кист и т.д. [2, 8, 9, 14].

Этим определяется значимость поиска и разработки эффективных негормональных консервативных методов лечения пациенток с пролиферативными заболеваниями МЖ. В последние годы в практику онкологов и гинекологов с успехом внедряются фитопрепараты на основе индол-3-карбинола, представляющего собой фитонутриент, который обладает антипролиферативным действием за счет способности блокировать эстрогензависимые, цитокиновые и опосредованные факторами роста сигнальные каскады, запускающие процессы пролиферации, в частности, в тканях МЖ, а также индуцировать

апоптоз путем регуляции баланса про- и антиапоптотических факторов [6, 7, 15].

Цель исследования. Оптимизация и оценка эффективности комплексного обследования и лечения женщин с заболеваниями МЖ и половых органов.

Материалы и методы. Единому гинекологическому и маммологическому скринингу подвергнуты 330 женщин в возрасте от 18 до 80 лет, обратившихся в женские консультации и медицинские центры г. Ульяновска по различным причинам. Всем женщинам проведено клинико-анамнестическое, гинекологическое обследование, кольпоскопия, осмотр и пальпация МЖ, цитологическое исследование, УЗИ гениталий и МЖ, рентгеномаммография, МСГ, консультация онколога-маммолога по показаниям.

На основании данных обследования женщины были разделены на 3 группы: 1-я (контрольная) – практически здоровые женщины (116 чел.), 2-я – пациентки с заболеваниями МЖ (98 женщин), 3-я – женщины с гинекологическими заболеваниями (116 пациенток).

Обследование пациенток репродуктивного возраста с сохраненной менструальной функцией осуществлялось в первую фазу цикла (на 4–10-й дни). Рентгеномаммография проводилась всем женщинам в возрасте старше 40 лет, при наличии узловых образований по данным пальпации и УЗИ – независимо от возраста. Консультация онколога-маммолога назначалась при подозрении или выявлении объемного образования в МЖ, при наличии серозных или кровянистых выделений из сосков МЖ проводилась дуктография.

МСГ проводилась всем женщинам на двухканальной гамма-спектрометрической установке УГС 2-«ЭНИН» (ЗАО «Энергомонтаж Интернешнл», г. Москва) через 24–36 ч после приема таблетки РФП сульфата железа ⁵⁹Fe активностью 29 кБк. Результаты измерения обрабатывались специальной компьютерной программой, входящей в состав установки, и представлялись в виде спектрограмм с указанием величины накопленной активности РФП в левой и правой МЖ. Пациенткам с доброкачественными заболеваниями МЖ УЗИ, рентгеномаммография и МСГ выполня-

лись неоднократно в динамике проводимой терапии индол-3-карбинолом, который был назначен 65 женщинам в суточной дозе 400 мг в течение 3–6 мес.

Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows. Результат считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. У трети женщин (35,2 %), вошедших в исследование, отсутствовали жалобы, клинические и инструментальные признаки заболеваний МЖ и половых органов в настоящее время или в анамнезе, а причинами визита к врачу послужили профилактический осмотр, прекоцептивная или прегравидарная подготовка, подбор методов контрацепции. Эти женщины составили контрольную группу (116 чел.).

Остальные 214 пациенток (64,8 %) при первом обращении предъявляли основные жалобы со стороны МЖ (2-я группа) или гениталий (3-я группа). Так как все больные прошли как гинекологическое, так и маммологическое обследование, то это позволило перекрестно оценить и сопоставить структуру заболеваний МЖ и половых органов в обеих группах.

Средний возраст женщин в группах существенно не отличался и составил $37,2 \pm 1,5$, $41,6 \pm 1,2$ и $39,50 \pm 1,02$ года соответственно. При этом большинство женщин 1-й группы (77,6 %) и 2/3 пациенток 2-й и 3-й групп (70,4 и 68,1 % соответственно) находились в репродуктивном возрасте.

Распределение патологических состояний МЖ в группе маммологических больных представлено на рис. 1.

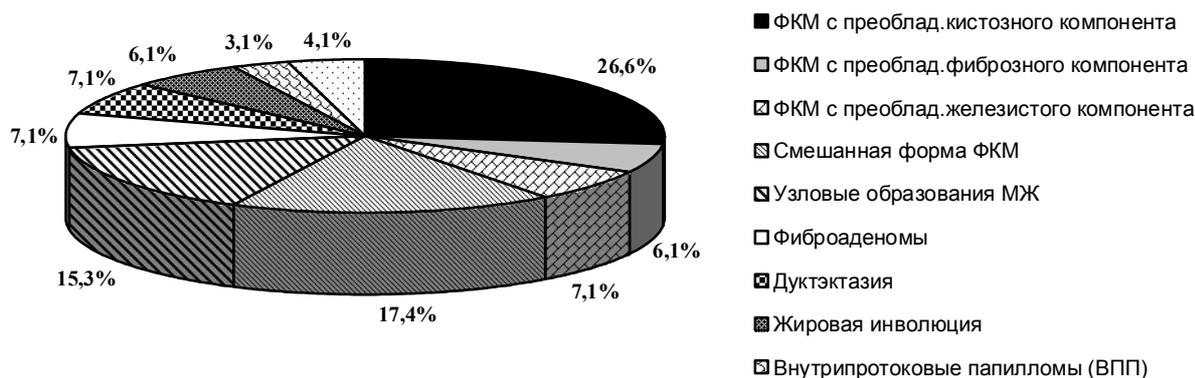


Рис. 1. Структура заболеваний МЖ у женщин 2-й группы (n=98)

Следует отметить, что у трети женщин (32,7 %) заболевание МЖ было впервые выявлено при данном обследовании. Однако более половины пациенток 2-й группы (53,1 %) указывали, что ранее им уже проводилось лечение по поводу патологии МЖ, в т.ч. оперативное – 16 женщинам (30,8 %). При этом средняя длительность заболевания составила $4,3 \pm 1,1$ года, варьируя от 1–2 мес. до 16 лет. Наиболее часто в структуре МЖ обнаруживались преобладание кистозного компонента, узловые образования (22,4 %), а также смешанные изменения. ФКМ с преобладанием железистого или фиброзного компонентов, эктазия протоков и жировая инво-

люция МЖ встречались примерно с одинаковой частотой, наиболее редко выявлялись внутрипротоковые папилломы (ВПП) (рис. 1). Заслуживает внимания тот факт, что у некоторых пациенток (4,1 %) при наличии клинических проявлений ФКМ структурных изменений в МЖ не обнаружено.

Все женщины с узловыми образованиями, ВПП, крупными кистами МЖ направлялись в онкологический диспансер для углубленного обследования и верификации диагноза. При этом у 16 пациенток (16,3 %) диагностирован рак МЖ I–IV стадий, подтвержденный цитологическим и/или гистологическим исследованием, у 7 женщин (7,1 %) –

фиброаденомы, в 3 случаях (3,1 %) подтверждены ВПП без атипической пролиферации эпителия.

Гинекологическое обследование маммологических больных позволило диагностировать болезни половых органов у 81 (82,3 %)

из них, при этом большинство случаев (71,6 %) составили сочетания различных гинекологических заболеваний (рис. 2). Почти у четверти женщин с патологией МЖ (22,5 %) гинекологические заболевания выявлены впервые при данном обследовании.

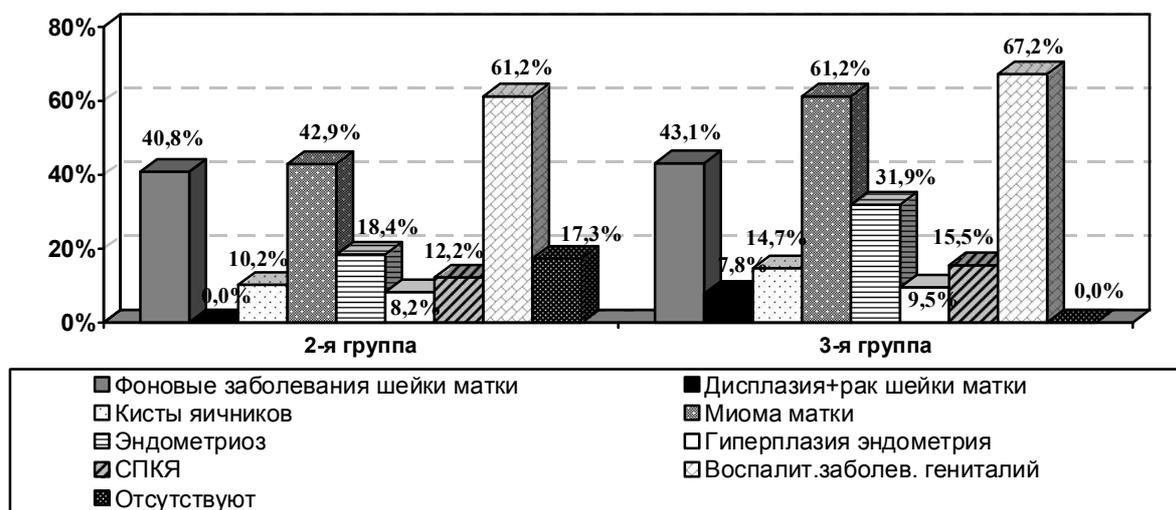


Рис. 2. Гинекологические заболевания у женщин 2-й (n=98) и 3-й (n=116) групп

Наиболее часто у пациенток 2-й группы встречались воспалительные процессы гениталий, в т.ч. вызванные инфекциями, передающимися половым путем (ИППП) (48,3 %), более чем у 40 % женщин болезни МЖ сочетались с миомой матки, фоновыми изменениями на шейке матки, у каждой пятой больной обнаружен генитальный эндометриоз. Частота гиперплазии эндометрия, кист яичников и синдрома поликистозных яичников в настоящее время или в анамнезе была примерно одинаковой и составила от 8,2 до 12,2 % (рис. 2).

Не менее интересные данные получены при параллельном обследовании женщин с гинекологическими заболеваниями (рис. 2). Наиболее частой причиной обращения к врачу пациенток этой группы послужили воспалительные заболевания гениталий, более половины из которых были ассоциированы с ИППП. У большинства гинекологических больных диагностирована миома матки, не-

редко в сочетании с эндометриозом (25,9 %) и гиперпластическими процессами эндометрия (8,6 %). У каждой второй женщины выявлены заболевания шейки матки, в т.ч. предраковые процессы и РШМ – у 9 пациенток (7,8 %).

Клинико-инструментальное обследование МЖ позволило диагностировать структурные изменения в них у 85 женщин (73,3 %), страдавших гинекологическими заболеваниями (рис. 3). Четверть пациенток ранее обращалась к специалистам по поводу заболеваний МЖ, при этом большинству из них (73,3 %) проводилось лечение, в т.ч. оперативное (10 %). У 18 женщин (15,5 %) некоторое время назад появились жалобы, характерные для заболеваний МЖ, однако к врачу они не обращались. Следует отметить, что почти у трети гинекологических больных (31,9 %) по данным скринингового обследования отмечены патологические изменения в МЖ при отсутствии каких-либо жалоб.

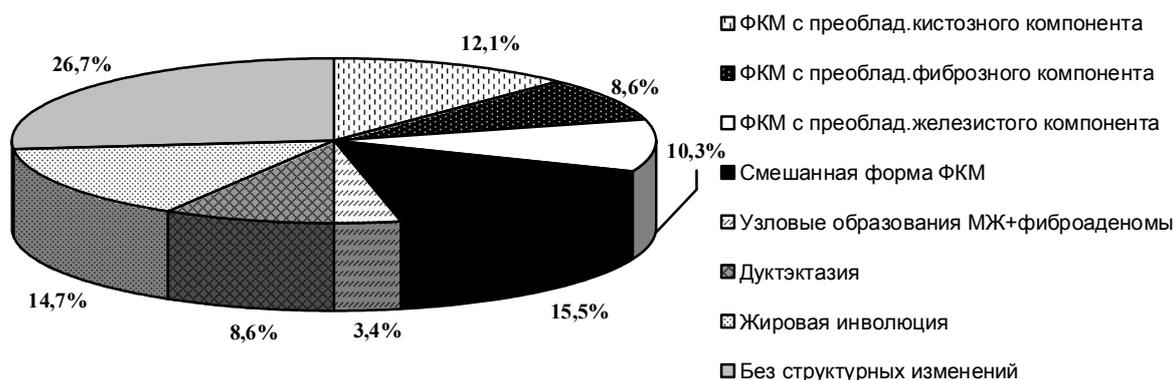


Рис. 3. Структура заболеваний МЖ у женщин 3-й группы (n=116)

Наиболее часто у женщин с заболеваниями половых органов диагностировались смешанные, инволютивные или кистозные изменения в МЖ, частота диффузных процессов с преобладанием фиброзного или железистого компонента, а также дуктэктазии была примерно одинаковой – от 8,6 до 10,3 %. Реже других встречались узловые образования и фиброаденомы МЖ. Только у 31 пациентки (26,7 %) не было патологических изменений МЖ (рис. 3).

При сопоставлении данных комплексного гинекологического и маммологического обследования женщин обеих групп установлено, что у 183 пациенток диагностированные патологические процессы МЖ наиболее часто протекали на фоне воспалительных заболеваний половых органов (61,7 %) и/или миомы матки (53,6 %), в т.ч. в сочетании с эндометриозом – у каждой третьей женщины (36,7 %).

Изолированным миомам, как правило, сопутствовали смешанные диффузные изменения (21,5 %) или образование кист МЖ (22,8 %), тогда как при сочетании миомы с эндометриозом достоверно чаще выявлялась ФКМ с преобладанием железистого компонента ($p < 0,005$). Лишь у каждой пятой женщины с миомой матки (21,5 %) отсутствовали изменения в МЖ, тогда как при сочетании миомы матки с эндометриозом или гиперплазией эндометрия нормальная структура МЖ встречалась почти в 2 раза реже.

Хронические воспалительные заболевания гениталий при отсутствии сопутствующих гиперпластических процессов матки со-

четались с нормальной структурой МЖ (19,1 %), смешанными и фиброзными изменениями (19,1 и 14,9 % соответственно), а также дуктэктазией (12,8 %). Заслуживает внимания тот факт, что ФКМ с преобладанием фиброзного компонента значительно чаще сопутствовала воспалительным заболеваниям половых органов, нежели гиперпластическим процессам матки ($p < 0,05$).

Напротив, опухолевые образования МЖ, в т.ч. РМЖ, в большинстве случаев сочетались с гиперпластическими заболеваниями матки (62,9 %), особенно часто – с миомой матки (29,6 %). При воспалительных процессах гениталий узловые изменения МЖ диагностировались достоверно реже (11,1 %; $p < 0,0005$).

В комплекс обследования всех женщин была включена также МСГ. Показатели МСГ представляют собой активность радиоактивного железа, накопленного в МЖ через 24 ч после приема таблетки сульфата железа ^{59}Fe активностью 29 кБк, измеренную за 5 мин. На полученных спектрограммах визуализируется накопление радионуклида в каждой из МЖ: либо равномерная фиксация препарата в обеих железах, либо повышенное его накопление в одной или обеих МЖ.

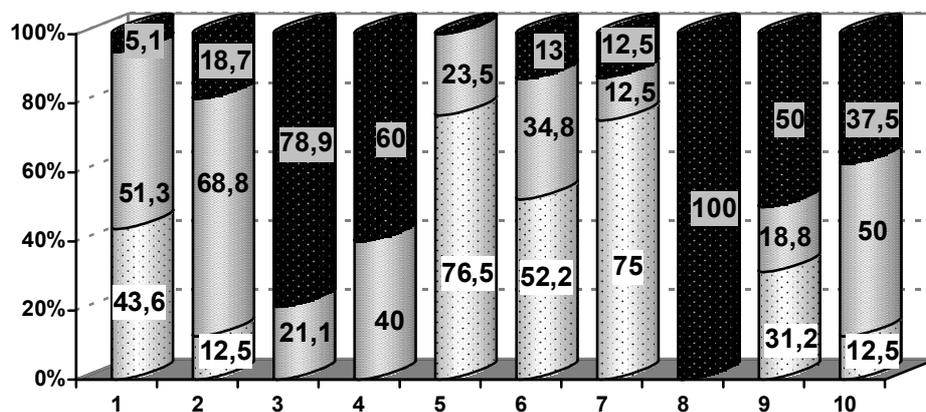
Анализ спектрограмм в контрольной группе показал, что средние показатели МСГ у здоровых женщин составили $430,5 \pm 713,7$. При этом среднее накопление РФП в левой и правой МЖ было симметричным. Полученные параметры МСГ расценены как нормальная фиксация радионуклида и в дальнейшем принимались в качестве эталонных значений для сравнения с показателями, вы-

являемыми при различной патологии МЖ. Интервалы нормофиксации РФП рассчитывались в пределах двух стандартных отклонений от средней величины ($M \pm 2\sigma$) и составили от 146 до 715.

У женщин с патологическими состояниями МЖ были получены различные параметры накопления РФП в МЖ: нормофиксация (от 146 до 715), выраженная (интенсивная) гиперфиксация радионуклида, превышающая верхнюю границу нормы в 2 раза и более (выше 1430), и умеренное (слабоинтенсивное) накопление РФП (от 715 до 1430).

При различных заболеваниях МЖ интенсивность накопления радионуклида была разной (рис. 4). При ФКМ с преобладанием

кистозного компонента, эктазии протоков, фиброаденомах, жировой инволюции МЖ наиболее часто определялась нормальная или слабоинтенсивная фиксация РФП, случаи интенсивного накопления ^{59}Fe либо отсутствовали, либо были единичными. В МЖ с фиброзными изменениями структуры преобладала умеренная гиперфиксация радионуклида, нормофиксация встречалась достоверно реже ($p < 0,05$). Однако средние показатели накопления РФП при указанных нозологиях хотя и превышали средние цифры нормофиксации, но существенно не варьировали ($p > 0,05$) и либо находились в пределах нормальных интервалов, либо были несколько выше нормы (табл. 1).



■ Интенсивная гиперфиксация РФП 1 – кистозная форма ФКМ; 2 – фиброзная форма ФКМ; 3 – железистая форма ФКМ;
 □ Умеренная гиперфиксация РФП 4 – смешанная форма ФКМ; 5 – дуктэктазия; 6 – жировая инволюция;
 ▒ Нормофиксация РФП 7 – фиброаденомы; 8 – узловатая форма ФКМ+ВПП; 9 – МЖ с локализацией рака;
 10 – противоположная МЖ при раке.

Рис. 4. Структура показателей МСГ при различной патологии МЖ

Для диффузных изменений МЖ с преобладанием кистозного или фиброзного компонентов и дуктэктазии не характерна пролиферация протокового или долькового эпителия [3, 8]. Пролиферативная активность фиброаденом, по-видимому, зависит от гистологического варианта опухоли, а также преобладания либо соединительнотканного, либо эпителиального компонента в ее составе. Вероятность озлокачествления фиброаденом низка и составляет 0,5–1,0 %, при интраканаликулярном варианте – несколько выше (1,0–7,5 %) [1, 8, 22]. В связи с этим перечисленные процессы могут быть условно отнесены к группе непролиферативных заболеваний МЖ. Представляется, что именно отсут-

ствием пролиферативной активности при указанных состояниях объясняются и высокие показатели МСГ. Единичные случаи гиперфиксации, вероятно, вызваны пролиферацией железистого компонента на фоне преобладания кистозной, фиброзной или жировой перестройки МЖ при указанных формах заболеваний.

Иная картина спектрограмм наблюдалась у пациенток, структура МЖ которых характеризовалась преобладанием железистого компонента, смешанными изменениями, а также наличием узловых доброкачественных образований и ВПП (рис. 4). У этого контингента больных в большинстве случаев отмечалось интенсивное накопление РФП, нор-

мальные показатели МСГ отсутствовали. Среднее накопление радиоизотопа в несколько раз превышало норму ($p < 0,0001$) и в 1,5–2,0 раза – средние показатели при непролиферативных заболеваниях МЖ ($p < 0,001$; см. табл. 1).

ФКМ с преобладанием железистого компонента, особенно в сочетании с миомой

матки и/или эндометриозом, а также узловые образования и ВПП характеризуются наибольшей интенсивностью пролиферативных процессов в МЖ [2, 3, 8, 11, 14, 18], при смешанных изменениях пролиферация эпителия выражена несколько меньше. С этим, вероятно, связана интенсивная гиперфиксация РФП в МЖ при указанной патологии.

Таблица 1

**Средние показатели фиксации РФП ^{59}Fe
у здоровых женщин и пациенток с различными заболеваниями МЖ**

Характер патологических изменений	Средний показатель			
	Левая МЖ (M±m)	95%-й ДИ	Правая МЖ (M±m)	95%-й ДИ
Без патологии (n=116)	426±15	397–455	435±15	406–464
Кистозная форма ФКМ (n=39)	761±62 ^{1,3}	636–886	688±42 ³	602–774
Фиброзная форма ФКМ (n=16)	882±77 ^{1,3}	719–1045	696±86 ³	513–879
Эктазия протоков (n=17)	519±65 ³	382–657	441±53 ³	328–554
Жировая инволюция (n=23)	611±89 ³	426–796	720±92 ³	451–989
Фиброаденомы (n=8)	613±162 ³	230–95	576±133 ³	262–890
Железистая форма ФКМ (n=19)	1627±112 ^{1,2}	1391–1862	1412±141 ^{1,2}	1115–1708
Смешанная форма ФКМ (n=35)	1388±63 ^{1,2}	1260–1516	1221±87 ^{1,2}	1045–1397
Узловая форма ФКМ+ВПП (n=6)	1830±169 ^{1,2}	1397–2264	1338±284 ^{1,2}	607–2069
Рак молочной железы (n=16)	Железа с раком	95%-й ДИ	Вторая железа	95%-й ДИ
	1986±322 ^{1,2}	1295–2676	1509±274 ^{1,2}	925–2091

Примечание. Различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с показателями МСГ: 1 – в здоровых МЖ; 2 – при непролиферативных заболеваниях МЖ; 3 – при пролиферативных заболеваниях МЖ (пояснения в тексте).

Характерно, что при диффузных изменениях структуры МЖ в большинстве случаев (67,5 %) наблюдалась симметричная фиксация РФП в левой и правой железах. Однако у трети пациенток с кистозной формой ФКМ обнаружилась патологическая асимметрия показателей МСГ (разница показателей составляла 30 % и более), которая в некоторых случаях (17,6 %) не совпадала с данными УЗИ о локализации кист. В целом, следует отметить, что интенсивность фиксации РФП в МЖ при кистозной форме мастопатии не зависела от размера и количества кист ($p > 0,05$). Эти данные дают возможность пред-

положить, что в кистах и соединительнотканых структурах стромы МЖ радионуклид не накапливается по причине наличия капсулы и плотности фиброзных образований.

При узловых образованиях МЖ, в т.ч. РМЖ, напротив, чаще отмечалась асимметричная гиперфиксация РФП (63,6 %), не всегда, однако, соответствующая локализации опухоли.

Неоднозначные результаты МСГ были получены при РМЖ. Так, параметры МСГ варьировали от нормальной до выраженной фиксации ^{59}Fe . У 5 женщин (12,5 %) в железе

с локализацией рака распределение радиоизотопа было нормальным, в остальных случаях отмечалась гиперфиксация препарата (рис. 4). Заслуживает внимания тот факт, что средние величины фиксации РФП в железе с локализацией рака оказались самыми высокими (табл. 1), превышая нормальные показатели в 4,5 раза ($p < 0,0001$), однако существенной разницы по сравнению с таковыми в противоположной железе и при пролиферативных заболеваниях МЖ не обнаружено ($p > 0,05$).

Следует отметить, что четкой зависимости интенсивности накопления РФП от размера раковой опухоли и, соответственно, стадии злокачественного процесса, а также патоморфологического варианта РМЖ не выявлено. У пациенток с невысокими показателями накопления РФП рак развился на фоне выраженных кистозно-фиброзных изменений, отека, воспаления или лимфостаза в тканях МЖ, либо, в частном случае, очаги атипичной пролиферации возникли в кисте, что могло стать причиной ложноотрицательных результатов.

В противоположной МЖ при одностороннем раке фиксация препарата в большинстве случаев (62,5 %) была нормальной или слабоинтенсивной (рис. 4). Однако средний уровень накопления радионуклида был сопоставим с таковым при железистой и смешанной формах ФКМ (табл. 1), что указывает на наличие пролиферативных процессов во второй железе. Это подтверждается клинически: более чем у половины женщин с РМЖ (53,6 %) выявлены различные структурные изменения противоположной МЖ, трактуемые как мастопатия. Полученные результаты совпадают с некоторыми литературными данными [8].

Согласно полученным результатам, общая чувствительность метода МСГ в диагностике заболеваний МЖ составила 72,4 % ($64,7 \div 79,3$). При кистозной, фиброзной формах мастопатии, фиброаденомах, дуктэктазии чувствительность метода низкая – 52,5 % ($41,02 \div 63,8$), тогда как при железистой, смешанной ФКМ, узловых образованиях, ВПП она достигает 79,9 % ($69,5 \div 88,5$), при РМЖ – 68,8 % ($41,8 \div 89,1$). Поскольку показатели МСГ при РМЖ, железистой и узловой фор-

мах ФКМ самые высокие, а при кистозных, фиброзных, инволютивных изменениях, дуктэктазии – слабоинтенсивные или не превышают норму, следует полагать, что высокий уровень накопленной активности РФП коррелирует с пролиферативной активностью эпителиальной ткани в МЖ.

Специфичность МСГ составила 89,7 % ($84,1 \div 93,6$), предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов – 86,3 % ($79,2 \div 91,7$) и 78,4 % ($72,02 \div 83,9$) соответственно.

Другим важным аспектом является рассмотрение возможности использования МСГ для контроля эффективности терапии диффузных форм мастопатии. Как указывалось выше, 65 пациенток с доброкачественными заболеваниями МЖ в течение 3–6 мес. получали лечение препаратами индол-3-карбинола. По данным обследования были выявлены следующие формы диффузной ФКМ: кистозная – у 29 женщин (44,6 %), фиброзная – у 12 пациенток (18,5 %), железистая – у 6 чел. (9,2 %), смешанная – у 8 женщин (12,3 %). Фиброаденомы были обнаружены в 5 случаях (7,7 %). У 5 пациенток при наличии жалоб отсутствовали ультразвуковые признаки патологии МЖ. Длительность приема индол-3-карбинола у 26 женщин (40 %) составила 3 мес., у 39 пациенток (60 %) – 6 мес.

Более половины женщин с ФКМ (53,8 %) отметили уменьшение болевого симптома уже через 1,0–1,5 мес. приема индол-3-карбинола, полное исчезновение клинических симптомов мастопатии отмечалось у большинства женщин (78,5 %) к концу 3-го мес. терапии. Только у 5 пациенток (7,7 %) клинический эффект от лечения отсутствовал в течение 3 мес. приема препарата, в связи с чем они прекратили лечение.

Наряду с клиническим улучшением в процессе терапии изменялась и структура МЖ. Так, при ФКМ с преобладанием кистозного компонента по данным УЗИ отмечено уменьшение среднего диаметра и количества кист. Через 3 мес. лечения средний размер кист уменьшился от исходного $9,5 \pm 0,6$ мм до $7,7 \pm 0,8$ мм, через полгода – до $7,2 \pm 1,2$ мм ($p < 0,005$). У трети женщин через 3–6 мес. терапии по данным сонографии наблюдалось

исчезновение единичных мелких кист размерами 3–9 мм. В целом, у женщин с кистозной формой ФКМ в динамике лечения было отмечено уменьшение количества кист по сравнению с исходным уровнем (критерий Вилкоксона $W=2,07$, $p<0,05$). При ФКМ с преобладанием фиброзного компонента, а также при фиброаденомах сонографическая и рентгенологическая структура МЖ до и после лечения осталась практически неизменной. Рентгенологическая картина МЖ пациенток с железистой и смешанной формами ФКМ через 3 мес. терапии в целом мало изменилась. Однако у большинства женщин, принимавших индол-3-карбинол в течение полугода (69,2 %), при контрольной рентгеномаммо-

графии было отмечено уменьшение плотности железистой ткани ($p<0,001$).

Динамика показателей МСГ в процессе лечения соответствовала улучшению клинической картины ФКМ и структурным изменениям МЖ (рис. 5).

Через 3 мес. терапии частота нормофиксации ^{59}Fe увеличилась в 1,8 раза, при этом частота гиперфиксации препарата снизилась на треть ($p>0,05$). Через полгода у большинства женщин отмечалось нормальное распределение РФП, умеренная гиперфиксация наблюдалась у 5 пациенток с железистой или смешанной формами ФКМ, интенсивное накопление – у 3 женщин с ФКМ с преобладанием железистого компонента.

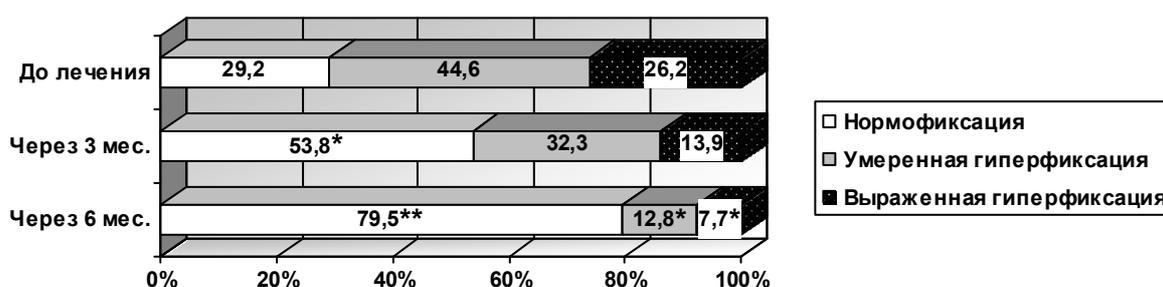


Рис. 5. Структура показателей МСГ у женщин с ФКМ в динамике лечения индол-3-карбинолом. При сравнении с исходными величинами различия достоверны при: * – $p<0,05$, ** – $p<0,001$.

Таким образом, полученные данные, безусловно, демонстрируют информативность метода МСГ в диагностике пролиферативных процессов МЖ, особенно на ранних стадиях развития заболевания, а также в качестве метода контроля эффективности лечения.

Заключение. Результаты единого маммологического и гинекологического скрининга показали, что лишь каждая третья женщина из всего обследованного контингента оказалась здоровой. У остальных женщин обследование подтвердило высокую частоту сочетания заболеваний МЖ и половых органов – 77,6 %.

Необходимость гинекологического обследования маммологических больных подтверждается тем фактом, что число пациенток с нарушениями в репродуктивной сфере увеличилось более чем на 20 % за счет женщин с впервые выявленными заболеваниями

половых органов. Соответственно, маммологическое обследование женщин с гинекологическими заболеваниями позволило впервые обнаружить патологические состояния МЖ и повысить количество ранее диагностированных болезней МЖ почти на 50 %. В целом, диагностическая эффективность скрининга, согласно данным настоящего исследования, возросла примерно на 40 %.

Выявление интенсивного накопления РФП в МЖ (в 3–4 раза больше нормы) свидетельствует о степени активности пролиферативных процессов в них, риске малигнизации и требует углубленного комплексного обследования пациенток для установления диагноза с использованием рентгенологического, ультразвукового и патоморфологического методов диагностики. Поэтому МСГ целесообразнее рассматривать в качестве дополнительного метода диагностики патологии МЖ,

способного оптимизировать качество комплексного гинекологического и маммологического обследования женщин с заболеваниями половых органов и МЖ.

Проведенное лечение женщин с ФКМ подтвердило эффективность индол-3-карбинола, в особенности при пролиферативных формах заболевания. Применение индол-3-карбинола способствовало улучшению течения либо клиническому выздоровлению пациенток с ФКМ, значительному подавлению очагов пролиферации в МЖ по данным УЗИ, рентгеномаммографии и МСГ через 3–6 мес. лечения.

Изложенные данные клинически подтверждают не только единство патогенеза заболеваний половых органов и МЖ, но и эффективность и необходимость комплексного гинекологического и маммологического скрининга женщин с использованием специальных методов обследования: сонографического, рентгенологического, радионуклидного, цитологического и др.

1. Атлас медицинских изображений молочной железы / под ред. Н. И. Рожковой. – М., 2010. – 346 с.

2. *Байлюк Е. Н.* Клинико-морфологические особенности пролиферативных процессов в молочной железе у больных миомой матки / Е. Н. Байлюк // Журн. акушерства и женских болезней. Вып. 1. – 2010. – Т. LIX. – С. 98–105.

3. *Бурдина Л. М.* Дисгормональные гиперплазии молочных желез – особенности развития, дифференциальная диагностика / Л. М. Бурдина // Радиология – практика. – 2007. – № 3. – С. 44–61.

4. *Васильев Д. А.* Маммографическая плотность молочных желез и определяющие ее факторы в свете повышенного онкологического риска / Д. А. Васильев, А. Н. Зайцев, Л. М. Берштейн // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. – № 3. – С. 15–22.

5. *Захарова Н. А.* Роль ультразвукового метода исследования молочных желез при реализации скрининга рака молочной железы / Н. А. Захарова, Е. В. Котляров, Дж. Маккей // Вестник Тюменского гос. ун-та. – 2011. – № 6. – С. 134–139.

6. *Кешелава В. В.* Диагностика и лечение мастопатии / В. В. Кешелава // Вестник РНЦРР МЗ РФ. – 2005. – № 4. – С. 44–49.

7. *Киселев В. И.* Индиол – регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы / В. И. Киселев, А. А. Ляшенко. – М., 2005. – 48 с.

8. Клиническая маммология. Современное состояние проблемы / под ред. Е. Б. Камповой-Полевой, С. С. Чистякова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 512 с.

9. *Кулагина Н. В.* Терапия фиброзно-кистозной болезни молочных желез у пациенток с миомой матки / Н. В. Кулагина // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2010. – № 1. – С. 40–43.

10. Медицина молочной железы: на стыке специальностей : пост-релиз и материалы научной программы II междисциплинарного форума. – М., 2012. – С. 24.

11. *Меских Е. В.* Роль дисфункции нейроэндокринной системы организма женщины в формировании патологии молочных желез на фоне миомы матки / Е. В. Меских, О. Р. Карагулян, Г. Б. Дикке // Уральский медицинский журн. – 2009. – № 7. – С. 109–111.

12. Молочные железы и гинекологические болезни / под ред. В. Е. Радзинского. – М., 2010. – 304 с.

13. *Навесова В. Ш.* Скрининг рака молочной железы у женщин / В. Ш. Навесова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – Т. 4, № 1. – С. 71–77.

14. *Овсянникова Т. В.* Возможности терапии дисгормональной патологии молочных желез у женщин с гинекологическими заболеваниями / Т. В. Овсянникова, Я. Б. Асриян, Ф. А. Ардус // Русский медицинский журн. – 2008. – Т. 16, № 17. – С. 12–15.

15. Подходы к превентивной маммологии / А. Х. Сабилов [и др.] // Российский биотерапевтический журн. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 94–97.

16. *Семиглазов В. Ф.* Скрининг для раннего выявления рака молочной железы / В. Ф. Семиглазов // Медицинский альманах. – 2008. – № 4. – С. 63–65.

17. Состояние гормонального статуса при доброкачественной дисплазии молочных желез / Е. В. Эль Акад [и др.] // Сибирский медицинский журн. – 2010. – Т. 25, № 4. – С. 105–107.

18. *Сухарев А. Е.* Молочная железа как индикатор состояния репродуктивного здоровья женщины / А. Е. Сухарев, Н. А. Беда, Т. Н. Ермолаева // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 4. – С. 94–96.

19. *Харченко В. П.* Возможности скрининговой маммоспектрометрии с радиофармпрепаратом на основе ⁵⁹Fe в диагностике опухолевых заболеваний молочных желез / В. П. Харченко, В. В. Кешелава, А. В. Сафонов // Вестник РНЦРР МЗ РФ. – 2006. – № 6. – С. 5652. – URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v6/papers/harchenko_v6.htm (дата обращения 24.10.2008).

20. Эффективность комплексного лечения больных с доброкачественными дисплазиями молочных желез и миомой матки / С. Э. Аракелов [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2012. – Т. 1, № 1. – С. 90–93.

21. Benign breast diseases / C. Courtillot [et al.] // J. Mammary Gland Biol. Neoplasia. – 2005. – Vol. 10, № 4. – P. 325–335.

22. Lobular intraepithelial neoplasia arising within breast fibroadenoma / G. Limite [et al.] // BMC Res. Notes. – 2013. – № 6. – P. 267.

23. Von Karsa L. Development and implementation of guidelines for quality assurance in breast cancer screening: The European experience / L. Von Karsa, S. Arrossi // Salud. Publica Mex. – 2013. – Vol. 55 (3). – P. 318–328.

COMPLEX EXAMINATION AND TREATMENT OF WOMEN WITH THE DISEASES OF THE BREAST AND GENITAL ORGANS

L.I. Trubnikova, N.Y. Tikhonova, N.A. Savinova

Ulyanovsk State University

The article presents the results of common gynecological and mammological examinations of women, who have shown a high co-morbidity of the genital organs and breasts – 77,6 %. The effectiveness of screening with a radionuclide mammoscintigraphy based of gamma-radiation ^{59}Fe increased by an average of 40 %. The mammoscintigraphy showed its informative value as the initial evaluation of women, and as a method for monitoring the effectiveness of indole-3-carbinol in the treatment of benign breast diseases.

Keywords: benign breast diseases, breast cancer, uterine leiomyoma, mammoscintigraphy based of gamma-radiation ^{59}Fe .

УДК 618.14-006.36-002.151-005.7

ВОЗМОЖНОСТИ РЕАЛИЗАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ ПОСЛЕ ЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ

Д.Т. Хаитова¹, Л.Ю. Давидян²¹Объединение родильного дома № 4 ЮЗАО г. Москвы,²Ульяновский государственный университет

В работе рассмотрено влияние перенесенной эмболизации маточных артерий по поводу миомы матки на последующее течение беременности, родов, послеродового периода и особенности состояния новорожденных.

Ключевые слова: эмболизация маточных артерий, миома матки, беременность, роды, послеродовый период.

Введение. Общеизвестно, что миома матки является самой распространенной доброкачественной опухолью репродуктивной системы женщины, и частота ее, по данным различных источников, колеблется от 20 до 44 % [5, 11]. В современной гинекологии проблема терапии миомы матки приобретает все большую актуальность в связи со значительным снижением возраста женщин, страдающих указанной опухолью [4]. Если 20–25 лет назад опухоль регистрировалась преимущественно у женщин старше 35 лет, у которых была реализована репродуктивная функция, то в настоящее время миома матки регистрируется у женщин до 30 лет, причем частота ее в этой возрастной группе постоянно растет [8]. В то же время увеличился средний возраст женщин, намеренных реализовать свою репродуктивную функцию [6].

Первая публикация, касающаяся лечения методом эмболизации массивных послеоперационных кровотечений, датирована 1979 г. и принадлежит J.A. Oliver. Однако применять эту давно известную методику именно для лечения фибромиомы матки догадался французский исследователь Jacques Ravina, который в 1990 г. использовал этот метод в качестве подготовительного этапа перед гистерэктомией для профилактики интраоперационной кровопотери. Автором было отмечено, что у большинства пациенток с миомой матки после эмболизации проходили беспоко-

ившие их симптомы, из-за чего некоторые вообще отказывались от операции. Указанный клинический эффект позволил начать использовать эмболизацию маточных артерий как альтернативу хирургическому лечению вначале у больных с крайне высоким операционным риском, а затем и у остальной категории пациентов [10].

В нашей стране впервые эмболизация маточных артерий (ЭМА) была проведена в начале 80-х гг. прошлого века в гинекологическом отделении Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН совместно со специалистами Института хирургии им. А.В. Вишневского у пациентки с массивным послеродовым кровотечением. Описание данного случая было опубликовано в газете «Известия» в статье «Мариону спасали все». В дальнейшем эмболизация проводилась у больных с ангиодисплазиями таза. В настоящее время накоплен достаточно большой опыт применения ЭМА как альтернативы хирургическому лечению миомы матки [2, 9, 12]. Учитывая тот факт, что миома матки достаточно часто является препятствием для реализации женщиной репродуктивной функции, ЭМА может служить адекватной заменой органосохраняющим вмешательствам при миоме матки [1, 3, 13, 14]. Вместе с тем в клинической практике до настоящего времени не было накоплено достаточного опыта по ведению беременности, ро-

дов и послеродового периода у женщин, перенесших ЭМА. Имеются отдельные работы, в которых указано, что беременность у женщин, перенесших ЭМА, возможна. Однако остаются нерешенными вопросы, касающиеся возможности вынашивания беременности после проведения ЭМА у женщин с миомой матки, четкого определения показаний и противопоказаний, а также ведения беременности у женщин после перенесенной ЭМА. Решение этих вопросов позволит расширить возможности терапии женщин с миомой матки и сохранить их репродуктивную функцию.

Цель исследования. Оптимизировать тактику ведения беременности, родов и послеродового периода у женщин с миомой матки, перенесших эмболизацию маточных артерий.

Материалы и методы. Для определения возможного влияния эмболизации маточных артерий как метода лечения миомы матки на репродуктивную функцию женщин и на развитие плода в последующую беременность был проведен ретро- и проспективный анализ амбулаторных карт, историй болезни, родов и состояния новорожденных у 74 женщин в возрасте от 27 до 38 лет (средний возраст в группе составил $32,6 \pm 2,5$ года).

Контрольную группу составили 85 здоровых женщин аналогичного возраста и их новорожденные дети. Средний возраст в группе контроля – $31,4 \pm 2,3$ года.

Исследование проводилось на базе женской консультации и родильного дома № 4 ЮЗАО г. Москвы. Все женщины были родоразрешены в период с 2009 по 2012 г.

Отбор клинического материала производился на основании клинического диагноза, подтвержденного результатами общеклинических и инструментальных методов обследования.

Все женщины были сопоставимы по таким параметрам, как возраст, семейное положение, социальный статус, характер сопутствующей соматической и хронической гинекологической патологии, и различались только наличием в анамнезе эмболизации маточных артерий по поводу миомы матки, что позволило считать полученные в дальнейшем результаты исследований репрезентативными.

Методика клинического обследования всех женщин состояла из сбора анамнеза и объективного обследования. Основные обследования были проведены всему контингенту женщин и включали в себя:

1. Сбор анамнеза, общий осмотр, акушерский осмотр, общеклиническое обследование в соответствии с принятыми стандартами и приказами МЗ РФ.

2. Ультразвуковое исследование фетоплацентарного комплекса (включающее в себя акушерский скрининг), исследование сосудов печени, почек, шейки матки, УЗИ органов малого таза в послеродовом периоде.

3. Морфологическое и гистологическое исследование последа.

4. Оценка состояния новорожденного в родах.

Полученные данные комплексно интерпретировали, выставляли диагноз, назначали профилактические и лечебные мероприятия.

Математическая обработка материала произведена в среде Windows XP с использованием статистического программного пакета Statistica 6.0. Достоверность различий между показателями оценивалась t-критерием Стьюдента [7].

Результаты и обсуждение. Анализ анамнеза женщин, вошедших в исследование, свидетельствовал о том, что достоверных различий по большинству перенесенных соматических заболеваний не было. Исключение составили заболевания пищеварительной системы (в частности, заболевания печени и желчевыводящих путей), а также эндокринопатии. В основной группе их было 32 ($43,2 \pm 5,8$ %) и 27 ($36,5 \pm 5,6$ %), в группе контроля – достоверно меньше: 6 ($7,1 \pm 2,7$ %) и 3 ($3,5 \pm 2,0$ %) соответственно.

Рассматривая гинекологическую патологию, следует отметить, что, кроме миомы матки, в анамнезе женщин основной группы достоверно чаще регистрировались такие заболевания, как хронические воспалительные заболевания придатков ($43,2 \pm 5,8$ %), гиперпластические процессы эндометрия ($55,4 \pm 5,8$ %), нарушения менструального цикла ($56,5 \pm 5,8$ %) (против аналогичных показателей в контрольной группе: $5,9 \pm 2,6$, $2,3 \pm 1,7$ и $3,5 \pm 2,8$ % соответственно ($p < 0,001$)).

Анализ менструальной функции показал, что в основной группе чаще определялись такие нарушения менструального цикла, как гиперменструальный синдром и дисменорея: у 41 (55,4±5,8 %) и 11 (12,9±3,7 %) женщин в группах соответственно ($p < 0,001$).

Анализ репродуктивной функции (исходы, осложнения предыдущих беременностей и родов) у женщин сравниваемых групп показал, что на каждую женщину основной группы приходилось в среднем по 2,06±0,10 беременности, у женщин в группе контроля этот показатель был достоверно выше – по 3,3±0,1, родов – по 0,86±0,10 и 1,1±0,1 соответственно, ранних выкидышей – по 0,5±0,1 и 0,03±0,01, поздние выкидыши были зарегистрированы только в основной группе, медицинских аборт – по 0,4±0,2 и 2,0±0,3 на одну женщину в группах соответственно. Привычная потеря беременности также была зарегистрирована только в основной группе – у 5 (6,7 %) женщин.

При анализе течения предыдущих беременностей у женщин сравниваемых групп обращает на себя внимание тот факт, что пациентки наиболее часто указывали на такую патологию, как угроза прерывания беременности, которую отмечали в анамнезе 48 (64,9 %) женщин основной группы и только и 11 (12,9 %) в группе контроля.

Как было указано выше, всем женщинам основной группы с целью сохранения специфической и репродуктивной функции, а части из них (6,7 %) в качестве лечения предполагаемой причины бесплодия была проведена эмболизация маточных артерий.

Анализ медицинской документации свидетельствовал о том, что до проведения вмешательства у всех пациенток миома матки сопровождалась комплексом симптомов, наиболее частыми из которых являлись нарушения менструального цикла и бесплодие. Кроме того, часть женщин имели миому матки больших размеров, при этом планировали реализацию репродуктивной функции. Так, миома матки до 12 нед. имела место у 21 (24,8±5,3 %) женщины, миома матки в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия – у 7 (9,4±3,4 %), миома в сочетании нарушениями менструального цикла –

у 39 (52,7±5,8 %), миома в сочетании с бесплодием – у 14 (18,9±4,6 %) пациенток. У остальных миоматозные узлы были меньше 12 нед. (53 (71,6±5,3 %) женщины) или имело место субмукозное расположение узлов в сочетании с нарушениями менструального цикла (9 (12,1±3,8 %) пациенток).

Характер восстановительного периода после перенесенной ЭМА показал, что большинство женщин основной группы не имели ранних осложнений в послеоперационном периоде. Вместе с тем у 5 (6,7±2,9 %) пациенток отмечалась аменорея в первые месяцы после вмешательства. На полный регресс миоматозных узлов в течение первого года после ЭМА указывала 31 (41,9±5,8 %) пациентка, у 58 (78,3±4,8 %) женщин регресс узлов был частичным. И, наконец, реализация репродуктивной функции у 58 (78,3±4,8 %) женщин наступила в течение первого года после проведения ЭМА.

Анализ настоящей беременности показал, что ее течение у большинства женщин, перенесших ЭМА, имело ряд особенностей.

Следует отметить, что на диспансерный учет все женщины в обеих группах встали в ранние сроки и были заинтересованы в продолжении и благополучном исходе гестации.

Анализ соматической патологии, на фоне которой развивалась настоящая беременность, показал, что наибольшее число заболеваний пришлось на эндокринную патологию. В основном это были женщины с ожирением различной степени выраженности и патологией щитовидной железы – в основной группе таких пациенток было 5 (6,7±2,9 %) и 16 (21,6±4,8 %), в контрольной – 1 (1,2±1,2 %) и 5 (5,9±2,6 %) соответственно. По остальным заболеваниям существенных различий выявлено не было.

Анализ настоящей беременности показал, что ее начало у 14 (18,9±4,5 %) женщин основной и 5 (5,9±2,6 %) контрольной группы осложнилось развитием раннего токсикоза ($p > 0,05$), который в легкой форме был зарегистрирован у 6 (8,1±3,1 %) женщин в основной группе и 4 (4,7±2,3 %) – в группе контроля, средней степени тяжести – у 2 (2,7±1,9 %) и 1 (1,2±1,2 %) беременных соответственно ($p > 0,05$). Тяжелые проявления

раннего токсикоза были зарегистрированы только в основной группе – у 4 пациенток (5,4±2,6 %).

Следует отметить, что у 55 (74,3±5,1 %) беременных основной группы не встречались единичные проявления осложнений: практически у всех регистрировалось более 2-х осложнений настоящей гестации. В контрольной группе осложнения беременности были отмечены у 47 (55,3±5,4 %) женщин, из них единичные – у 39 (45,9±5,4 %), множественные – у 9 (10,6±3,4 %) обследованных.

В среднем на каждую женщину основной группы приходилось по 3,00±0,06 осложнения беременности, в контрольной группе этот показатель был достоверно ниже и составил 0,60±0,02 ($p < 0,001$). Изучая характер осложнений внутри групп, следует отметить, что у женщин, перенесших ЭМА, достоверно чаще регистрировалось такое осложнение, как угроза прерывания беременности, в связи с чем в различные сроки беременности были госпитализированы 56 (75,6±5,0 %) пациенток основной группы и 8 (9,4±3,1 %) беременных контрольной группы ($p < 0,001$). Следует отметить, что 46 (62,1 %) женщин основной группы в течение беременности были госпитализированы неоднократно в различные сроки гестации.

Наиболее часто угроза выкидыша регистрировалась у беременных основной группы в ранние сроки (до 12 нед.), по мере возрастания срока беременности частота угрозы ее прерывания снижалась и в поздние сроки не имела различий в сравниваемых группах.

Сонографическое исследование свидетельствовало о том, что у женщин, перенесших ЭМА, в ранние сроки выявлено относительное повышение доплерометрических показателей в маточной и яичниковых артериях по сравнению с нормой. Исследование кровотока в почечных и печеночных сосудах свидетельствовало также об имеющихся различиях у женщин основной и контрольной групп.

В ранние сроки беременности у всех женщин в группах отмечали двухфазную форму кривой скоростей кровотока (КСК). Во II и III триместрах были зафиксированы все варианты: двух-, монофазные и плоские формы КСК.

У женщин основной группы V_{max} (максимальная скорость кровотока) в междолевых почечных венах правой почки на сроке 10–14 нед. беременности составила 15,8±1,6 см/с, на сроке 20–24 нед. – 16,8±1,5 см/с, на сроке 30–34 нед. – 11,4±1,6 см/с; V_{max} в междолевых почечных венах левой почки – 17,4±1,2, 15,8±1,3, 10,4±1,7 см/с соответственно.

V_{min} (минимальная скорость кровотока) в междолевых почечных венах правой почки у пациенток, перенесших ЭМА, на сроках 10–14 нед., 20–24 нед., 30–34 нед. – 18,4±1,2, 13,7±1,3, 12,8±1,3 см/с соответственно. V_{min} в междолевых почечных венах левой почки – 19,4±1,3, 15,9±1,3, 13,2±1,6 соответственно.

ΔV (показатель разницы максимальной и минимальной скоростей кровотока) в междолевых почечных венах правой почки у женщин основной группы на сроках 10–14 нед., 20–24 нед., 30–34 нед. составил 4,8±0,2, 5,2±0,4, 5,7±0,4 см/с соответственно; ΔV в междолевых почечных венах левой почки – 10,2±0,3, 4,7±0,3, 5,2±0,4 см/с соответственно. RIVI (Renal Interlobar Vein Impedance Index; $RIVI = (V_{max} - V_{min}) / V_{max}$) в междолевых почечных венах правой почки на указанных сроках – 0,31±0,06, 0,42±0,06, 0,51±0,04 соответственно; RIVI в междолевых почечных венах левой почки – 0,88±0,02, 0,36±0,04, 0,56±0,05 соответственно.

V_{max} в междолевых почечных венах правой почки у женщин контрольной группы на сроке 10–14 нед. беременности – 13,9±1,4 см/с, на сроке 20–24 нед. – 11,9±1,8 см/с, на сроке 30–34 нед. – 9,9±1,7 см/с; V_{max} в междолевых почечных венах левой почки – 22,4±1,8, 14,6±1,9, 10,7±1,7 см/с соответственно. V_{min} в междолевых почечных венах правой почки при физиологически протекающей беременности на указанных сроках – 11,2±1,1, 8,9±1,4, 6,7±1,7 см/с соответственно; V_{min} в междолевых почечных венах левой почки – 14,7±0,9, 11,7±1,1, 7,8±1,4 соответственно. ΔV в междолевых почечных венах правой почки на сроках 10–14 нед., 20–24 нед., 30–34 нед. – 2,7±0,4, 3,0±0,6, 3,2±0,6 см/с соответственно; ΔV в междолевых почечных венах левой почки – 7,7±0,4, 2,9±0,3, 2,9±0,5 см/с соответственно. RIVI в междолевых почечных венах правой

почки на сроках 10–14 нед., 20–24 нед., 30–34 нед. – $0,24 \pm 0,05$, $0,29 \pm 0,09$, $0,33 \pm 0,07$ соответственно; RIV1 в междолевых почечных венах левой почки – $0,52 \pm 0,04$, $0,26 \pm 0,06$, $0,31 \pm 0,08$ соответственно.

Таким образом, при доплерометрическом исследовании междолевых почечных вен у женщин с физиологически протекающей беременностью отмечаются более низкие показатели RIV1 по сравнению с женщинами, перенесшими ЭМА.

Далее, по мере прогрессирования беременности, во II–III триместрах у 41 женщины основной группы отмечали проявление клиники гестоза.

Гестоз легкой степени развился у 25 (33,7 %) обследованных женщин, средней степени тяжести – у 4 (5,4 %) женщин, тяжелый гестоз – у 2 (2,7 %) (оценивали по шкале Гоеске в модификации Г.М. Савельевой).

Помимо гестоза, в основной группе достаточно часто встречались признаки плацентарной недостаточности – у 31 (48,9 %) беременной. Диагноз выставлялся на основании данных эхографической фетометрии, плацентографии, кардиотокографии, доплерографической оценки маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения, подтверждался ретроспективно данными гистоморфологического исследования последа.

Для стандартизации изменений структуры плаценты в процессе гестации использовали классификацию P. Grannum et al.

II степень зрелости плаценты до 32 нед. указывает на преждевременное созревание плаценты. Эти изменения были определены ультразвуковыми методами у 7 (10,7 %) женщин в основной группе.

В III триместре, по данным УЗИ, преждевременное созревание плаценты у беременных, перенесших ЭМА, встречалось достоверно чаще ($p < 0,001$), чем у женщин в контрольной группе: у 61 (98,3 %) и 32 (37,6 %) обследованных соответственно; симметричный тип ЗРП выявлялся также достоверно чаще у детей, рожденных от женщин с ЭМА, – у 13 ($20,0 \pm 5,0$ %), в контрольной группе – у 2 ($2,3 \pm 1,6$ %) ($p < 0,01$); асимметричный тип ЗРП установлен только у 2 ($3,1 \pm 2,1$ %) детей основной группы.

Оценка маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока свидетельствовала о том, что во втором триместре беременности индекс резистентности (ИР) в маточных артериях (МА) у пациенток основной группы составлял $0,67 \pm 0,07$, что было достоверно выше нормальных показателей ($0,51 \pm 0,05$, $p < 0,05$), в III триместре эти различия были еще более выраженными – $0,69 \pm 0,11$ по сравнению с нормальными показателями $0,45 \pm 0,07$ ($p < 0,001$). В контрольной группе достоверных различий показателей ИР в МА по сравнению с нормой получено не было – $0,53 \pm 0,08$ и $0,48 \pm 0,07$ во II и III триместрах соответственно.

Далее нами был проведен анализ показателей индексов сосудистого сопротивления в артерии пуповины (АП) плода во II–III триместрах беременности, в результате чего было установлено, что ИР в АП во II триместре в основной группе составил $0,75 \pm 0,11$, что не имело достоверных отличий от нормальных показателей $0,72 \pm 0,05$, в III триместре – $0,68 \pm 0,11$, что также достоверно не отличалось от нормы $0,58 \pm 0,05$. У женщин контрольной группы показатели ИР в АП также достоверно не отличались от нормальных: $0,74 \pm 0,09$ и $0,60 \pm 0,09$ во II и III триместрах соответственно.

Анализируя показатели доплерометрии, обнаружили, что нарушения кровотока Ia степени, затрагивающие маточный кровоток, были выявлены у 11 ($14,8 \pm 4,2$ %) беременных, перенесших ЭМА, в контрольной группе была только одна такая беременная ($1,2 \pm 1,2$ %) ($p < 0,001$).

При проведении КТГ начальные признаки хронической внутриутробной гипоксии диагностировались по снижению variability базального ритма, уменьшению количества акцелераций, сомнительному нестрессовому тесту. Такие изменения были выявлены нами у 42 ($64,6 \pm 6,0$ %) женщин основной и у 7 ($8,3 \pm 3,0$ %) женщин контрольной группы ($p < 0,001$).

Кроме этого, у этих женщин при проведении вентиляционного теста на фоне брадикардии с децелерациями появлялась тахикардия и сальтаторный тип ритмограммы, что было расценено нами как проявления синдрома «дезадаптации плода».

Следует отметить, что всем женщинам с установленным диагнозом назначалась адекватная терапия, однако у 5 (7,7±3,3 %) беременных основной группы при кардиальном контроле выявлялись поздние длительные, глубокие децелерации и продолжительные участки монотонного ритма, что в комплексе показателей послужило показанием для экстренного оперативного родоразрешения.

Далее был проведен анализ исходов настоящей беременности, течения родового акта, послеродового периода, оценено состояние новорожденных, проведено гистологическое исследование последа.

Нами было выявлено, что у 9 (12,2 %) женщин основной группы беременность закончилась самопроизвольным выкидышем в различные сроки. До 12 нед. беременность прервалась у 7 (9,7 %) женщин, а в сроки от 12 до 22 недель – у 2 (2,7 %) пациенток основной группы. В контрольной группе таких женщин не было. Преждевременные роды (32–36 нед.) были зарегистрированы у 18 (24 %) женщин основной группы и только у одной (1,1 %) – в группе контроля.

У большинства женщин в обеих группах регистрировались естественные роды. В то же время каждая третья пациентка основной группы была родоразрешена кесаревым сечением, в контрольной группе таких женщин было достоверно меньше: 22 (33,8±5,9 %) и 8 (9,4±3,1 %) соответственно ($p<0,01$).

Укажем, что в основной группе показаниями к операции служили дистресс плода с высоким риском его антенатальной гибели – 5 (7,7±3,3 %) случаев, тяжелые формы гестоза – 2 (3,0±2,1 %), аномалии родовой деятельности, не поддающиеся медикаментозной коррекции, – 10 (15,4±4,5 %) и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – 4 (6,1±3,0 %) случая. В контрольной группе: клинически узкий таз – у 2 (2,3±1,7 %) пациенток, острая гипоксия плода в родах – у 1 (1,1±1,1 %) и аномалии родовой деятельности, не поддающиеся медикаментозной коррекции, – у 3 (3,5±2,0 %) женщин.

Роды, закончившиеся самопроизвольно, также имели ряд особенностей: у женщин основной группы имелся ряд осложнений,

число которых было почти в 3 раза больше, чем у родильниц контрольной группы. Наиболее часто встречались такие нарушения, как несвоевременное излитие околоплодных вод – у 18 (27,7±5,6 %) пациенток в основной и 4 (4,7±2,3 %) в контрольной группе ($p<0,05$) и аномалии родовой деятельности, требующие медикаментозной коррекции, – у 16 (24,6±5,4 %) и 2 (2,4±1,7 %) женщин соответственно ($p<0,05$).

Помимо этого, обращала на себя внимание высокая частота дискоординированной родовой деятельности, которая отмечалась только у пациенток основной группы – в 10 (15,3±4,5 %) случаях. Кровотечение в последовом и раннем послеродовом периодах диагностировалось у 3 (4,6±2,6 %) женщин основной группы, в контрольной группе этого осложнения родов зарегистрировано не было. Патологическая кровопотеря в родах была отмечена у 9 (13,8±4,3 %) женщин в основной группе, в контроле была только одна такая женщина (1,2±1,2 %).

Показатели родового травматизма также были выше в основной группе: разрыв шейки матки был зарегистрирован у 18 (27,7±5,6 %) женщин, перенесших ЭМА, и только у 3 (3,5±2,0 %) в контрольной группе, разрывы влагалища – 21 (32,3±5,8 %) в основной группе и 7 (8,2±3,0 %) в контроле ($p<0,05$). По остальным показателям достоверных различий не было.

Отметим, что качество оказания акушерской помощи в родах было примерно одинаковым в обеих группах, поскольку почти все женщины были родоразрешены в одном родильном доме и наблюдались в одной женской консультации, распределяясь по территориальному принципу.

В то же время нами были получены различия в структуре осложнений послеродового периода. Отметим, что у 4 (6,1±3,0 %) женщин, перенесших ЭМА, были зарегистрированы послеродовые септические осложнения. В основном это были послеродовый эндометрит, развившийся на фоне задержки частей последа, и мастит. В основной группе таких женщин было 2 (3,1±2,1 %) и 2 (3,1±2,1 %) соответственно, в контроле таких пациенток не было.

Далее нами было оценено состояние 150 новорожденных. В основной группе родилось 65 детей, в группе сравнения – 85 детей.

8–10 баллов по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин жизни было у 51 (78,4±5,1 %) ребенка. Асфиксия легкой степени (5–7 баллов) зарегистрирована в основной группе у 7 (12,3±4,1 %) детей, в контрольной группе – у 8 (8,2±3,0 %), асфиксия средней степени тяжести – у 4 (6,1±3,0 %) в основной группе и у 1 (1,1±1,1 %) в контрольной. Отметим, что тяжелая асфиксия была установлена у 2 (3,1±2,1 %) детей из основной группы. В контрольной группе детей, родившихся с тяжелой асфиксией, не было.

Недоношенных детей (родившихся в сроки 32–36 нед.) в основной группе было 18 (27,7 %), в контрольной – 1 (1,1 %).

При сравнении средних значений ростовых показателей у новорожденных в изучаемых группах мы выявили, что в основной группе средняя масса новорожденных составила 2830,0±48,4 г, в контрольной группе – 3310,0±56,6 г. Средние показатели роста новорожденных составили соответственно 51,8±3,2 и 52,8±3,8 см. Достоверные различия массы тела у новорожденных основной группы и группы сравнения наблюдались в основном среди детей до 3000 г.

В основной группе масса тела до 3000 г зарегистрирована у 15 (23,1 %) новорожденных, что в 2,5 раза больше, чем в контрольной группе (8 (9,4 %) детей ($p < 0,05$)). Это закономерно, поскольку течение беременности у женщин, перенесших ЭМА, сопровождается большим числом осложнений, в частности недостаточностью фетоплацентарной системы и гестозами.

Оценивая состояние новорожденных, следует отметить высокий удельный вес патологии у детей, рожденных от матерей, перенесших ЭМА. Перинатальное поражение ЦНС гипоксического генеза диагностировано у 8 (12,3 %) новорожденных основной группы, в контрольной таких детей было достоверно меньше – 1 (1,2 %) ($p < 0,001$). Эти нарушения мы также связывали с проявлениями недостаточности фетоплацентарного комплекса и хронической внутриутробной гипоксией. Следует отметить, что гипотрофия

различной степени тяжести была выявлена у 15 (23,1±5,2 %) новорожденных основной группы и только у 2 детей (2,3±1,6 %) контрольной группы. Кроме того, часто встречаемой патологией у детей, рожденных от матерей основной группы, была гипоксия различной формы и степени тяжести, частота которой в 3,5 раза превышала аналогичный показатель контрольной группы. У новорожденных из основной группы преобладали сочетанные формы гипоксии. У 3 (4,6 %) детей в основной и у 3 (3,5 %) в контрольной группе была диагностирована родовая травма. Отметим, что перинатальных потерь зафиксировано не было.

Исследования последов показали, что инфаркты плаценты регистрировались в основной группе в 15 (23,1±3,2 %) случаях, в контрольной группе – в 2 (2,3±1,7 %) ($p < 0,001$), массивное отложение фибриноида в основной группе – в 42 (65,6±6,0 %) случаях, в контрольной – в 2 (2,4±1,7 %) ($p < 0,001$). Коллагенизация стромы, бедность кровеносными сосудами терминальных и стволовых ворсин в основной группе определялись в 13 (20,0±5,0 %) случаях, в контрольной группе – в 3 (3,5±2,0 %) ($p < 0,001$), увеличение симпластических почек с признаками дистрофии, преобладание промежуточных ворсин и диссоциированное развитие котиледонов обнаруживались в основной группе в 3 (4,6±2,6%) случаях, а в контроле их не было.

При гистологическом исследовании в плацентах, полученных от женщин, перенесших ЭМА, в межворсинчатом пространстве часто определялись свободные эритроциты, тромбы, фибрин, десквамированный эпителий, фибриноид.

Кроме того, регистрировались плаценты с пролиферацией терминальных ворсин, приводящей к сужению межворсинчатого пространства. В базальном слое децидуальной оболочки отмечали участки дистрофии, некроза, воспалительных, лимфогистиоцитарных инфильтратов, тромбозов, кальцинозов.

Согласно стандартному гистологическому протоколу обследования нами было выделено 3 вида плацент: плаценты обычного строения – в основной группе – 20 (30,8±5,7 %), в контроле – 81 (95,3±2,3 %); плаценты с при-

знаками компенсаторно-приспособительных реакций (полнокровие, гипертрофия ворсин, расширенные капилляры, сужение межворсинчатого пространства, наличие «синтициальных почек») – в основной группе – 42 (64,6±6,0 %), в контроле – 3 (3,5±2,0 %); плаценты с проявлениями посткомпенсаторного склероза (варикознорасширенные стволые вены с расширенными паравазальными сосудами, гиперплазия хориального эпителия с формированием синцитиальных почек, гиперплазия периферического цитотрофобласта, пролиферация ворсинчатого и вневорсинчатого цитотрофобласта, патологическая незрелость ворсинчатого дерева, преобладание хаотичных, склерозированных ворсин) – в основной группе – 3 (4,6±2,6 %), в контрольной – 1 (1,2±1,2 %).

Следует отметить, что приведенные показатели изменения плацент в основной и контрольной группах в основном подтверждают диагнозы осложнений беременности, выставленные в период гестации.

Полученные результаты дают основание предполагать, что перечисленные нарушения являются результатом гистоморфологических изменений, происходящих в эндо- и миометрии при развитии миомы матки. ЭМА, устраняя клинические проявления (собственно опухоль), не влияет на патогенез развития миомы матки: остаются изменения как сосудистого звена, так и рецепторного аппарата матки.

Проведенный через год анализ менструальной функции женщин основной группы показал, что восстановление цикла произошло в течение первых 6 мес. после родов у 41 (63,1±6,0 %) женщины, от 6 до 10 мес. – у 24 (36,9±6,0 %). В контрольной группе этот показатель был несколько иным, поскольку основная масса женщин контрольной группы продолжала грудное вскармливание до достижения ребенком 1 года: 10 (12,9±3,7 %) и 75 (88,2±3,5 %) соответственно. Длительность и характер десквамационной фазы менструального цикла у различных контингентов обследованных также различались: после родов в обеих группах продолжительность менструального кровотечения была в пределах 3–6 дней. При этом скудных менструаций не было зарегистрировано ни у одной женщины

в обеих группах. В то же время обильные менструации отмечали 72 (84,7±3,9 %) женщины, имевшие в анамнезе ЭМА, и только 13 (15,3±3,9 %) женщин контрольной группы ($p < 0,001$). Отметим также, что в основной группе почти у половины женщин (38 (58,6±6,1 %)) отмечался антепонирующий менструальный цикл, что также было значительно больше, чем в контрольной группе (4 (4,7±2,3 %), $p < 0,001$).

Переходя к нарушениям менструальной функции, отметим, что в течение первого года после родов они сформировались у части женщин как основной, так и контрольной группы. При этом в основной группе нарушения были связаны с ритмом и объемом менструаций (гиперменструальный синдром) – у 38 (58,4±6,1 %) женщин, а в контрольной – с болевыми ощущениями в первые дни менструального цикла (дисменорея) – у 19 (15,2±3,9 %), в основной – только у 9 (13,8±4,3 %, $p > 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что восстановление специфических функций у женщин, перенесших ЭМА, происходило в соответствии с общими физиологическими законами, в то же время, в отличие от контрольной группы женщин, нарушений менструальной функции у таких пациенток отмечается больше, хотя через год послеродового периода достоверных различий в выявленных нарушениях не было. Рассматривая частоту рецидивов, отметим, что миомадозные узлы у женщин, перенесших ЭМА до беременности и родов, выявлялись в 15 (20,3±4,7 %) случаях. При этом размер этих узлов был небольшим и не превышал 30 мм.

Учитывая полученные результаты, нами был предложен алгоритм ведения женщин с миомой матки, перенесших ЭМА и планирующих беременность, который включает несколько этапов.

I этап – догестационная подготовка:

а) выявление нарушений состояния соматического и гинекологического здоровья, а также эндокринных нарушений с их догестационной коррекцией;

б) гормональная поддержка адекватного функционального состояния эндометрия в целях обеспечения полноценного последую-

шего развития хориона за 3–4 мес. до планируемой гестации после проведенной ЭМА.

II этап – ведение беременности:

а) госпитализация в ранние сроки для гормональной и сосудистой поддержки формирующегося хориона;

б) включение в ультразвуковой скрининг доплерометрического исследования почечных и печеночных вен во всех триместрах беременности;

в) во втором и третьем триместре – профилактика недостаточности фетоплацентарного комплекса в условиях стационара;

г) родовая госпитализация в 38 нед. для определения сроков и методов родоразрешения.

III этап – ведение послеродового периода – послеродовая коррекция восстановления менструальной функции и продолжение профилактики рецидива и роста миоматозных узлов.

Этапная тактика ведения таких женщин позволяет проводить своевременную коррекцию осложнений гестационного процесса и доносить беременность до рождения жизнеспособного ребенка.

Выводы:

1. Развитие миомы матки у женщин сопровождалось рядом сопутствующих заболеваний, среди которых имели значение такие, как функциональные нарушения печени и желчевыводящих путей ($43,2 \pm 5,8 \%$), а также эндокринопатии ($36,5 \pm 5,6 \%$). Из гинекологических заболеваний, сопутствующих миоме матки, наиболее часто встречались такие, как хронические воспалительные заболевания придатков ($43,2 \pm 5,8 \%$), гиперпластические процессы эндометрия ($55,4 \pm 5,8 \%$), нарушения менструального цикла ($56,5 \pm 5,8 \%$) и вторичное бесплодие ($64,8 \pm 5,6 \%$).

2. У женщин, перенесших ЭМА, частота угрозы прерывания беременности достигала $75,6 \pm 5,0 \%$, при этом преждевременные роды регистрировались у каждой четвертой женщины ($24,3 \pm 5,0 \%$), а до 22 нед. беременность прервалась у $12,1 \pm 3,8 \%$ пациенток.

3. Основными осложнениями настоящей беременности являлись недостаточность фетоплацентарного комплекса ($48,9 \pm 5,8 \%$) и гестозы ($55,4 \pm 5,8 \%$). Роды наиболее часто

осложнялись такими нарушениями, как несвоевременное излитие околоплодных вод ($27,7 \pm 5,6 \%$) и аномалии родовой деятельности ($24,6 \pm 5,4 \%$). Кровотечение в последовом и раннем послеродовом периодах диагностировалось у 3 ($4,6 \pm 2,6 \%$) женщин, перенесших ЭМА, при этом патологическая кровопотеря была отмечена у $13,8 \pm 4,3 \%$ женщин.

4. Ультразвуковое доплерометрическое исследование почечных и печеночных вен показало, что для женщин с миомой матки, перенесших ЭМА, характерно повышение RVI в междолевых почечных венах и понижение пиковой скорости зубца А в печеночных венах, что подтверждает наличие венозной компрессии, которая в свою очередь имеет значение в развитии таких осложнений, как гестоз и недостаточность фетоплацентарного комплекса. У $14,8 \pm 4,2 \%$ женщин, перенесших ЭМА, были выявлены нарушения маточного кровотока Ia степени.

5. Морфологическая характеристика плацент у женщин, перенесших ЭМА, подтверждает высокую частоту осложнений беременности, связанных в основном с сосудистыми факторами (недостаточность фетоплацентарного комплекса, гестозы различной степени тяжести), причем эти нарушения формируются в самом начале гестации и приводят впоследствии к нарушениям здоровья новорожденных, в частности к развитию ЗРП ($23,1 \pm 5,2 \%$), перинатальным поражениям ЦНС гипоксического генеза ($12,3 \pm 4,1 \%$).

6. Через год после родов у 15 ($20,3 \pm 4,7 \%$) женщин выявлялся рецидив миоматозных узлов (размер узлов не превышал 30 мм). Восстановление специфических функций происходило в соответствии с общими физиологическими законами, однако у $58,4 \pm 6,1 \%$ пациенток сформировалась гиперполименорея, что обусловило необходимость медикаментозной коррекции.

7. Алгоритм ведения беременных с миомой матки, перенесших ЭМА, помимо стандартных обследований, предусматривает обязательное доплерометрическое исследование почечных и печеночных вен, а также гормональную профилактику недостаточности фетоплацентарного комплекса с самого начала гестации.

1. *Арютин Д. Г.* Эмболизация маточных артерий у больных с миомой матки с учетом особенностей кровоснабжения органов малого таза : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д. Г. Арютин. – М., 2011. – 24 с.
2. *Бобров Б. Ю.* Эмболизация маточных артерий в лечении миом матки: обзор литературы. / Б. Ю. Бобров, А. А. Алиева // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 5. – С. 6–9.
3. *Боклагова Ю. В.* Коррекция репродуктивной функции у женщин после органосохраняющих операций на внутренних половых органах : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю. В. Боклагова. – М., 2012. – 30 с.
4. *Ботвин М. А.* Современные аспекты реконструктивно-пластических операций у больных миомой матки репродуктивного возраста: вопросы патогенеза, техника операций, ближайшие и отдаленные результаты: автореф. дис. д-ра мед. наук / М. А. Ботвин. – М., 1999. – 41 с.
5. *Вихляева Е. М.* Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки / Е. М. Вихляева. – М., 2004. – 400 с.
6. *Доброхотова Ю. Э.* Гистерэктомия в репродуктивном возрасте (системные изменения в организме женщины и методы их коррекции) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ю. Э. Доброхотова. – М., 2002.
7. *Реброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
8. Эмболизация маточных артерий у больных миомой матки / Г. М. Савельева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 5. – С. 21–24.
9. Эмболизация маточных артерий: современный взгляд на проблему. Ч. I. Общие вопросы / С. А. Капранов [и др.]. // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2007. – Т. 1, № 1. – С. 72–86.
10. *Amato P.* Transient ovarian failure: a complication of uterine artery embolization / P. Amato, A. C. Roberts // Fertil. Steril. – 2001. – № 75. – P. 438–439.
11. *Greenberg M. D.* Medical and socioeconomic impact of uterine fibroids / M. D. Greenberg, T. I. Kazamel // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. – 1995. – № 22. – P. 625–636.
12. *Lampman L.* Uterine artery embolization: Technique and results / L. Lampman // Eur. Radiol. – 2003. – Vol. 13 (suppl. 1). – P. 12.
13. *Lumsden M.* Embolization versus myomectomy versus hysterectomy: Which is best, when? / M. Lumsden // Hum. Reprod. – 2002. – Vol. 17, № 2. – P. 253–259.
14. *McDonald S.* Reduction of pelvic radiation dose during uterine fibroid embolization (UAE) for bilateral versus unilateral femoral artery puncture / S. McDonald, D. McMillan // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2000. – Vol. 23 (suppl. 1). – P. 187.
15. *Walker W. J.* Uterine artery embolization for symptomatic fibroids: clinical results in 400 women with imaging follow up / W. J. Walker, J. P. Pelage // BJOG. – 2002. – № 109. – P. 1262–1272.

IMPLEMENTATION OF THE POSSIBILITY OF WOMEN'S REPRODUCTIVE WITH UTERINE MYOMA AFTER UAE

D.T. Haitova¹, L.Y. Davidyan²

¹Association of maternity № 4 South-West Moscow,
²Ulyanovsk State University

The paper considers the influence of the transferred uterine artery embolization for uterine myoma on the subsequent course of pregnancy, childbirth, postpartum and newborn features of the condition.

Keywords: uterine artery embolization, uterine fibroids, pregnancy, childbirth, the postpartum period.

УДК 618.146-006.6-07

ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ПРЕДРАКА И РАКА ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН С ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫМ ЦЕРВИЦИТОМ

Л.И. Мальцева, Л.Н. Фаррахова, М.А. Нюхнин

Казанская государственная медицинская академия МЗ РФ

Хронический цервицит составляет значительную долю в структуре воспалительных заболеваний органов малого таза и играет важную роль в формировании дисплазии и рака шейки матки. Рост заболеваемости раком шейки матки у молодых женщин, инфицированных высокоонкогенными типами ВПЧ, и отсутствие эффективных этиотропных средств для лечения этой инфекции обуславливают важность определения онкогенного потенциала вируса для выбора консервативной или оперативной тактики лечения. С целью оценки риска раковой трансформации эпителия шейки матки использовано определение экспрессии белка p16ink4a у 771 женщины с хроническим цервицитом, из которых 547 пациенток – с наличием ВПЧ-инфекции и 224 – с отсутствием ВПЧ. Результаты исследования показали, что ВПЧ-ассоциированный хронический цервицит часто сопровождается атипическими кольпоскопическими изменениями, и для оценки истинного риска канцерогенеза следует использовать онкобелок p16ink4a, обнаружение которого требует радикального подхода к лечению с использованием электроэксцизии шейки матки.

Ключевые слова: цервицит, цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN), вирус папилломы человека (ВПЧ), рак шейки матки, онкобелок p16ink4a.

Введение. Воспалительные заболевания органов малого таза занимают лидирующее положение в структуре гинекологических заболеваний и являются наиболее частой причиной нарушения репродуктивного здоровья женщин. Значительную долю среди них составляют воспалительные процессы шейки матки – эндо- и экзоцервициты. Рост распространенности цервицитов связан с увеличением числа случаев атипического течения инфекционного процесса, а также с мало- и бессимптомностью даже в острой стадии.

Хронический цервицит наряду с воспалительными осложнениями может обуславливать развитие бесплодия, невынашивание беременности, преждевременные роды, внутриутробное инфицирование плода, послеродовые гнойно-септические осложнения, играет важную роль в формировании дисплазии и рака шейки матки. В последние годы обозначились тенденции роста заболеваемости раком шейки матки у женщин в возрастной группе до 29 лет [6]. Риск рака шейки матки, связанный с высокоонкогенными типами ВПЧ, и отсутствие эффективных этиотропных средств для лечения этой инфекции требуют

поиска наиболее оптимального выбора препаратов или их комбинаций при проведении терапии. В этом ракурсе очень важно выявить онкогенный потенциал вируса, так как именно это определяет необходимость консервативной или оперативной тактики лечения.

При взаимодействии вируса папилломы человека 16-го и 18-го серотипов с эпителиальной клеткой происходит слияние их геномов, что приводит к выработке вирусных белков E6 и E7. Существует киназа E2F, которая обеспечивает прохождение клетки из G1- в S-фазу клеточного цикла. В норме она неактивна и находится в связанном состоянии с белком – супрессором ретинобластомы (Rb). Белок E7 вируса папилломы человека при взаимодействии с продуктом гена ретинобластомы приводит к разобщению комплекса E2F–Rb. Контроль разобщения комплекса E2F–Rb осуществляет белок p16ink4a, не допуская безудержной пролиферации клетки, что приводит к постоянному его синтезу [1, 2, 4]. Известно, что белок p16ink4a появляется в процессе метилирования генов-супрессоров и отражает генетическую нестабильность, что предшествует раковой транс-

формации. Сверхэкспрессия p16ink4a и его накопление в цитоплазме позволяют выявить предраковые состояния и самые ранние формы рака шейки матки, которые установить другим способом зачастую невозможно [3, 5].

Цель исследования. Оценка риска раковой трансформации эпителия шейки матки у женщин с хроническим цервицитом путем определения белка p16ink4a.

Материалы и методы. Было проведено обследование 771 женщины в возрасте 18–52 лет с признаками хронического экзо- и эндоцервицита: основную группу составили 547 пациенток с наличием ВПЧ-инфекции, группу сравнения – 224 женщины с отсутствием ВПЧ. Всем больным было проведено комплексное обследование, включающее общеклинические методы: изучение анамнестических и эпидемиологических данных, общий и гинекологический осмотр – и специальные методы: расширенная кольпоскопия, определение инфекций, передаваемых половым путем, методом ПЦР (хламидий, микоплазм, уреоплазм, ВПГ, ЦМВ, высокоонкогенных (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) и низкоонкогенных (6, 11, 42, 44, 54) типов ВПЧ, традиционная и жидкостная цитология мазков из экто- и эндоцервикса, бактериоскопическое и бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала и заднего свода влагалища, морфологическое исследование прицельно взятого биоптата, иммуноцитохимическое исследование белка p16ink4a в мазках из экто- и эндоцервикса на основе жидкостной цитологии.

Результаты и обсуждение. В результате обследования пациенток обеих групп оказалось, что у 61 % из них выявлены инфекции, передаваемые половым путем: у каждой третьей отмечена ассоциация с условно-патогенной микрофлорой, а у каждой второй – сочетание от 2 до 4 инфекционных агентов.

По результатам ПЦР-диагностики инфицированность высокоонкогенными типами ВПЧ женщин основной группы без признаков дисплазии шейки матки составила 67,8 %, низкоонкогенными – 49,6 %. При наличии CIN частота выделения ВПЧ высокоонкогенных серотипов значительно превалирует над низкоонкогенными и составляет 84,2 и 27,4 %

соответственно, что подтверждает роль ВПЧ в формировании пролиферативной патологии шейки матки. Смешанная инфекция различными типами ВПЧ была зафиксирована в 46 % случаев. У 22 % женщин было выявлено 2 типа ВПЧ, у 15 % – 3 типа, у 9 % – 4 и более. Наиболее часто был обнаружен 16-й тип – в 26,3 % случаях, 58-й тип – в 10,6 %, 18-й тип – в 8,4 %, 31-й – в 7,8 %, 33-й – в 6,1 %.

Анализ сопутствующей флоры цервикального канала показал, что чаще папилломавирусную инфекцию сопровождали хламидии, уреоплазмы, микоплазмы, грибы рода *Candida*, гарднереллы, грамположительные кокки и грамотрицательные палочки на фоне отсутствия или резкого снижения содержания лактобактерий. Следует отметить, что у пациенток с наличием ВПЧ-инфекции инфицирование цервикального канала такими возбудителями, как хламидии, микоплазмы, уреоплазмы, трихомонады, ВПГ, наблюдается значительно чаще, чем при отсутствии ВПЧ.

По итогам жидкостного цитологического исследования у 188 женщин с хроническим цервицитом выявлена дисплазия эпителия шейки матки (у 74 – CIN I, 64 – CIN II, 50 – CIN III), из них 169 пациенток – с наличием ВПЧ и 19 – с отсутствием. Сравнительный анализ данных традиционной и жидкостной цитологии показал, что результаты чрезвычайно варьируют между собой. Для подтверждения диагнозов использовали гистологическую экспертизу. Ложноположительные заключения традиционных цервикальных мазков выявлены в 5 % случаев, т.е. была диагностирована дисплазия там, где ее нет на самом деле. По результатам жидкостного цитологического исследования наличие дисплазии шейки матки обнаружено в 100 % случаев, что подтверждает ценность этой методики.

Следует отметить, что у женщин с дисплазией, как правило, наблюдалась атипичная кольпоскопическая картина в виде ацетобелого эпителия, лейкоплакии, пунктации, мозаики и их сочетаний. У 583 больных с хроническим цервицитом без признаков дисплазии кольпоскопическая картина проявлялась в виде диффузной гиперемии и отежности экзоцервикса с выраженными и легко кровоточащими сосудами, у 318 из них – в сочетании с йоднегатив-

ными участками, нежной пунктацией и/или мозаикой. Таким образом, у большего числа пациенток с хроническим цервицитом кольпоскопическая картина характеризуется атипическими изменениями на шейке матки, что нередко приводит к необоснованному использованию деструктивных методов лечения.

Иммуноцитохимическое определение белка p16ink4a показало положительные результаты у 65 (8,4 %) женщин и только у больных с наличием CIN (у 12 – с CIN I, у 15 – CIN II, у 38 – CIN III) (табл. 1). Остальные 123 пациентки с дисплазией имели негативную реакцию на p16ink4a.

Таблица 1

Результаты анализа экспрессии белка p16ink4a у больных с хроническим экзо- и эндоцервицитом (n=771)

Цитологические изменения Исследуемый статус	Без дисплазии (n=583)	CIN I (n=74)	CIN II (n=64)	CIN III (n=50)
Позитивные на p16ink4a (n=65)	0 % (0)	16,2 % (12)	23,4 % (15)	76,9 % (38)

Всем больным с позитивной реакцией на p16ink4a независимо от степени дисплазии была проведена электроэксцизия шейки матки с целью расширенной биопсии и лечения. Последующее гистологическое исследование

биоптатов шейки матки 12 женщин с CIN I выявило у 6 из них CIN III (табл. 2). Морфологические результаты 15 пациенток с CIN II показали у 12 наличие CIN III. У всех женщин с CIN III подтвердился диагноз.

Таблица 2

Сопоставление цитологических и морфологических результатов у p16-позитивных женщин (n=65)

Цитологические изменения			Морфологическое исследование биоптатов		
До лечения	CIN I	12	После электроэксцизии шейки матки	CIN III	6
	CIN II	15		CIN III	12
	CIN III	38		CIN III	35
				Микроинвазивный рак	3

Проведенное обследование и клиническое наблюдение женщин обеих групп показали неоднозначные результаты. Совершенно очевидно, что хронический цервицит на фоне ВПЧ-инфекции носит полимикробный характер, тогда как при отсутствии вируса обсемененность цервикального канала различной микробной и вирусной флорой значительно меньше. В связи с этим всем пациенткам с ВПЧ-ассоциированным хроническим цервицитом необходимо тщательное обследование для обнаружения сопутствующей инфекции с последующим проведением комплексного и поэтапного лечения.

Важными оказались результаты сравнительного анализа традиционной и жидкостной цитологии мазков с экзо- и эндоцервикса.

С учетом того что информативность цитологического метода определяется уровнем подготовки специалистов и качеством забора материала, очевидны преимущества жидкостного цитологического исследования над традиционным: последнее ассоциировалось с высоким уровнем как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов. В связи с этим жидкостной метод является более надежным лабораторным тестом, что позволяет рекомендовать его для обследования женщин с патологией шейки матки. Однако настораживает тот факт, что даже при использовании этой усовершенствованной цитологической технологии у p16-позитивных женщин не были диагностированы 18 (27,7 %) тяжелых интраэпителиальных поражений

шейки матки (табл. 2), что определяет необходимость проведения иммуноцитохимического исследования экспрессии белка p16ink4a, являющегося биологическим маркером инициации канцерогенеза в эпителии. Белок p16ink4a является надежным тестом для ранней диагностики рака шейки матки, позволяющим достоверно оценивать потенциал дисплазии в отношении развития рака шейки матки и выбирать консервативную или оперативную тактику лечения. Появление белка определяет более радикальный подход к терапии. Даже легкая дисплазия в сочетании с p16-позитивной реакцией требует электроэксцизии шейки матки, что и подтвердили проведенные исследования: у 6 из 12 женщин с CIN I оказалась CIN III.

Выводы:

1. Самыми распространенными типами ВПЧ, вызывающих развитие хронического цервицита, являются 16, 58, 18.

2. ВПЧ-ассоциированный хронический цервицит часто сопровождается атипическими кольпоскопическими изменениями, и для оценки истинного риска канцерогенеза следует использовать онкобелок p16ink4a. Позитивная реакция на p16ink4a требует радикального подхода в лечении с использованием электроэксцизии шейки матки, а при наличии показаний – конизации шейки матки.

3. С помощью оценки биологического маркера онкотрансформации белка p16ink4a разрабатывается дифференцированный подход к терапии ВПЧ-ассоциированного хронического цервицита.

1. Онкобелок E7 вируса папилломы человека – новый маркер ранних стадий канцерогенеза / В. И. Киселев [и др.] // TERRA MEDICA. – 2011. – № 1. – С. 35–39.

2. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки, генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики / В. И. Киселев [и др.] // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 174–180.

3. Эффективность использования жидкостной цитологии в сочетании с иммуноцитохимическим исследованием p16ink4a в сравнении с традиционной цитологией и ПЦР-анализом ВПЧ высокого онкогенного риска в диагностике дисплазий и рака шейки матки / Г. А. Раскин [и др.] // Вопросы онкологии. – 2009. – Т. 55, № 2. – С. 192–195.

4. Evaluation of p16INK4a expression in ThinPrep cervical specimens with the CINtec p16INK4a assay: correlation with biopsy follow-up results / J. L. Meyer [et al.] // Cancer. – 2007. – P. 83–92.

5. Rocco J. W. P16 (MTS-1/CDKN2/INK4a) in cancer progression / J. W. Rocco, D. Sidransky // Exp Cell Res. – 2001. – P. 42–55.

6. Up-regulation of expression and lack of 5' CpG island hypermethylation of p16INK4a in HPV-positive cervical carcinomas / T. A. Ivanova [et al.] // BMC Cancer. – 2007. – P. 47.

INNOVATIVE APPROACHES TO THE DIAGNOSIS PRE-CANCER AND CERVICAL CANCER IN WOMEN SINCE HPV-ASSOCIATED CERVICITIS

L.I. Maltseva, L.N. Farrakhova, M.A. Nyuhnin

Kazan State Medical Academy, Ministry of Health

Chronic cervicitis is a significant share in the structure of the inflammatory diseases of the pelvic organs and plays an important role in the formation of dysplasia and cervical cancer. Increase in the incidence of cervical cancer in young women infected with high risk HPV types, and the lack of effective etiologic agents for the treatment of this infection are responsible for the importance of determining the oncogenic potential of the virus to select a conservative or operative treatment strategies. In order to assess the risk of cancerous transformation of the epithelium of the cervix used the definition of the expression of the protein p16ink4a in 771 women with chronic cervicitis, of which 547 patients – with the presence of HPV infection and 224 – with the absence of HPV. The results showed that HPV-associated chronic cervicitis is often accompanied by atypical colposcopic changes and to assess the true risk of carcinogenesis should be used oncoprotein p16ink4a detection of which requires a radical approach to the treatment with the Electroexcision cervix.

Keywords: cervicitis, cervical intraepithelial neoplasia (CIN), human papilloma virus (HPV), cervical cancer, oncoprotein p16ink4a.

УДК 618.3-08:618.146:618.15

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ПРЕИМУЩЕСТВА ЛОКАЛЬНОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ И РОДИЛЬНИЦ С ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЛАГАЛИЩА И ШЕЙКИ МАТКИ

М.Е. Шляпников, И.С. Кияшко, К.Н. Арутюнян,
Н.С. Калюжная, Е.О. Зайцева, Е.В. Грачева, Д.М. Ларина

Самарский государственный медицинский университет МЗ РФ

Несмотря на постоянный поиск современных методов ранней диагностики и терапии инфекционных осложнений гестации и пуэрперия, количество локальных форм инфекционно-воспалительных заболеваний у беременных и родильниц остается достаточно высоким. Широкое применение антибактериальных препаратов приводит к селекции резистентных штаммов микроорганизмов, изменению клинической картины воспалительных заболеваний. В исследовании представлены особенности микрофлоры родовых путей у беременных с микотическим кольпитом во 2 триместре беременности и у родильниц после срочных и преждевременных родов, осложненных раневой пуэрперальной инфекцией. Предложен дифференцированный выбор локальной антибактериальной терапии осложненного течения гестационного периода и пуэрперия на основании изучения микробного пейзажа родовых путей.

Ключевые слова: инфекционно-воспалительные заболевания, беременность, пуэрперий, антимикробная терапия.

Введение. Проблема антимикробной химиотерапии гестационных и послеродовых инфекционно-воспалительных заболеваний на протяжении многих лет продолжает оставаться в центре внимания акушеров-гинекологов, клинических микробиологов и фармакологов [1, 9]. Несмотря на постоянный эффективный поиск современных методов прогнозирования, профилактики, ранней диагностики и инновационной терапии инфекционных осложнений гестации и пуэрперия [2, 8], количество регистрируемых локальных форм инфекционно-воспалительных заболеваний у беременных и родильниц остается достаточно большим [5, 6]. Широкое применение в современном клиническом акушерстве антибактериальных препаратов с профилактической и лечебной целями достаточно быстро, по сравнению с общехирургической практикой, привело не только к селекции резистентных штаммов микроорганизмов [3, 7, 10], но и изменению клинической картины гестационных и пуэрперальных локализованных в родовом канале воспалительных заболеваний [4, 11, 12].

Цель исследования. Оптимизация дифференцированной локальной антибактериальной терапии осложненного течения гестационного периода и пуэрперия на основании изучения микробного пейзажа родовых путей.

Для реализации намеченной цели были поставлены задачи по изучению клинико-анамнестических особенностей беременных с угрозой прерывания и кандидозным кольпитом, оценке эффективности местного применения у беременных во 2 триместре суппозитория, действующим началом которых является кетоконазол.

Материалы и методы. Группе беременных с угрозой прерывания в сочетании с кандидозным кольпитом (66 наблюдений) после клинико-лабораторной верификации диагноза назначали вагинальные суппозитории, содержащие 400 мг кетоконазола. Режим применения – по 1 суппозиторию интравагинально на ночь ежедневно, курс – до 10 дней. При изучении изолированно протекающей раневой акушерской инфекции (нагноение и расхождение перинеотомных швов) проведе-

но проспективное клинико-лабораторное исследование 490 родильниц, из которых с физиологическим пуэрперием – 125 женщин после срочных родов и 127 родивших преждевременно; у 100 родильниц послеродовой период осложнился раневой акушерской инфекцией, у 138 – пуэрпериальным эндоио-метритом. С целью определения приоритетности назначения препаратов той или иной группы использована методика расчета рейтингового коэффициента (РК) [1, 2, 4]: $PK = (A+B+C+...)/n \times 0,01$, где А, В, С и т.д. – чувствительность выделенного микроорганизма к тому или иному антибиотику одной группы; n – количество антибактериальных препаратов одной группы, использованных в определении чувствительности выделенного микроорганизма; 0,01 – постоянный коэффициент.

Нами было выделено 2 подгруппы. 40 родильницам дважды в день во влагалище вводили комбинированный препарат, содержащий хлоргексидина биглюконат и декспантенол в свечах на полиэтиленоксидной основе – макрогол 1500 и макрогол 400. 60 родильниц составили группу контроля. Им обработка перинеотомных швов выполнялась по традиционной схеме: санация 3 % раствором перекиси водорода с последующей обработкой 2 % водным раствором марганцовокислого калия. Для оценки течения раневого процесса проводили цитологический контроль мазков-отпечатков со шва на промежности со стороны слизистой влагалища на 5 сут пуэрперия. Мазки окрашивали по методике Романовского–Гимзы и исследовали с количественным и качественным анализом сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, полибластов, эозинофилов, моноцитов, макрофагов и фибробластов, используя микроскоп Nicon Alphaphot-2 при увеличении в 450 и 600 раз. Классифицировали цитологические изменения в мазках-отпечатках по периодам раневого процесса на дегенеративно-некротический, дегенеративно-воспалительный, регенеративный 1 фазы и регенеративный 2 фазы типы цитоморфогамм.

Результаты и обсуждение. Анализируя полученные результаты исследования в группе беременных с микотическим кольпи-

том, следует отметить, что клиническая манифестация заболевания у пациенток с угрозой прерывания беременности во втором триместре приходится на сроки с 16 по 18 нед. (36,4 %) и 22–24 нед. гестации (30,3 %). При изучении паритета выявлено, что первобеременные составили 51,5 %, повторнобеременные – 48,5 %, из которых 2-я беременность – у 22,7 %, 3-я беременность – у 21,2 %, 4, 5 и 6-я – соответственно по 1,5 %, 1-е роды в анамнезе были у 24,2 %, 1-й аборт в анамнезе – у 18,2 % и неразвивающаяся беременность в анамнезе – у 15,2 % женщин. Анализ гинекологической патологии показал, что наиболее часто указывалось в анамнезе на инфекции, передаваемые половым путем, – 45,5 %, эрозию шейки матки – 24,2 %, оперативные вмешательства на внутренних гениталиях – 18,2 %, хронический аднексит – 16,6 %, гиперандогению (прием дексаметазона) – 12,1 %, нарушение овариально-менструального цикла – 10,6 %, бактериальный вагиноз – 4,5 % и миому матки – 3 % случаев. Среди экстрагенитальных патологий лидировали нейро-циркуляторная дистония – 21,2 %, хронический пиелонефрит – 15,2 %, хронический тонзиллит – 9,1 %, генетически детерминированные тромбофилии – 4,5 %, дискинезия желчевыводящих путей – 4,5 %, диффузное увеличение щитовидной железы – 4,5 %, хронический гастрит и варикозная болезнь – по 3 % случаев. Период гестации в изученной группе осложнился анемией беременных – 30,3 %, низкой плацентацией – 21,2 %, истмико-цервикальной недостаточностью – 13,6 %, хронической плацентарной недостаточностью – 10,6 % и гестационным пиелонефритом – 9,1 % случаев.

При микроскопии вагинальных мазков у беременных во 2 триместре выявлено, что количество лейкоцитов до 10 в п/з обнаружено в 34,8 %, 10–20 в п/з – в 27,3 % и более 20 в п/з – в 37,95 % случаев, причем эпителий в количестве до 10 в п/з обнаружен в 97 %, 10–20 в п/з – 3 %, а более 20 в п/з – 0 % случаев. Мицелирование грибка зафиксировано в 81,8 %, рост на среде Сабуро – в 18,2 %, причем *Candida albicans* верифицирована в 91,7 %, «non albicans»-возбудитель – в 8,3 % случаев.

В результате лечения количество лейкоцитов в мазках значительно снизилось (до 10 в п/з – в 83,3 %, 10–20 в п/з – в 10,6 %, более 20 в п/з – в 6,1 % случаев). Эпителиальные клетки после терапии не превышали 10 в п/з у 100 % наблюдаемых. Бактериоскопически мицелий грибка выявлен лишь в 7,6 % случаев, причем на фоне отсутствия жалоб и клинических признаков кольпита.

В результате проведенного исследования можно сделать выводы о том, что пациентки с угрозой прерывания беременности на фоне микотического кольпита во 2 триместре беременности характеризуются высоким инфекционным индексом анамнеза (перенесенные инфекции, передаваемые половым путем, неразвивающиеся беременности, хронический пиелонефрит, хронический тонзиллит) в сочетании с гестационными осложнениями (анемия беременных и низкая плацентация). Локальная терапия кетоконазолом является весьма эффективным методом лечения микотического кольпита у пациенток с угрозой прерывания беременности во 2 триместре.

Анализируя данные изучения микробного пейзажа у родильниц с осложненным течением послеродового периода, следует отметить, что видовой состав микроорганизмов, выявленных из родовых путей после оперативных (как срочных, так и преждевременных) родов, более разнообразен [4], чем после самопроизвольных.

Наиболее часто после самопроизвольных преждевременных родов из родовых путей выявляется *Staphylococcus spp.* (25,0±8,2 %), *Staphylococcus aureus* (17,9±7,2 %), *Raoultella ormithinolytica* (10,7±5,8 %), *Enterobacter spp.* (7,1±4,9 %). После самопроизвольных срочных родов из родовых путей чаще выявляются *Enterococcus spp.* (31,4±5,5 %), *Escherichia coli* (18,6±4,6 %), *Candida albicans* (15,7±4,3 %) и *Streptococcus spp.* (12,9±4,0 %). При сравнении выделенных из родовых путей микроорганизмов после самопроизвольных срочных и преждевременных родов нами определено, что достоверно чаще встречается *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.* ($p < 0,001$) и *Escherichia coli* ($p < 0,05$) после срочных самопроизвольных родов, а *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus spp.*, *Raoultella ormithinolytica* –

после преждевременных самопроизвольных родов ($p < 0,05$).

Из родовых путей после оперативного родоразрешения при преждевременных родах наиболее часто выделялись *Staphylococcus aureus* (15,7±4,3 %), *Staphylococcus spp.* (15,7±4,3 %), *Raoultella ormithinolytica* (5,7±2,8 %), *Escherichia coli* (4,3±2,4 %) и *Candida albicans* (4,3±2,4 %), в то время как после срочных оперативных родов – *Enterococcus spp.* (36,5±6,7 %), *Escherichia coli* (11,5±4,4 %), *Staphylococcus spp.* (11,5±4,4 %), *Peptostreptococcus spp.* (9,5±4,0 %) и *Candida albicans* (9,6±4,1 %). Сравнивая микроорганизмы, выделенные из родовых путей после оперативных срочных и преждевременных родов, отметим, что достоверно чаще после оперативных срочных родов встречается *Enterococcus spp.* ($p < 0,001$) и *Peptostreptococcus spp.* ($p < 0,05$), а после оперативных преждевременных – *Raoultella ormithinolytica* и *Staphylococcus aureus* ($p < 0,05$). Кроме того, после преждевременных оперативных родов чаще ($p < 0,001$), чем после срочных оперативных родов, отсутствует рост микроорганизмов при аэробных условиях культивирования (31,4±5,5 %).

Полученная при изучении чувствительности к антибиотикам возбудителей изолированно протекающей раневой акушерской инфекции ($n=100$) последовательность РК выглядит следующим образом (в порядке убывания значимости препарата): ванкомицин (1,0) → тетрациклины (1,0) → фузидин (1,0) → фторхинолоны (0,87) → «потенцированные» цефалоспорины (0,83) → рифампицин (0,79) → аминогликозиды (0,76) → меронем (0,7) → «потенцированные» пенициллины (0,67).

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод о низкой ожидаемой эффективности системного использования антибиотиков для профилактики и лечения изолированно протекающей раневой акушерской пуперальной инфекции, поскольку препараты, демонстрирующие максимальную приемлемость применения, либо противопоказаны при лактации, либо их назначение крайне нерационально и необоснованно с клинической точки зрения [4]. Таким образом, стано-

вится понятным выбор антисептика хлоргексидина в качестве препарата для профилактики раневой инфекции после срочных и преждевременных самопроизвольных родов. Кроме того, включение в состав комплексного препарата для местного применения репаранта декспантенола и выбор полиэтиленоксидов в качестве «действующей» основы обеспечивают максимально благоприятные условия для эпителизации перинеотомной раны. Существенным преимуществом локального введения хлоргексидина во влагалище является отсутствие существенного отрицательного влияния на лактобациллярный пул микрофлоры, особенно в условиях восстанавливающегося в пуэрперальном периоде влагалищного нормоценоза. Несмотря на то, что статистически значимые различия ($p < 0,05$) в группах получены по всем типам цитогрaмм, наиболее демонстрaтивно повышение количества регенераторных изменений 1 ($68 \pm 6,35\%$) и 2 ($18 \pm 1,08\%$) типов в сочетании со значительным снижением дегенераторно-воспалительных изменений ($14 \pm 2,79\%$) у родильниц основной группы. Анализ показателей наглядно демонстрирует высокую эффективность применения комбинированного препарата, содержащего хлоргексидина биглюконат и декспантенол, для профилактики раневой инфекции у родильниц после самопроизвольных срочных и преждевременных родов, поскольку в основной группе достоверно благополучно протекает процесс регенерации тканей, клиническим подтверждением такового является отсутствие инфильтрации, нагноения и расхождения швов на промежности у родильниц.

Заключение. Таким образом, в результате проведенного исследования выявлены особенности микрофлоры родовых путей у беременных с микотическим кольпитом во 2 триместре беременности и у родильниц после срочных и преждевременных родов, осложненных раневой пуэрперальной инфекцией, требующие дифференцированного подхода к выбору антибактериальных препаратов, используемых для профилактики и лечения инфекционно-воспалительных гестационных и пуэрперальных заболеваний родового канала.

1. Арутюнян К. Н. Клинико-микробиологические особенности современного течения пуэрперального эндомиометрита : автореф. дис. ... канд. мед. наук / К. Н. Арутюнян. – Самара, 2008. – 27 с.

2. Кияшко И. С. Обоснование режимов антибактериальной терапии у родильниц после преждевременных родов : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. С. Кияшко. – Самара, 2011. – 24 с.

3. Коррекция вагинального дисбиоза с преимущественно микотическим компонентом накануне срочных самопроизвольных родов / М. Е. Шляпников [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т. 10, № 6. – С. 72–74.

4. Микробиологическая характеристика родовых путей у родильниц после срочных и преждевременных самопроизвольных родов / М. Е. Шляпников [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 38.

5. Перспективы нового подхода к лечению бактериального вагиноза и кандидозного кольпита в первом триместре беременности / В. А. Мельников [и др.] // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2007. – С. 164.

6. Послеродовой эндомиометрит: факторы риска, этиология, диагностика, лечение / М. Е. Шляпников [и др.] // Самарский медицинский журн. – 2008. – Т. 41, № 1. – С. 34–43.

7. Радзинский В. Е. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций / В. Е. Радзинский, И. М. Ордиянц. – М. : Status Praesens, 2012. – 16 с.

8. Цуркан С. В. Перспективы оптимизации регионального протокола периоперационной антибиотикопрофилактики в акушерстве и гинекологии / С. В. Цуркан, М. Е. Шляпников // Материалы конференции «Охрана репродуктивного здоровья семьи: медико-организационные технологии XXI века». – Самара, 2008. – С. 95–102.

9. Шляпников М. Е. Системный подход к лечению послеродового эндомиометрита и оптимизации абдоминального родоразрешения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М. Е. Шляпников. – М., 2009. – 49 с.

10. Шляпников М. Е. Эффективность местного применения кетоконазола при сочетанных формах кандидомикоза слизистой влагалища / М. Е. Шляпников // Тезисы Российского конгресса «Генитальные инфекции и патология шейки матки». – М., 2004. – С. 86.

11. Eschenbach D. A. // New England J. of medicine. 2004. Vol. 9. P. 851–852.

12. Klebanoff M. A. [et al.] // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 192. – P. 470–477.

**CLINICAL LABORATORY BACKGROUND
AND BENEFITS LOCAL ANTIMICROBAL THERAPY
IN PREGNANT AND POSTPARTUM WOMEN WITH INFECTIOUS
AND INFLAMMATORY DISEASES OF THE VAGINA AND CERVIX**

**M.E. Shlyapnikov, I.S. Kiyashko, K.N. Harutyunyan,
N.S. Kaljuzhnaja, E.O. Zaitseva, E.V. Gracheva, D.M. Larina**

Samara State Medical University

Despite the constant search for modern methods of early diagnosis and treatment of infectious complications of gestation and puerperium of local forms of infectious and inflammatory diseases in pregnant and postpartum women remains high. Widespread use of antibiotics leads to the selection of resistant strains of microorganisms changes in clinical inflammatory conditions. In a study presented particular flora of the birth canal in pregnant women with mycotic colpitis in the 2 trimester of pregnancy and childbirth after term and preterm labor, puerperal complications of wound infection, the differentiated selection of local antibiotic treatment of complicated gestation and puerperium based on the study of the microbial landscape of the birth canal.

Keywords: infectious and inflammatory diseases, pregnancy, puerperium, antimicrobial therapy.

УДК 618.19-006.03-8; 618.14-006.36-08

К ПРОБЛЕМЕ ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ДИСПЛАЗИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ В СОЧЕТАНИИ С МИОМОЙ МАТКИ

И.М. Ордянец, В.В. Карданова, Е.А. Павлова, М.Н. Масленникова

Российский университет дружбы народов, г. Москва

Актуальность проблемы заболеваний молочных желез обусловлена прежде всего неуклонным их ростом во всем мире. Решающая роль в развитии заболеваний молочных желез и гиперпластических процессов матки отводится прогестерон-дефицитным состояниям, при которых избыток эстрогенов вызывает пролиферацию всех гормонозависимых тканей.

До сих пор не создана единая модель патогенетической терапии, которая позволила бы дать рекомендации практическому врачу по выбору рациональных медикаментозных комплексов. Совершенно не ясен вопрос адекватной продолжительности терапии. Несомненно, что лечение должно быть комплексным, длительным, учитывать гормональные, метаболические особенности пациентки, ее сопутствующие заболевания.

Целью данного исследования являлась разработка и обоснование лечебных мероприятий для женщин, страдающих дистормональными дисплазиями молочных желез (ДДМЖ) в сочетании с миомой матки, после хирургического лечения.

Проведенное консервативное лечение позволяет улучшить качество жизни пациенток с сочетанными заболеваниями молочных желез и гениталий на 43,4 %, уменьшить частоту прогрессирования и рецидивирования ДДМЖ у больных с миомой матки с 36,7 до 15,9 %.

Ключевые слова: миома матки, заболевания молочных желез, оперативное лечение.

Введение. Актуальность проблемы заболеваний молочных желез обусловлена неуклонным их ростом во всем мире. Так, в популяции нераковые заболевания молочных желез встречаются у 30–70 % женщин, а при одновременно имеющих место гинекологических заболеваниях их частота возрастает до 98 % [3, 13]. Суть проблемы – в том, что лечение молочных желез оказывается неполноценным без восстановления гомеостаза всей репродуктивной системы в целом из-за отсутствия организационных мероприятий по комплексному подходу к ведению больных заболеваниями гениталий и молочных желез [9].

Данные различных исследований свидетельствуют о том, что основным эндокринным нарушением при пролиферативных дисплазиях молочных желез и матки является гормональный дисбаланс с преобладанием гиперэстрогении [1, 2]. Гормональный дисбаланс в сторону дефицита прогестерона вызывает морфофункциональную перестройку молочной железы, матки, сопровождается отеком и гипертрофией внутريدольковой со-

единительной ткани, гиперплазией эндометрия, а избыточная пролиферация эпителия протоков, приводящая к их обструкции, при сохраненной секреции в альвеолах приводит к увеличению альвеол и развитию кистозных полостей.

Другим важным патогенетическим звеном, влияющим на развитие диффузной доброкачественной пролиферации миометрия, железистого эпителия молочной железы, является пролактин и его участие в регуляции гипоталамо-гипофизарных нарушений [6]. Все аспекты роли пролактина в развитии доброкачественной диффузной пролиферации до конца не изучены. С одной стороны, рост содержания последнего в сыворотке крови является только маркером центральных гипоталамо-гипофизарных нарушений в системе регуляции репродуктивной функции, но с другой – избыток пролактина оказывает прямой стимулирующий эффект на пролиферативные процессы в периферических органах-мишенях. Имеются указания на то, что клетки миомы матки секретируют пролактин [11].

Таким образом, решающая роль в развитии заболеваний молочных желез и гиперпластических процессов матки отводится прогестерон-дефицитным состояниям, при которых избыток эстрогенов вызывает пролиферацию всех гормонозависимых тканей.

До сих пор не создана единая модель патогенетической терапии, которая позволила бы дать рекомендации практическому врачу по выбору рациональных медикаментозных комплексов. Совершенно не ясен вопрос адекватной продолжительности терапии. Несомненно, лечение должно быть комплексным, длительным, учитывать гормональные, метаболические особенности пациентки, ее сопутствующие заболевания.

Положительный терапевтический эффект от применения традиционных методов лечения диффузной мастопатии йодистым калием, бромкамфорой, комплексом витаминов А, В1, В6, С, препаратами андрогенового ряда не превышает 47–54 %. Использование в комплексной терапии синтетических прогестинов позволяет повысить терапевтический эффект до 78–83 % [4]. Однако применение препаратов натурального прогестерона при лечении мастопатии у больных миомой матки способно провоцировать быстрый рост последней. Развитие современных технологий в фармакологии увеличивает арсенал средств (антиэстрогены, ингибиторы ароматазы, агонисты ГнРГ, антагонисты гонадолиберина, селективные тканевые модуляторы рецепторов эстрогенов) и методов лечения сочетанных доброкачественных пролиферативных заболеваний женской половой сферы.

Достаточно большое количество литературных данных, основанных на клинических исследованиях, свидетельствует об эффективном применении при лечении мастопатии растительных и гомеопатических препаратов [8], что особенно важно при лечении больных с миомой матки. По данным литературы, эффективность фито- и гомеопатических препаратов в различных вариантах клинического течения некоторых нозологий может достигать 40–87 %. Своим лечебным эффектом многие растительные лекарственные препараты обязаны фитоэстрогенам (изофлавоны, куместаны, лигнаны и др.). Наибольшую

биологическую и пищевую доступность имеют фитоэстрогены из растений рода крестоцветных; злаковые и бобовые культуры: пшеница, соя, семена льна, овес, ячмень, рис, люцерна, чечевица, красный клевер, солодка, красный виноград, хмель; овощи и фрукты: яблоки, морковь, гранаты; напитки: красное вино и пиво [5]. Среди многочисленных лекарственных растений, обладающих тропностью к нейроэндокринной системе человека и животных, одним из наиболее изученных за последние десятилетия является прутняк обыкновенный (*Vitex agnus castus*, витекс священный, «монашій перець»), который принадлежит к семейству вербеновых (*Verbenaceae*). Природными ареалами произрастания этого кустарника являются Средиземноморье, Крым, Африка, наиболее теплые регионы Азии и Америки. Для лечебных целей используются плоды прутняка, содержащие иридоиды, флавоноиды и эфирные масла. В последнее время широкое применение экстрактов прутняка стало возможным благодаря изучению их фармакологических свойств [10, 12]. В экспериментах *in vitro* было показано, что экстракты прутняка обладают высоким сродством с D2-дофаминовыми рецепторами [7]. У пяти веществ, выделенных из бициклических дитерпенов прутняка, обнаружена дофаминергическая активность и селективное сродство с эстрогеновыми рецепторами. Эффект компонентов, имеющих химическую структуру дитерпенов, заключается в дозозависимом торможении образования цАМФ лактотрофами передней доли гипофиза и благодаря этому – в ингибировании синтеза пролактина [14]. Пролактин, эстрогены и прогестерон контролируют весь процесс маммогенеза и формирование внутриорганных структур. Кроме этого, препараты на основе прутняка нормализуют соотношение гонадотропных гормонов и в первую очередь влияют на секрецию ФСГ и прогестерона.

Таким образом, в настоящее время отсутствует дифференцированный подход к тактике комплексного лечения женщин, страдающих заболеваниями молочных желез и гениталий.

Цель исследования. Разработка и обоснование лечебных мероприятий для женщин,

страдающих ДДМЖ в сочетании с миомой матки, после хирургического лечения.

Задачами исследования явились: изучение состояния молочных желез у женщин до и после хирургического лечения миомы матки; обоснование и оценка эффективности лечебной тактики у обследованных больных с ДДМЖ после хирургического лечения миомы матки.

Материалы и методы. Для решения поставленных задач были обследованы 175 женщин с миомой матки, средний возраст которых составил $44,80 \pm 0,53$ года. Проводилось параллельное гинекологическое и маммологическое обследование, включавшее в себя, помимо клинических методов исследования, сонографию, маммографию, обследование по тестам функциональной диагностики, эндокринологическое исследование, а также, по показаниям, пункцию молочных желез с цитологическим исследованием и морфологическое исследование.

Результаты и обсуждение. Анализ полученных в результате единого гинекологического и маммологического исследования данных свидетельствует о преобладании больных с миомой матки среди пациенток с сочетанными заболеваниями гениталий и молочных желез. Миома матки выявлена у каждой второй обследованной женщины (54,2 %): более чем у 2/3 женщин имели место локализованные формы ДДМЖ, у каждой четвертой (23,7 %) – диффузная мастопатия.

Следует отметить, что наличие миомы матки небольших размеров имело место более чем у 2/3 пациенток (76,4 %), что исключало необходимость радикальных вмешательств. Оперативное лечение по поводу миомы матки больших размеров в объеме надвлагалищной ампутации матки без придатков перенесла каждая шестая пациентка, в отношении которой осуществлялся комплексный лечебный подход (17,5 %), и каждая четвертая из уклонившихся от консервативной терапии (26,7 %). Сочетанные операции в объеме консервативной миомэктомии и секторальных резекций молочных желез были проведены только 3,2 % женщин (рис. 1).

Нарушения менструального цикла выявлены у четверти обследованных женщин (26,9 %), причем среди прочих лидировали менометроррагии – у каждой одиннадцатой (9,1 %) с диффузной мастопатией и каждой седьмой – с локализованными формами ДДМЖ. При сопоставлении данных тестов функциональной диагностики и гормонального исследования результаты совпадали. Нарушения гормонального гомеостаза имели место у всех обследованных женщин до хирургического лечения. Среднее значение уровней гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ) на 5–8 дни менструального цикла находилось в пределах абсолютной нормы, и уровни гонадотропных гормонов достоверно не различались. Тем не менее соотношение уровней ЛГ и ФСГ было нарушено и превышало 1 (с наибольшими значениями у пациенток с сочетанием локализованных форм ДДМЖ и миомой матки). Среднее значение содержания пролактина в плазме крови не превышало абсолютных норм у большинства исследуемых. Это согласуется с мнением, что в возникновении заболеваний молочных желез, вероятно, играет роль не абсолютно повышенный уровень пролактина в плазме крови, а характер его взаимосвязи с рецепторами молочной железы. Среднее значение содержания эстрадиола в плазме крови у пациенток с миомой матки повышено. У каждой шестой обследованной выявлена абсолютная гиперэстрогения. Среднее содержание прогестерона в плазме крови не выходило за рамки абсолютных норм. Однако у каждой третьей пациентки диагностирована абсолютная гипопрогестеронемия.

Заболевания молочных желез до оперативного лечения имели место у 175 обследованных, из которых 23,7 % страдали диффузной формой фиброзно-кистозной мастопатии, а у 76,3 % выявлены локализованные формы ДДМЖ. Более половины (60,2 %) пациенток перенесли секторальные резекции со срочным гистологическим исследованием, практически каждая шестая (17,1 %) – пункции кист с последующим введением склерозантов (см. рис. 1).

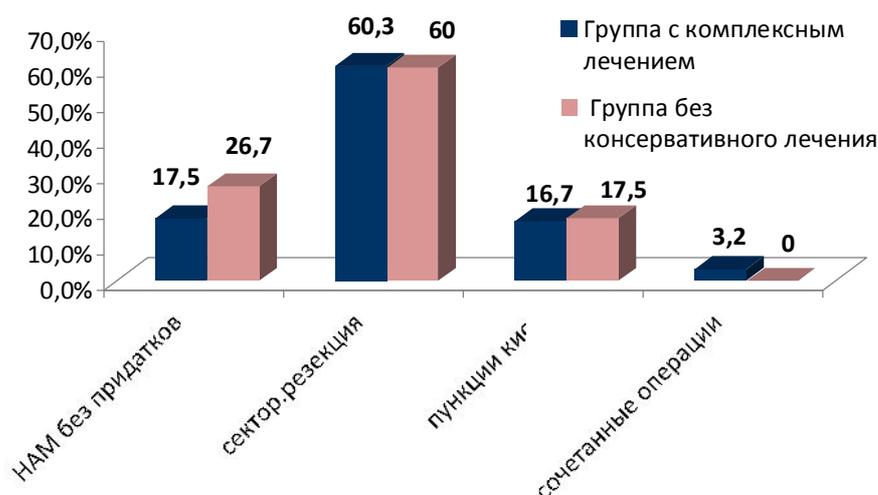


Рис. 1. Оперативные вмешательства на органах репродуктивной системы

После оперативного лечения ДДМЖ выявлены в 89,9 % случаев, из которых 59,7 % представлены диффузными формами, а 20,8 % – локализованными. Если до оперативного лечения женщин с миомой матки ДДМЖ диагностированы у 83,3 %, то спустя 6 мес. после лечения – у 80,5 %. Оперативное лечение миомы матки не привело к улучшению состояния молочной железы. Уменьшение патологических изменений составило 2,76 % за счет числа больных, которым во время операции была произведена консервативная миомэктомия. Однако если во время оперативного лечения яичники были сохранены полностью или частично (без гормональной коррекции имеющихся нарушений в послеоперационном периоде), стабилизации в состоянии молочных желез не только не происходило, но отмечалось прогрессирующее пролиферативных процессов за счет формирования новых локализованных образований, что явилось поводом для повторных операций на молочной железе у 27,5 % женщин (!).

Дифференцированный подход к лечению сочетанных заболеваний молочных желез и половых органов складывался из нескольких этапов:

– на первом этапе анализировались жалобы, анамнез, проводился объективный осмотр, гинекологический осмотр, пальпация молочных желез, и в результате составлялся

индивидуальный план обследования каждой больной;

– на втором этапе в соответствии с выработанным планом проводилось комплексное обследование, включающее в себя лабораторные и инструментальные методы исследования, тесты функциональной диагностики;

– на третьем этапе анализировались результаты обследования, проводилась коррекция соматических заболеваний, выявлялись противопоказания к тому или иному методу лечения, проводилось хирургическое лечение локализованных форм ДДМЖ и/или половых органов.

С целью дальнейшего анализа эффективности комплексного или изолированного подхода в лечении женщин с сочетанными гиперпластическими заболеваниями гениталий (миома матки) и молочных желез нами было произведено подразделение на группы: больные, получившие комплексное лечение, и больные, отказавшиеся от консервативного этапа лечения.

На заключительном этапе осуществлялся выбор лекарственных средств для консервативного или реабилитационного лечения после хирургической составляющей. Из 63 пациенток, получавших консервативное лечение как этап комплексной терапии, 36 были категорически против гормональной терапии или имели относительные или абсолютные противопоказания к ее назначению. Фитопре-

параты назначались с целью нормализации секреции пролактина. Предпочтение отдавалось препаратам, содержащим лекарственное растение *Agnus castus*, в частности мастодинону («Бионорика»). Мастодинон – комплексный растительный лекарственный препарат, в состав которого, помимо *Agnus castus*, входят экстракты фиалки альпийской, касатика разноцветного, стеблелиста василистниковидного, лилии тигровой, а также чилибухи в гомеопатических разведениях. Препарат назначали вне зависимости от менструального цикла, без перерыва, курсом не менее 3–6 мес. по 30 капель или 1 таблетке утром и вечером. В целом, длительность приема препарата не была ограничена (рис. 2).

27 (55,6 %) пациенткам предлагалось гормональное лечение препаратами: трансдермально и перорально прогестагены, комбинированные низко- и микродозированные эстро-

ген-гестагенные препараты (КОК), агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ), дофаминэргические препараты (рис. 2). Выбор тактики гормонального лечения проводился с учетом гинекологического заболевания, состояния молочных желез, наличия и объема оперативных вмешательств и эндокринных нарушений. Гормональное лечение (в большинстве случаев – использование КОК и прогестагенов) в сочетании с приемом фитопрепаратов проведено у каждой третьей пациентки (31,7 %). Сочетание гормональных и фитопрепаратов (мастодинона) позволило улучшить переносимость первых, осуществить комплексное воздействие на различные звенья патогенеза, избегая выраженных побочных эффектов. Группу сравнения составили 30 пациенток (32,3 %), отказавшихся от проведения предложенного консервативного лечения по различным причинам.

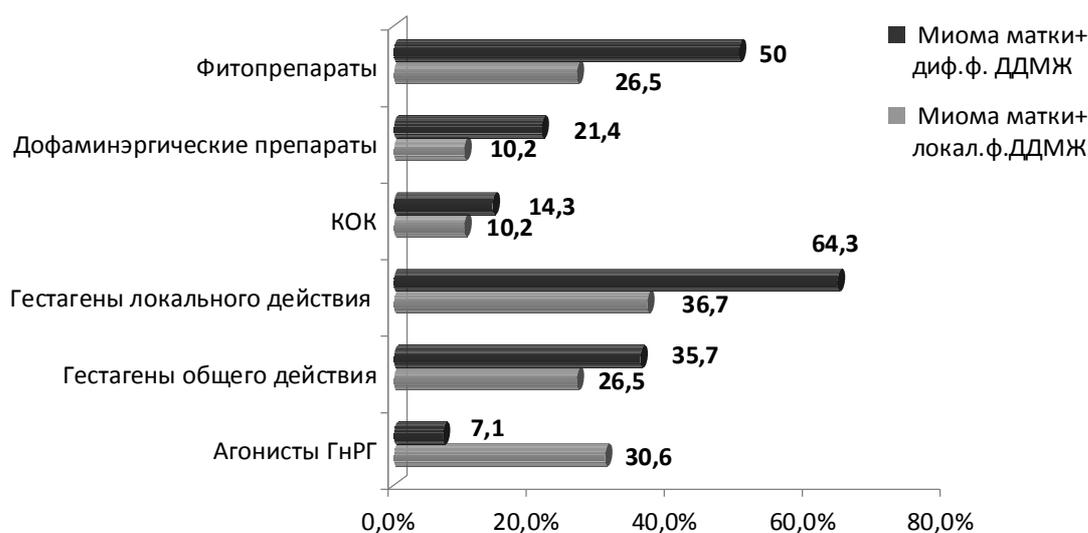


Рис. 2. Препараты, используемые на заключительном этапе лечения

Анализ клинической эффективности консервативной терапии, выполнению которой предшествовали оперативные вмешательства на органах репродуктивной системы, позволил убедиться в позитивном эффекте подобной тактики ведения пациенток с сочетанными гиперпластическими заболеваниями матки и молочных желез. При этом реализация положительного эффекта комбинированного лечения оказалась наиболее выраженной при локализованных формах ДДМЖ (в 3 раза выше по сравнению с диффузными формами).

До начала консервативной терапии количество дней, в которые наблюдалась сильная боль, было почти одинаково в группах с гормональной терапией и терапией мастодиноном. Во время лечения этот показатель заметно снизился, причем в группе, принимавшей мастодинон, уменьшение его происходило быстрее, а эффект был более четко выражен. После проведения 3 лечебных циклов снижение болевых ощущений по шкале ВАШ составило 36,5 мм на фоне приема мастодинона и 23,6 мм – на фоне гормональной терапии.

Сопоставление результатов оценки состояния обследованных женщин, оставшихся после оперативных вмешательств на матке и молочных железах без консервативного лечения, показало, что частота встречаемости положительного эффекта оказалась крайне

невелика (в среднем 6,9%), причем негативное влияние подобного уклонения от предложенной терапии в 2,5 раза чаще наблюдалось среди женщин с локализованными формами ДДМЖ (рис. 3).

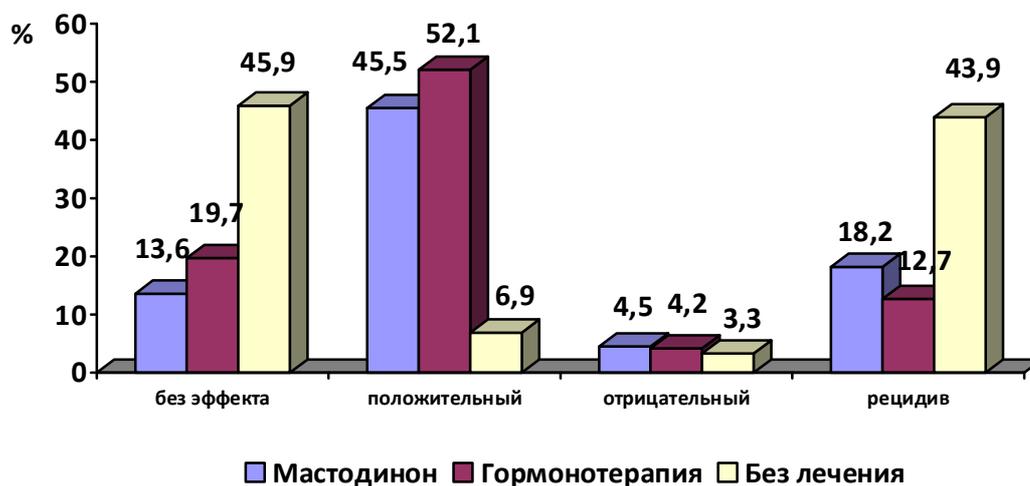


Рис. 3. Клинический эффект при наличии или отсутствии этапа консервативного лечения

При ультразвуковой маммографии на фоне консервативной терапии мастодином в течение 3 мес. зафиксировано снижение гиперэхогенности железистого компонента (уменьшение отека тканей), сокращение числа расширенных протоков, уменьшение неровности их контуров и карманообразных расширений в них. Наблюдалось также уменьшение количества мелких кист. Менее выраженные изменения выявлены при назначении гормональной терапии.

Сравнительный анализ результатов консервативной терапии и отсутствия таковой у женщин, страдающих миомой матки в сочетании с заболеваниями молочных желез, показал наибольшую частоту встречаемости положительного эффекта подобного лечебного воздействия (гормональные и гомеопатические средства) при локализованных формах ДДМЖ – у 2/3 пациенток, что является статистически значимым ($p < 0,05$).

Целесообразность комплексного подхода к ведению контингента с сочетанными заболеваниями матки и молочных желез подтверждают следующие данные: при уклонении от предложенной терапии результаты наблюдения оказались плачевными. Количество пациенток с отсутствием эффекта от по-

добного лечебного бездействия и, что еще хуже, – с отрицательным исходом, сопряженным с рецидивами заболеваний, практически в два раза превосходило количество леченых пациенток подобной группы.

Заключение. Таким образом, в основе патогенеза ДДМЖ у женщин с миомой матки лежит изменение соотношения уровней гипоталамо-гипофизарных гормонов, яичниковых гормонов в виде абсолютной или относительной гиперэстрогении, более выраженное у пациенток с локализованными формами ДДМЖ.

Проведенное консервативное лечение позволяет улучшить качество жизни пациенток с сочетанными заболеваниями молочных желез и гениталий на 43,4%, снизить процент прогрессирования и рецидивирования ДДМЖ у больных с миомой матки с 36,7 до 15,9. Мастодином способствует устранению гормонального дисбаланса, сужению протоков в молочной железе, снижению активности пролиферативных процессов, уменьшению образования соединительнотканного компонента в молочных железах без стимуляции роста миомы матки при сочетанной патологии.

Полученные данные, на наш взгляд, убедительно свидетельствуют о том, что лечение

женщин, страдающих болезнями молочных желез в сочетании с миомой матки, является профилактическим мероприятием в отношении прогрессирования и рецидивирования ДДМЖ у данной категории больных.

1. Асриян Я. Б. Особенности состояния молочных желез при эндокринных формах бесплодия у женщин / Я. Б. Асриян, О. Е. Озерова // Проблемы репродукции. – 2009. – Т. 15, № 1. – С. 100–103.
2. Высоцкая И. В. Современные возможности терапии фиброзно-кистозной болезни / И. В. Высоцкая // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. – № 1–2. – С. 44–46.
3. Гинекология : национальное руководство / под ред. В. И. Кулакова, И. Б. Манухина, Г. М. Савельевой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1072 с.
4. Коновалова В. Н. Дискуссионные вопросы тактики ведения женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез / В. Н. Коновалова // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2009. – № 6. – С. 6–12.
5. Мустафин Ч. К. Диагностика и лечение диффузных мастопатий / Ч. К. Мустафин // Маммология. – 2009. – С. 20–23.
6. Мустафин Ч. К. Дисгормональные болезни молочных желез / Ч. К. Мустафин // Лечащий врач. – 2009. – № 11. – С. 7–10.
7. Овсянникова Т. В. Возможности терапии дисгормональной патологии молочных желез у женщин с гинекологическими заболеваниями

/ Т. В. Овсянникова // Материалы образовательного семинара «Репродуктивное здоровье женщин вне и во время беременности», XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – М., 2010. – С. 17–20.

8. Прилепская В. Н. Фиброзно-кистозная болезнь молочных желез: возможности негормональной терапии / В. Н. Прилепская, Т. Т. Тагиева // Медлайн-Экспресс. – 2008. – № 5. – С. 10–17.
9. Радзинский В. Е. Молочные железы и гинекологические болезни / В. Е. Радзинский. – М., 2010. – 304 с.
10. Рожкова Н. И. Мастодион: возможности применения при различных формах мастопатии / Н. И. Рожкова, Е. В. Меских // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2008. – № 4. – С. 46–47.
11. Сутурина Л. В. Влияние бромкриптина и циклодинона на клинические симптомы и уровень пролактина у женщин репродуктивного возраста с гиперпролактинемией / Л. В. Сутурина, Л. Н. Попова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 41–43.
12. Терапевтические возможности экстрактов из Аврамова дерева (*Vitex Agnus castus*) в гинекологической практике / В. Вутке [и др.] // Проблемы репродукции. – 2009. – № 4. – С. 53–58.
13. Филиппов О. С. Доброкачественные заболевания молочных желез / О. С. Филиппов. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 112 с.
14. Цой Л. К. Лекарственная терапия диффузной мастопатии и ПМС / Л. К. Цой // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. – 2011. – № 1. – С. 1–7.

TO PROBLEMS IN THE TREATMENT OF BENIGN MAMMARY DYSPLASIA COMBINED WITH UTERINE MYOMA

I.M. Ordiyants, V.V. Kardanova, E.A. Pavlova, M.N. Maslennikova

*Russian University of Peoples' Friendship
Department of Obstetrics and Gynecology at the rate of Perinatology, Moscow*

The relevance of breast diseases due to their steady growth throughout the world. A crucial role in the development of breast diseases and hyperplastic processes of the uterus belongs progesterone-deficient states in which excess estrogen causes proliferation of hormone-dependent tissues.

It is still not a unified model of pathogenetic therapy of benign breast disease and uterine myoma, recommending the practitioner of rational choice of medication. It is not clear is the question of adequate duration of therapy. Undoubtedly, the treatment should be comprehensive, long-term, take into account the hormonal, metabolic characteristics of the patient, its comorbidities.

The aim of this study was the development and justification of therapeutic measures for women suffering dyshormonal mammary dysplasia in combination with uterine fibroids after surgery. Conducted conservative treatment can improve the quality of life of patients with concomitant diseases of the mammary glands and genitals by 43,4 %, reduce the frequency of progression and recurrence of dyshormonal mammary dysplasia in patients with uterine fibroids from 36,7 to 15,9 %.

Keywords: uterine myoma, breast disease, surgical treatment.

ИНДИВИДУАЛЬНОЕ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

УДК 614.2

ДИНАМИКА СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ УЛЬЯНОВСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ПЕРИОД 1990–2012 гг.

В.И. Горбунов, Г.В. Возженникова, И.Н. Исаева, М.В. Яшков, В.Д. Вагаев

Ульяновский государственный университет

В работе проведен анализ динамики и структуры причин смертности в Ульяновской области за период 1990–2012 гг. Наиболее существенную роль в общей структуре причин смерти населения Ульяновской области играют болезни системы кровообращения, злокачественные новообразования, а также несчастные случаи, отравления и травмы. Отмечена выраженная негативная динамика таких причин смерти, как болезни органов пищеварения и инфекционные болезни.

Ключевые слова: демография, смертность, структура причин смерти, Ульяновская область.

Введение. Одной из наиболее существенных проблем населения России на протяжении длительного времени остаются высокие показатели смертности [1].

Среди причин смерти, занимающих ведущие ранговые места (болезни системы кровообращения, злокачественные новообразования, несчастные случаи, отравления, травмы), можно выделить заболевания, смертность от которых до определенного возраста больного может быть предотвращена непосредственно системой здравоохранения, а также факторы, смертность от которых может быть предотвращена на основе мер социальной политики при участии системы здравоохранения (предупреждаемые причины) [2].

Детальное изучение региональных особенностей и долговременных тенденций уровня и причин смерти населения является особенно необходимым для адекватной оценки медико-демографической ситуации и выработки стратегических подходов к снижению смертности на конкретной территории [3].

Цель исследования. Изучение динамики и структуры причин смертности населения

Ульяновской области за период с 1990 по 2012 г.

Материалы и методы. Проведен анализ данных территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Ульяновской области. Источником информации о причинах смерти явились записи в медицинских свидетельствах о смерти, составляемых врачом относительно заболевания, несчастного случая, убийства, самоубийства и других внешних воздействий, послуживших причиной смерти.

Разработка умерших по причинам смерти с 1 января 1999 г. производится по Краткой номенклатуре причин смерти, основанной на Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (X пересмотр Всемирной организации здравоохранения, 1989 г.).

Результаты и обсуждение. Начиная с 90-х гг. прошлого века в уровне показателя смертности населения Ульяновской области проявилась отчетливая тенденция к росту. Так, в 1990 г. общий коэффициент смертности (число умерших от всех причин на 1000 чел.) составлял 11,2 ‰ (табл. 1). В по-

следующие годы данный показатель увеличивался и в 2003 г. достиг наиболее высокого уровня – 17,3 ‰. Затем тенденция сменилась: в период 2003–2009 гг. коэффициент смертности постепенно падал.

Однако в 2010 г. смертность населения области подскочила до уровня 15,8 ‰. В по-

следующие годы данный показатель снизился до 14,1 ‰. При этом следует отметить, что за весь анализируемый период уровни показателей смертности населения в нашем регионе, начиная с 2003 г., превышали данные по стране в целом (рис. 1).

Таблица 1

Динамика показателя смертности населения, ‰

Годы	1990	1995	1999	2000	2003	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Ульяновская область	11,2	13,4	14,0	15,1	17,3	16,9	16,4	15,8	15,3	14,9	15,8	14,8	14,1
РФ	11,2	15,0	14,7	15,3	16,4	16,1	15,2	14,6	14,6	14,2	13,9	13,7	13,5

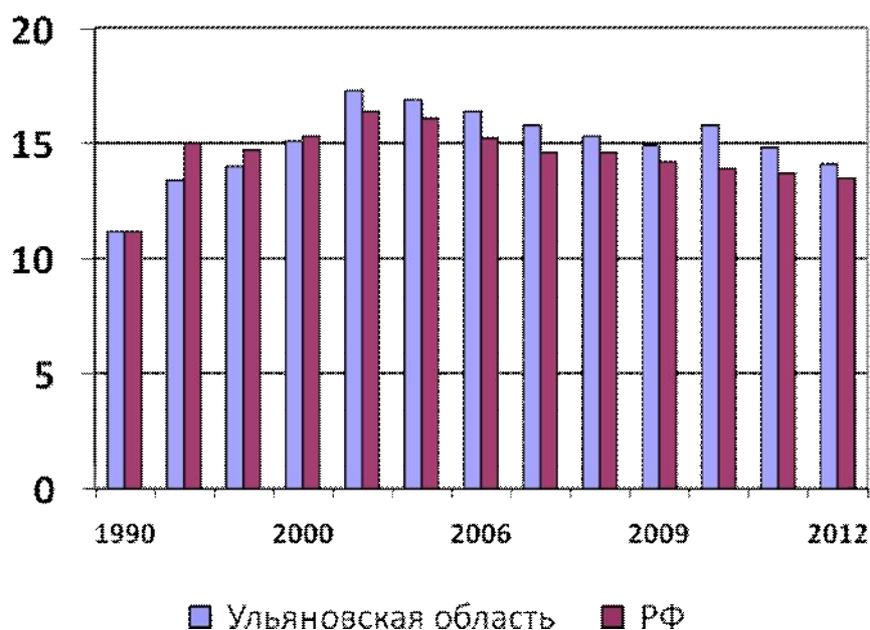


Рис. 1. Динамика показателя смертности населения Ульяновской области и России в целом, ‰

Наиболее существенный вклад в показатель смертности населения Ульяновской области вносят болезни системы кровообращения (БСК). С 1990 по 2003 г. смертность от БСК увеличилась с 682,7 до 1062,8 на 100 000 чел., т.е. почти в 1,6 раза. В последние годы этот показатель постепенно снижался до 907,4, однако в 2010 г. составил 985,8 на 100 000 населения. В 2011 и 2012 гг.

смертность от БСК несколько снизилась и составила в 2012 г. 932,1 на 100 000 населения (рис. 2).

В структуре причин смерти на долю лиц, умерших вследствие данной группы заболеваний, приходилось: в 1990 г. – 60,8 %, в 2003 г. – 61,6 %, в 2009 г. – 61,1 %, в 2010 г. – 62,4 %, в 2011 г. – 62,1 %, в 2012 г. – 63,1 %.

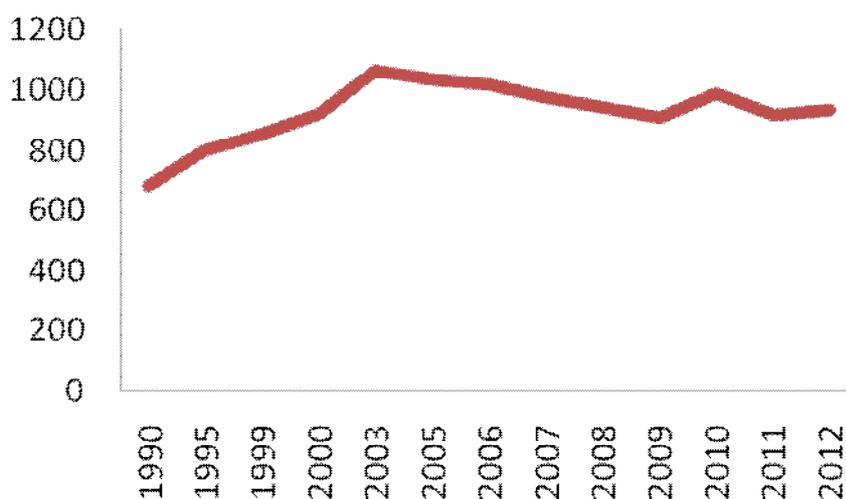


Рис. 2. Динамика смертности от БСК за период 1990–2012 гг., случаев на 100 000 населения

Второй по значимости причиной смерти населения Ульяновской области являются злокачественные образования. В 1990 г. показатель смертности от онкологических заболеваний составлял 180,2 на 100 000 населения (рис. 3). Доля лиц, умерших по данной причине, составила 16,1 % от общего числа умерших.

Статистика смертности населения области свидетельствует, что роль данной нозоло-

гической группы среди прочих причин смерти с 1990 по 2009 г. возросла, достигнув уровня 222,6 на 100 000 человек. При этом доля лиц, умерших от злокачественных заболеваний, составила 15 %. В 2010 и 2011 гг. по сравнению с 2009 г. этот показатель незначительно снизился. Пик смертности от злокачественных новообразований отмечен в 2012 г. – 222,9 на 100 000 населения (15 %).

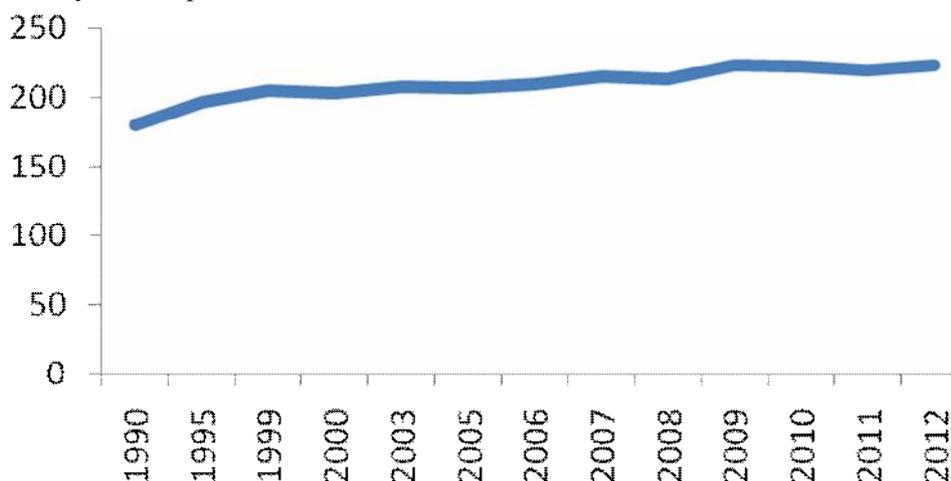


Рис. 3. Динамика смертности от злокачественных новообразований за период 1990–2012 гг., случаев на 100 000 населения

В структуре причин смерти населения Ульяновской области доля несчастных случаев, травм и отравлений занимает 3-е ранговое место. Динамика коэффициента смертности от данной группы внешних причин следующая: в период 1990–2003 гг. показатель увеличивался с 128,2 до 270,5, а в последую-

щие 4 года снижался – до 192,1 на 100 000 чел. в 2008 г. В 2009 г. данный показатель составил 169,1 (11,4 %), в 2010 г. – 178,9 (11,3 %), в 2011 г. – 160,9 (10,9 %). В 2012 г. смертность от несчастных случаев, травм, отравлений в сравнении с 2011 г. несколько повысилась – до 164,0 (11,1 %) (рис. 4).

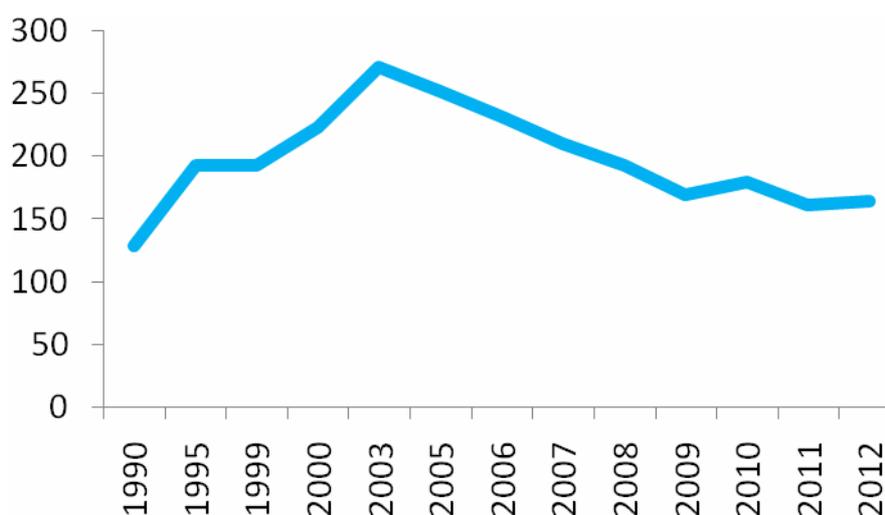


Рис. 4. Динамика смертности от несчастных случаев, травм и отравлений за период 1990–2012 гг., случаев на 100 000 населения

Высокие уровни смертности от самоубийств были отмечены в 1995 г. и в 2000-х гг. (31,5 и 29,4 на 100 000 соответственно). В период 2003–2006 гг. наблюдалась относительная стабилизация показателя, в 2008 г. про-

явилась тенденция к снижению, в 2009 и 2010 гг. – незначительный подъем. В 2012 г. отмечен минимальный уровень смертности от самоубийств за анализируемый период – 9,2 на 100 000 населения (0,6 %) (рис. 5).

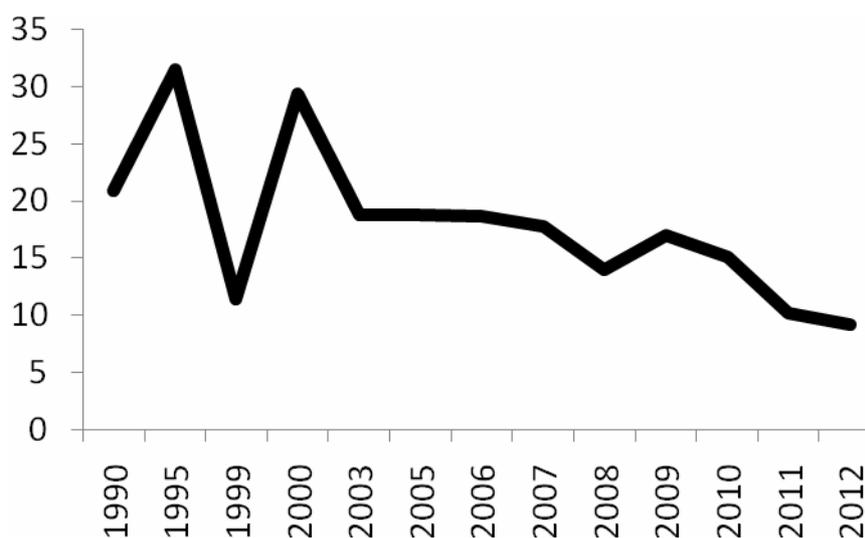


Рис. 5. Динамика смертности от самоубийств за период 1990–2012 гг., случаев на 100 000 населения

Частота убийств в Ульяновской области в период 1990–1995 гг. увеличилась в 2,5 раза. Высокий уровень этого показателя отмечался и в 2000 и 2003 гг. (соответственно 21,4 и 22,1 на 100 000 населения). После 2006 г.

частота насильственных смертей стала снижаться и с относительно стабилизировалась в 2008–2012 гг. В 2012 г. данный показатель составил 10,1 на 100 000 населения (0,6 %) (рис. 6).

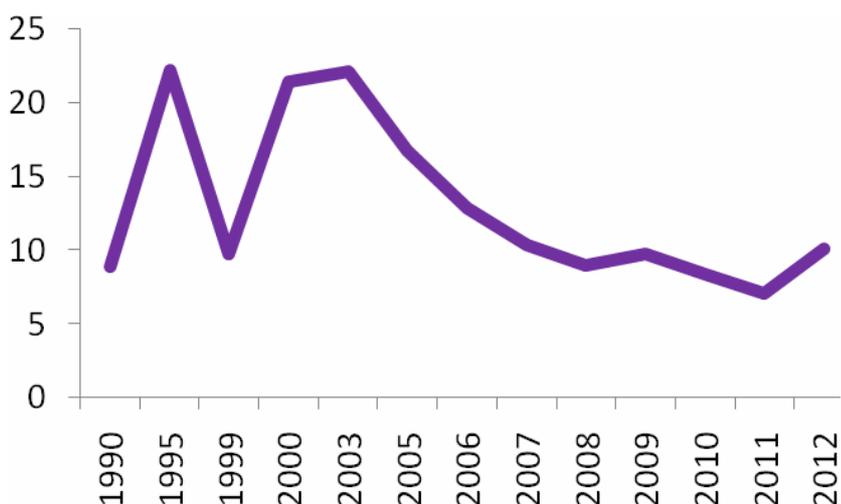


Рис. 6. Динамика смертности от убийств за период 1990–2012 гг., случаев на 100 000 населения

Отравления алкоголем – еще одна из основных внешних причин смертности в России. Смертность от отравлений алкоголем в Ульяновской области выросла с 8,6 в 1990 г. до 42,3 на 100 000 населения в 2005 г., т.е.

за 15-летний период увеличилась в 5 раз. С 2006 г. наблюдается положительная динамика этого показателя, и в 2012 г. он составил 22,1 на 100 000 населения (1,4 %) (рис. 7).

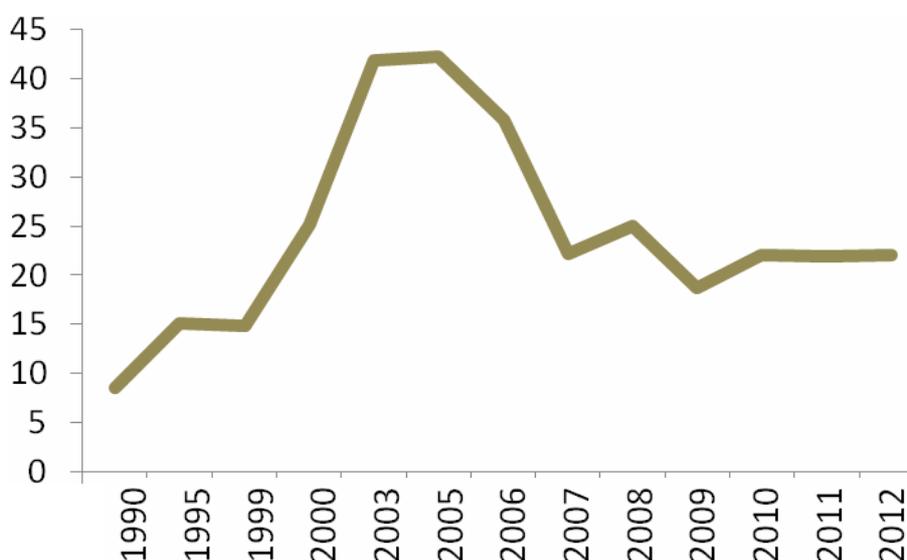


Рис. 7. Динамика смертности от отравлений алкоголем за период 1990–2012 гг., случаев на 100 000 населения

Существенные изменения отмечены и в отношении следующей по рангу причины смерти – болезней органов дыхания (БОД). Данная патология за период с 1990 по 2006 г. в структуре смертности населения Ульяновской области стабильно занимала 4-е место. В 2007 г. смертность от данной группы заболеваний снизилась до 46,6 на 100 000 населе-

ния, в результате чего доля БОД в структуре смертности составила 2,96 %, а сама данная группа причин смерти в 2007 г., а затем и в последующие годы оказалась на 5-м месте. В 2012 г. смертность от БОД снизилась до 39,6 (2,6 %), достигнув минимума за анализируемый период (рис. 8).

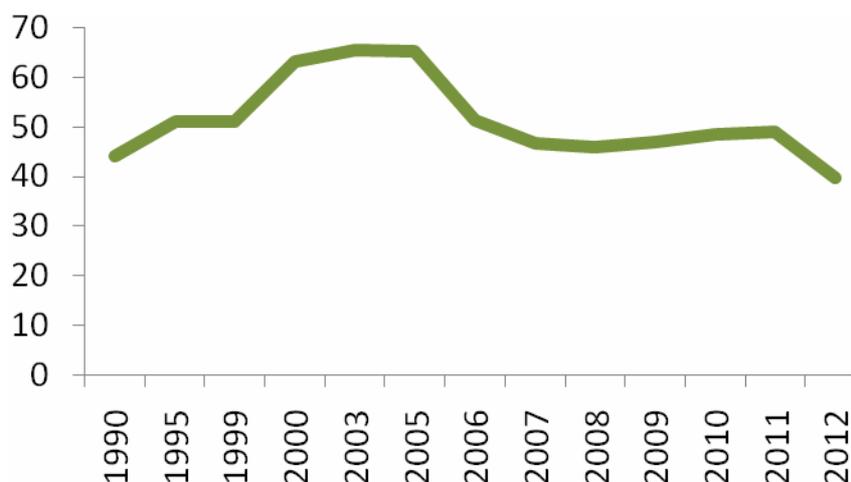


Рис. 8. Динамика смертности от БД за период 1990–2012 гг., случаев на 100 000 населения

Смертность от болезней органов пищеварения имеет стабильную долговременную тенденцию к росту. Показатель смертности от данной патологии в период 1990–2010 гг. повысился с 22,1 до 60,7 на 100 000 населения. В 2011 и 2012 гг. отмечено снижение

данного показателя до 51,2 (3,5 %) и 53,4 (3,6 %) соответственно (рис. 9). По вкладу в структуру причин смертности жителей Ульяновской области с 1990 по 2006 г. болезни органов пищеварения занимали 5-е место, а с 2007 г. переместились на 4-е ранговое место.

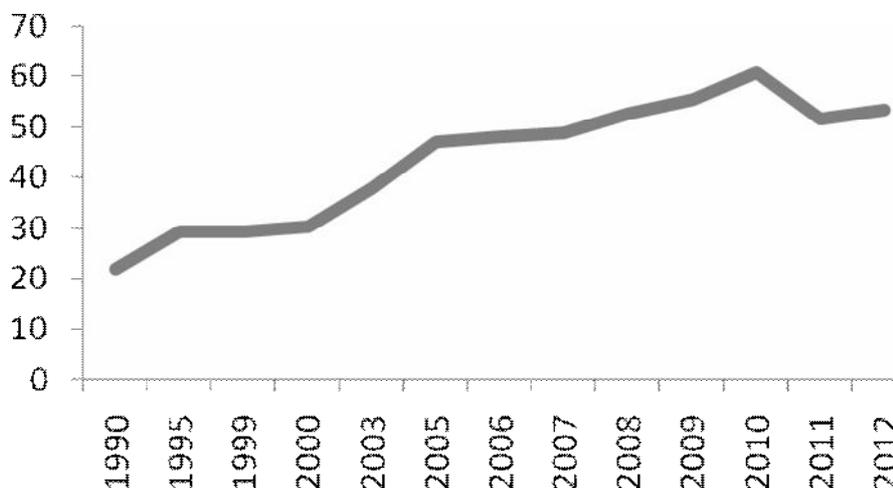


Рис. 9. Динамика смертности от болезней органов пищеварения за период 1990–2012 гг., случаев на 100 000 населения

В период 1990–2012 гг. отмечается постепенный рост смертности от инфекционных заболеваний (с 11,3 до 30,4 соответственно) (рис. 10). За эти годы показатель уве-

личился в 2,37 раза. В структуре причин смертности на долю лиц, умерших вследствие данной группы заболеваний, в 2012 г. приходилось 2 % (рис. 11).

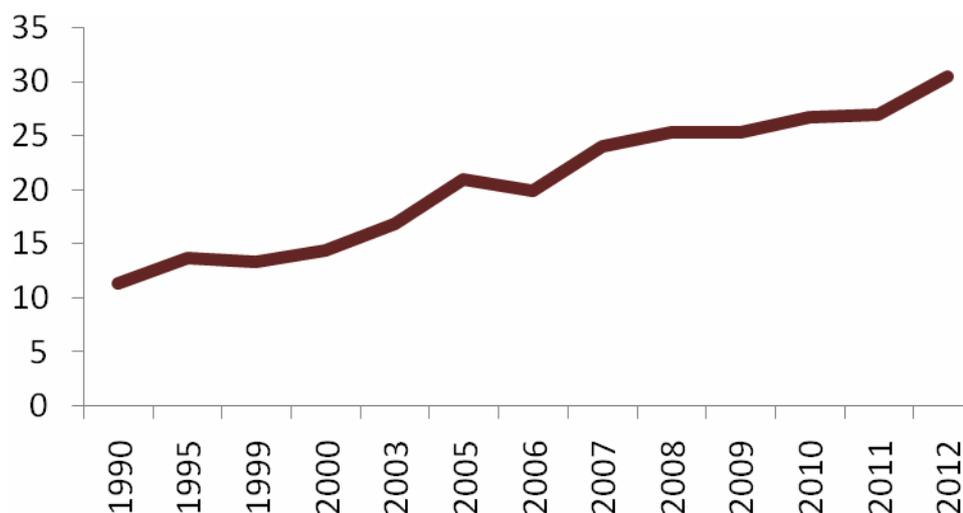


Рис. 10. Динамика смертности от инфекционных заболеваний за период 1990–2012 гг., случаев на 100 000 населения

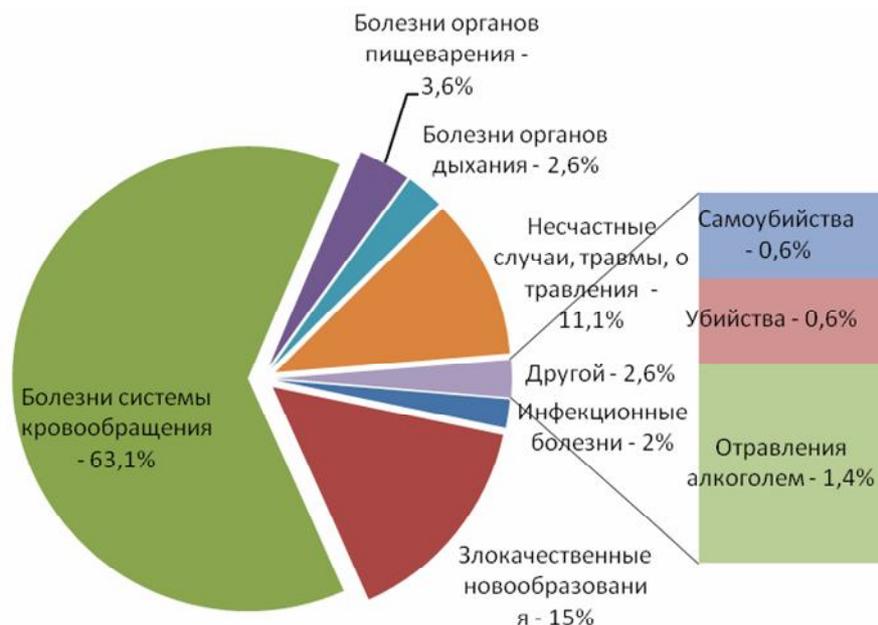


Рис. 11. Структура причин смерти в 2012 г.

Выводы:

1. В ходе работы нами установлено, что наиболее существенную роль в общей структуре причин смерти населения Ульяновской области играют болезни системы кровообращения, злокачественные новообразования, а также класс несчастных случаев, отравлений и травм.

2. Отмечена выраженная негативная динамика таких причин смерти, как болезни органов пищеварения и инфекционные болезни.

3. Большинство причин смерти населения региона относятся к предотвратимым,

следовательно, преждевременная смертность может быть в значительной степени снижена при условии последовательной комплексной профилактической работы.

1. Здоровье населения России в социальном контексте 90-х годов: проблемы и перспективы / под ред. В. И. Стародубова [и др.]. – М., 2003.

2. Улумбекова Г. Э. Здравоохранение России. Что делать: научное обоснование «Стратегии развития здравоохранения РФ до 2020 года» / Г. Э. Улумбекова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 592 с.

3. Andreev E. M. [et al.] // Int. J. Epidemiol. – 2003. – Vol. 32. – P. 427–446.

**POPULATION MORTALITY ULYANOVSK REGION
FOR YEARS 1990-2012****V.I. Gorbunov, G.V. Vozhennikova, I.N. Isaeva, M.V. Yashkov, V.D. Vagayev***Ulyanovsk State University*

The analysis of the dynamics and structure of causes of death in the Ulyanovsk region for the period 1990 to 2012. A more significant role in the overall structure of the causes of death of the population of the Ulyanovsk region play cardiovascular disease, cancer, and also the class of accidents, poisonings and injuries. Marked by pronounced negative dynamics such causes of death, diseases of the digestive system and infectious diseases.

Keywords: demography, mortality, cause of death, the Ulyanovsk Region.

УДК 612-378.178

ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ БЛАГОПОЛУЧИЕ И КОПИНГ-ПОВЕДЕНИЕ СТУДЕНТОК МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

Е.Ю. Шаламова, В.Р. Сафонова, О.Н. Рагозин

Ханты-Мансийская государственная медицинская академия

В работе рассмотрено копинг-поведение студенток медицинского вуза с разным уровнем тревоги. Исследованы корреляционные взаимоотношения между уровнем субъективно испытываемых тревоги и депрессии и применяемыми стратегиями копинг-поведения.

Ключевые слова: студентки, копинг-поведение, тревога, депрессия.

Введение. Обучение в медицинском вузе сопровождается интенсивными психоэмоциональными нагрузками, которые зачастую приводят к снижению адаптивных возможностей организма студента, уменьшению психологической устойчивости к стрессовым ситуациям [1]. В последующем в профессиональной деятельности врач сталкивается со сложными и даже экстремальными ситуациями, вызывающими психоэмоциональное напряжение при необходимости принятия решения в условиях дефицита времени и информации. Это может быть работа скорой медицинской помощи, суточные и ночные дежурства, вынужденное общение [5, с. 27].

Душевный дискомфорт, возникающий при значительных психологических нагрузках, может быть в значительной степени ослаблен при помощи так называемого совладающего со стрессом поведения – копинга. Копинг-поведение рассматривается как «сумма когнитивных и поведенческих усилий, затрачиваемых индивидом для ослабления влияния стресса» [14, с. 94]. В настоящее время о копинг-поведении и механизмах психологической защиты говорят как о едином адаптационном процессе, «который условно называют «индивидуальный стиль защитно-совладающего поведения» [13, с. 83.]

Цель исследования. Изучение копинг-поведения студенток северного медицинского вуза с разным уровнем тревоги.

Материалы и методы. Исследование проводило в 2012–2013 уч. г. В нем приняли участие студентки 2-го курса лечебного факультета Ханты-Мансийской государствен-

ной медицинской академии – 51 девушка 1993–1994 г. р., не имевшая хронических заболеваний, препятствующих обучению в медицинском вузе.

Уровень тревоги выявляли при помощи опросника «Госпитальная шкала тревоги/депрессии» [16], который определяет три области значений: *нормальный уровень* тревоги/депрессии (сумма баллов не превышает 7); *субклинически выраженная* тревога/депрессия (сумма баллов 8–10); *клинически выраженная* тревога/депрессия (сумма баллов 11 и выше). Были сформированы две группы: в первую вошли студентки с *нормальным* уровнем тревоги, во вторую – с *субклинически* и *клинически* выраженной тревогой.

У девушек с разным уровнем тревоги (1-я и 2-я группы) были определены стратегии копинг-поведения при помощи опросника «Копинг-поведение в стрессовых ситуациях» в адаптации Т.Л. Крюковой [8, 12]. Опросник содержит перечень заданных реакций на стрессовые ситуации и позволяет выявить три основных стиля копинг-поведения в условиях стресса: *проблемно-ориентированная* стратегия; *эмоционально-ориентированная* стратегия; копинг-стратегия, *ориентированная на избегание*. Были определены также две субшкалы копинг-стратегии, *ориентированной на избегание*: копинг-стратегия *отвлечения* и копинг-стратегия *социального отвлечения*.

Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием программы SPSS 19.0 для Windows с учетом нормальности распределения призна-

ка. Нормальность распределения измеренных переменных проверяли при помощи теста Колмогорова–Смирнова. Сравнение двух независимых выборок проводили при нормальном распределении данных признака с помощью параметрического теста Т-критерия для двух независимых выборок. При сравнении независимых групп с ненормальным распределением значений одного или двух количественных признаков использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Для описания изучаемых признаков применяли среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$), медиану, 25 и 75 перцентили ($Me(Q_1-Q_3)$). Для оценки связи между отдельными показателями был проведен корреляционный анализ по Спирману. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05 [2].

Результаты и обсуждение. По результатам определения уровня тревоги у 29 студенток (57 %) выявили *нормальный* уровень тревоги; они сформировали 1-ю группу. Студентки, у которых обнаружили *субклинически* или *клинически выраженную* тревогу ($n=22$, 43 %), вошли во 2-ю группу. Т.Л. Крюкова отмечает, что «существует особый вид социального поведения человека... обеспечивающего либо разрушающего его здоровье и благополучие» [9, с. 148]. Для выявления взаимосвязей между психологическим благополучием девушек и их поведением в стрессовых ситуациях были исследованы стратегии копинг-поведения студенток с разным уровнем субъективно испытываемой тревоги, так как тревога – «наиболее сильно действующий механизм психического стресса» [15, с. 224]. Она возникает при «недостаточности психических или физических ресурсов для удовлетворения актуальных потребностей в случае нарушения равновесия в системе «человек-среда» [15, с. 224]. Высокие психоэмоциональные нагрузки, сопровождающие процесс обучения в высшем учебном заведении, и

особенно в медицинском вузе, могут выступать в качестве факторов, ухудшающих адаптационные возможности организма студента, приводить к развитию психосоматических заболеваний. В то же время совладающее со стрессом поведение (копинг) выступает как «патогенетически значимая переменная и потенциальная «мишень» для психопрофилактических и психокоррекционных вмешательств в клинике... психосоматических... расстройств» [11, с. 6].

Между 1-й и 2-й группами студенток были выявлены значимые отличия в уровне тревоги: 1-я группа – 5,00 (3,00–6,50), 2-я группа – 10,00 (8,00–13,00) ($p=0,001$); это представляется закономерным, так как группы были сформированы по этому признаку. По уровню депрессии не выявили значимых отличий между группами: у девушек из 1-й группы уровень депрессии составил 4,00 (2,50–6,00), из 2-й группы – 4,50 (2,00–8,50) ($p=0,458$).

При исследовании копинг-поведения в стрессовых ситуациях студенток с разным уровнем субъективно испытываемой тревоги было обнаружено следующее. Студентки – представительницы обеих групп примерно в равной степени применяли в стрессовых ситуациях *проблемно-ориентированную* стратегию копинг-поведения, основанную на использовании когнитивных ресурсов для решения сложных вопросов: у девушек 1-й и 2-й групп уровень развития этого стиля поведения составил соответственно 60,00 (55,00–66,00) и 60,16 (52,25–68,25) (табл. 1). Среднее значение уровня развития *проблемно-ориентированной* копинг-стратегии в обеих группах (в 1-й группе – $60,75 \pm 6,40$, во 2-й – $59,70 \pm 10,06$) соответствовало среднему уровню развития данного стиля копинг-поведения (для женщин – 53–64) [8, 12]. Согласно мнению большинства исследователей, *проблемно-ориентированная* копинг-стратегия является адаптивной, способствующей конструктивному разрешению проблем [11, с. 6].

Таблица 1

Стратегии копинг-поведения студенток с разным уровнем тревоги

Стратегии копинг-поведения		1 группа (n=29)	2 группа (n=22)	P
Сумма, баллы	<i>Проблемно-ориентированная</i>	60,00 (55,00–66,00)	60,16 (52,25–68,25)	0,768
	<i>Эмоционально-ориентированная</i>	42,00 (35,00–46,00)	44,50 (40,50–51,50)	0,058
	<i>Избегания</i>	48,00 (41,00–54,00)	38,50 (34,00–44,45)*	0,002
	<i>Отвлечения</i> (субшкала избегания)	21,00 (17,00–25,50)	19,00 (14,00–21,25)*	0,024
	<i>Социального отвлечения</i> (субшкала избегания)	17,00 (15,00–18,50)	14,00 (11,00–16,00)*	0,001

Примечания: 1. Значения представлены в виде Me (Q₁–Q₃).

2. * – статистически значимые различия независимых выборок при p<0,05.

Есть данные о существовании взаимосвязи между уровнем социально-психологической адаптации и доминирующей копинг-стратегией: «хорошо адаптированная личность выбирает, как правило, наиболее эффективный копинг... более всего направленный на решение задачи» [10, с. 73.]. *Проблемно-ориентированный* копинг является предиктором «успешности деятельности и уровня адаптированности человека» [9, с. 150]. В основе *проблемно-ориентированной* стратегии лежат когнитивные ресурсы. Прибегают к когнитивным копинг-стратегиям индивиды, имеющие высокую самооценку, осознающие собственную значимость [6].

Таким образом, студентки с разным уровнем субъективно испытываемой тревоги в равной степени применяли *проблемно-ориентированную* стратегию копинг-поведения, что может свидетельствовать о сходных когнитивных ресурсах и самооценке представительниц обеих групп, об их стремлении планомерно разрешать возникающие проблемы.

Применение *эмоционально-ориентированной* стратегии копинг-поведения представительницами 1-й и 2-й групп также значимо не различалось, но наблюдалась тенденция к преобладанию этого стиля поведения у девушек с *субклинически* и *клинически выраженной* тревогой: в 1-й группе развитие *эмоционально-ориентированной* копинг-стратегии составило 42,00 (35,00–46,00), во 2-й –

44,50 (40,50–51,50) (p=0,058). В обеих группах средние значения уровня развития этой стратегии совладающего поведения соответствовали среднему уровню (для женщин – 38–51) [8, 12] (1-я группа – 40,17±8,14, 2-я группа – 45,70±10,41). *Эмоционально-ориентированная* стратегия совладающего поведения основана на позитивной переоценке ситуации, поиске положительных моментов, снижении и обесценивании значимости событий [4]. Есть данные, что к эмоциональным копинг-стратегиям индивиды прибегают тем чаще, чем выше их уровень тревожности [6].

Поведение студенток с разным уровнем субъективно испытываемой тревоги значимо отличалось по применению копинг-стратегии *избегания*: девушки с *нормальным* уровнем тревоги в сравнении с представительницами 2-й группы применяли эту стратегию значимо чаще: соответственно 48,00 (41,00–54,00) и 38,50 (34,00–44,45) (p=0,002). Средние значения уровня развития копинг-стратегии *избегания* составили в 1-й группе 47,71±8,61, во 2-й – 39,45±7,83, что соответствует среднему уровню развития этого стиля копинг-поведения у женщин (39–49) [8, 12].

Есть данные о том, что копинг-стратегия *избегания* является одной из ведущих при формировании дезадаптивного, псевдосовладающего поведения [6, с. 157]. Эта стратегия применяется при недостаточности копинг-ресурсов, как личностных, так и средовых,

при отсутствии навыков активного разрешения проблем. Она основывается на мотивации избегания неудачи, связана с заниженной самооценкой, высокой тревожностью, беспомощным поведением, уходом от реальности [14]. Однако в определенных условиях она может носить адаптивный характер.

Из двух субшкал копинг-стратегии *избегания* наибольшие различия были обнаружены для стратегии *социального отвлечения* ($p=0,001$): девушки с *нормальным* уровнем тревоги значимо чаще применяли эту стратегию. Социальная поддержка выступает в качестве одного из самых важных средовых копинг-ресурсов, информируя индивида, что его любят, ценят и др. Она способствует снижению стрессового влияния, сохранению здоровья и благополучия, успешной адаптации и развитию [6, с. 156]. Эту стратегию можно рассматривать «как задействование социальных связей при невозможности личности самостоятельно преодолеть проблемную ситуацию, как способ достижения социально-ролевой компетентности, обретения новых коммуникативных навыков, обучение способам преодоления стресса и решения социальных проблем» [7, с. 119]. Адаптивность копинг-стратегии *социального отвлечения* во многом зависит от «качества» окружения, от компетентности того, к кому обращаются за помощью. В исследовании Е.Р. Исаевой было выявлено, что девушки младше 21 года редко обращаются за помощью к социальному окружению [4, с. 146]. То обстоятельство, что девушки с повышенным уровнем тревоги значимо реже обращаются за социальной поддержкой ($p=0,001$), может говорить о том, что в рамках стратегии *избегания* могут реализовываться такие механизмы совладания со стрессом, как «стремление не дать окружающим возможности увидеть, что дела... идут плохо, ограничение общения с окружающими людьми, предпочтение одиночества» [7, с. 119]. При этом «особенности копинг-поведения обуславливают ограничение копинг-ресурсов в виде социальной поддержки ввиду отсутствия поведенческого «сигнала», «запроса» о помощи, а также предрасположенность студентов к психосоматическим расстройствам» [13, с. 84].

Для выявления взаимосвязей между психологическим благополучием и стратегиями копинг-поведения студенток были исследованы корреляционные взаимоотношения. В группе девушек с *нормальным* уровнем тревоги выявили значимую отрицательную корреляционную связь между применением *проблемно-ориентированной* копинг-стратегии и уровнем депрессии ($r=-0,463$; $p=0,006$). Это может свидетельствовать о том, что усиление депрессии препятствует осуществлению *проблемно-ориентированного* копинга.

При увеличении уровня субъективно испытываемой тревоги сохраняется значимая отрицательная корреляционная связь с уровнем депрессии ($r=-0,555$; $p=0,004$), и появляется значимая отрицательная корреляция с уровнем тревоги ($r=-0,472$; $p=0,013$). Таким образом, усиление тревоги неблагоприятно сказывается на применении *проблемно-ориентированной* стратегии копинг-поведения.

Т.Л. Крюкова, продуктивно занимающаяся проблемами совладающего поведения, в качестве одного из критериев совладания называет «возможность обучения этому виду поведения, подготовка, «закаливание» перед жизненными трудностями» [9, с. 149] и пишет о «необходимости развития социально-ценных навыков совладания, создания программ обучения копинг-навыкам», о «неограниченных возможностях использования совладающего поведения в сфере образования, психологии и психотерапии, профессиональной деятельности и т.п.» [9, с. 152]. Для студентов медицинского вуза это тем более важно, что выявлены значимые сильные корреляционные связи между показателями коммуникативной компетентности будущих врачей и проблемно-ориентированным копингом (положительная) и эмоционально-ориентированным копингом (отрицательная) [3, с. 176]. Эмоционально-ориентированный копинг-стиль выступил в качестве отрицательного предиктора, проблемно-ориентированный – положительного предиктора к уровню общих и профессиональных коммуникативных навыков и умений. При этом есть данные о том, что стиль копинга складывается в юном возрасте, и по мере взросления индивид

«автоматически использует наработанный репертуар поведения» [4, с. 147].

Заключение. Таким образом, студентки с разным уровнем субъективно испытываемой тревоги практически в равной степени применяли в стрессовых ситуациях *проблемно-ориентированную* стратегию копинг-поведения. Это может свидетельствовать о сходных когнитивных ресурсах и самооценке представительниц обеих групп, об их стремлении планомерно разрешать возникающие проблемы. Применение *эмоционально-ориентированной* стратегии копинг-поведения в группах также значимо не различалось, но наблюдалась тенденция к преобладанию этой стратегии у девушек с повышенным уровнем тревоги ($p=0,058$).

Студентки с *нормальным* уровнем тревоги значимо чаще применяли копинг-стратегию *избегания*, включая ее субшкалы; наибольшие различия были обнаружены для *социального отвлечения*. То обстоятельство, что девушки с *субклинически* и *клинически выраженной* тревогой значимо реже обращались за социальной поддержкой, позволяет предположить, что повышение уровня тревоги приводило к ограничению социальных контактов, тем самым уменьшая этот важный средовой копинг-ресурс.

В группе девушек с *нормальным* уровнем тревоги усиление депрессии сопровождалось снижением *проблемно-ориентированного* копинга. У студенток с *субклинически* и *клинически выраженной* тревогой усиление тревоги и депрессии неблагоприятно сказывалось на применении *проблемно-ориентированной* стратегии копинг-поведения.

В юношеском возрасте у будущих врачей целесообразно целенаправленно формировать адаптивный стиль копинг-поведения для оптимизации психоэмоционального состояния в период учебы в вузе и при осуществлении ими в дальнейшем профессиональной деятельности.

1. Бисалиев Р. В. Психологические аспекты адаптации студентов медицинского вуза / Р. В. Бисалиев, О. А. Куц // Современные наукоемкие технологии. – 2007. – № 4. – С. 97–98.

2. Бююль А. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей / А. Бююль, П. Цефель. – М.: ДиаСофт, 2005. – 608 с.

3. Васильева Л. Н. Коммуникативная компетентность и совладающее поведение будущих врачей / Л. Н. Васильева // Вестник Костромского гос. ун-та им. Н. А. Некрасова. Сер. Педагогика, психология, социальная работа, ювенология, социокинетика. – 2009. – Т. 15, № 5. – С. 172–177.

4. Исаева Е. Р. Копинг-поведение: анализ возрастных и гендерных различий на примере российской популяции / Е. Р. Исаева // Вестник Томского гос. пед. ун-та. – 2009. – № 11. – С. 144–147.

5. Исаева Е. Р. Синдром эмоционального выгорания и его влияние на копинг-поведение у медицинских работников / Е. Р. Исаева, И. Л. Гуреева // Ученые записки ун-та им. П. Ф. Лесгафта. – 2010. – № 6 (64). – С. 26–30.

6. Кобзева О. В. Проявление копинг-поведения в юношеском возрасте / О. В. Кобзева // Вектор науки Тольяттинского гос. ун-та. Сер. Педагогика, психология. – 2011. – № 3. – С. 155–158.

7. Корятова Г. С. Базисные стратегии совладания в профессиональном поведении / Г. С. Корятова // Вестник Томского гос. пед. ун-та. – 2013. – № 4. – С. 117–123.

8. Крюкова Т. Л. О методологии исследования и адаптации опросника совладающего (копинг) поведения / Т. Л. Крюкова // Психология и практика : сб. науч. тр. – Кострома : Изд-во КГУ им. Н. А. Некрасова, 2001. – С. 70–82.

9. Крюкова Т. Л. Психология совладающего поведения: современное состояние, проблемы и перспективы / Т. Л. Крюкова // Вестник Костромского гос. ун-та им. Н. А. Некрасова. Сер. Педагогика, психология, социальная работа, ювенология, социокинетика. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 147–153.

10. Малышев И. В. Взаимосвязь социально-психологической адаптации личности и копинг-поведенческих стратегий учащихся и студентов / И. В. Малышев // Известия Саратовского ун-та. Сер. Философия, психология, педагогика. – 2012. – Т. 12, № 3. – С. 69–74.

11. Методика для психологической диагностики совладающего поведения в стрессовых и проблемных для личности ситуациях : пособие для врачей и медицинских психологов / Л. И. Вассерман [и др.]. – СПб. : Психоневрологический ин-т им. В. М. Бехтерева, 2008. – 35 с.

12. Мураткина Ю. Н. Взаимосвязь компьютерной зависимости и совладающего поведения подростков : дис. ... канд. психол. наук / Ю. Н. Мураткина. – Сургут, 2010. – 154 с.

13. Результаты мониторинга психофизической адаптации студентов к обучению и разработка комплекса мер по охране из здоровья / О. Е. Пискун [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского ун-та. Сер. 11. Медицина. – 2011. – № 1. – С. 81–91.

14. Симатова О. Б. Теория копинг-поведения как основа первичной психолого-педагогической профилактики аддиктивного поведения подростков / О. Б. Симатова // Вестник Забайкальского гос. ун-та. – 2009. – № 6. – С. 93–98.

15. Хуторная М. Л. Особенности проявления

стрессоустойчивости студентов различных специальностей / М. Л. Хуторная // Вестник Тамбовского ун-та. Сер. Гуманитарные науки. – 2007. – № 11. – С. 223–228.

16. http://psylab.info/Госпитальная_шкала_тревоги_и_депрессии (дата обращения 31.07.2013).

PSYCHOLOGICAL WELL-BEING AND COPING-BEHAVIOR OF STUDENTS OF MEDICAL UNIVERSITY

E.Yu. Shalamova, V.R. Safonova, O.N. Ragozin

State Educational Institution of Khanty-Mansiysk State Medical Academy

In this research we considered coping behavior of the medical school students with different levels of anxiety. Investigated the correlation relationship between the level of subjectively experienced anxiety and depression and coping strategies employed behavior.

Keywords: students, coping behavior, anxiety, depression.

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНА

УДК 543.472.3

РИЗОСФЕРНЫЕ БАКТЕРИИ КАК АНТАГОНИСТЫ ПАТОГЕННЫХ И УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

М.Н. Артамонова, А.С. Алексеева, Н.И. Потатуркина-Нестерова

Ульяновский государственный университет

Проведено сравнительное исследование по изучению антагонистического действия микроорганизмов, ассоциированных с растениями, по отношению к условно-патогенным и патогенным микроорганизмам. Антагонистический эффект выявлен у таких микроорганизмов, как *Pseudomonas fluorescens* и *Bacillus subtilis*, которые были выделены у представителей семейств *Cucurbitaceae* L. и *Lamiaceae* L. Условно-патогенные и патогенные микроорганизмы (*Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*) проявляют к бактериям-ассоциантам определенную чувствительность, которая выражается в угнетении роста используемых культур микроорганизмов. Полученные результаты могут стать основой для разработки новых методов борьбы с патогенной микрофлорой растений, имеющих широкое практическое применение. Изученные штаммы ризобактерий могут быть использованы при создании современных биопрепаратов для защиты растений.

Ключевые слова: антагонизм, ризобактерии, бактерии-ассоцианты.

Введение. Антропогенное воздействие на почву увеличивается с каждым годом. В связи с этим большое значение приобрела разработка биотехнологических методов оптимизации роста сельскохозяйственных растений. Ассоциативные и симбиотические микроорганизмы за счет комплексного воздействия на растения способны повышать их продуктивность [1]. На поверхности вегетативных подземных органов растений в основном доминируют грамотрицательные бактерии родов *Pseudomonas*, *Erwinia*, *Xanthomonas*, *Flavobacterium*, а в ризосфере и ризоплане растений – *Pseudomonas*, *Flavobacterium*, *Agrobacterium*, *Azospirillum* [2, 3]. Наибольший интерес для исследований ассоциативных экосимбиозов с микроорганизмами представляет ризосфера – узкая область почвы вдоль поверхности корней. Ассоциативные микроорганизмы, выделяющие в процессе роста антибиотические гетерогенные низкомолекулярные вещества, способны при

низких концентрациях подавлять активность других микроорганизмов и тем самым влиять на жизнедеятельность растений [5].

Цель исследования. Изучение ризосферных бактерий и их антагонистической активности по отношению к условно-патогенной и патогенной микрофлоре.

Материалы и методы. Антагонистический эффект выявляли у бактерий *Pseudomonas fluorescens* и *Bacillus subtilis*, выделенных из ризосферы и ризопланы представителей семейства *Cucurbitaceae* и *Lamiaceae*. В качестве тест-объекта использовали *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Для выделения и идентификации используемых культур использовали такие питательные среды, как ЖСА, Эндо и МПА.

Видовую идентификацию выделенных микробных ассоциантов проводили на основе изучения их морфологических, тинкториальных и биохимических свойств.

Определение антимикробной активности проводили методом перпендикулярных штрихов [4]. Испытуемые штаммы наносили в виде штриха по диаметру, после инкубации в течение 2–3 сут к штаммам перпендикулярно подсевали тест-объекты (*S. aureus* и *E. coli*). Антимикробные вещества, диффундирующие в толщу агара, задерживали рост чувствительных к ним микроорганизмов, что проявлялось в образовании зон отсутствия роста микробов.

Результаты и обсуждение. Проведенные исследования показали, что характерной осо-

бенностью *P. fluorescens* являлись флюоресценция в ультрафиолетовом цвете, расщепление оксидазы и окисление глюкозы OF. *P. fluorescens*, в отличие от *B. subtilis*, обладали подвижностью. *B. subtilis* проявляли каталазаположительную активность, не расщепляли мочевины, обладали способностью к спорообразованию и давали положительную реакцию Фогеса–Проскауэра.

P. fluorescens и *B. subtilis* проявляли выраженную антагонистическую активность в отношении обеих тест-культур (табл. 1).

Таблица 1

Величина зон отсутствия роста *E. coli* и *S. aureus* при взаимодействии с ассоциативными ризобактериями, мм

Тест-культуры	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,5±0,5	1,1±0,6
<i>Escherichia coli</i>	12,1±0,4	10,0±0,5

В высокой степени проявлялось действие *P. fluorescens*, большей чувствительностью к действию ассоциативных ризобактерий обладала *E. coli*. Культура *S. aureus* оказалась устойчивой к антагонистическому действию ассоциативных ризобактерий.

Из исследуемых бактериальных ассоциантов наибольшей активностью обладал *P. fluorescens*, что, вероятно, обусловлено синтезом антибиотикоподобных веществ и сидерофоров.

Выводы:

1. Микробные ассоцианты семейств *Cucurbitaceae* и *Lamiaceae* – *P. fluorescens* и *B. subtilis* – обладают антагонистической активностью в отношении *E. coli* и *S. aureus*, наиболее выраженной у *P. fluorescens*.

2. Наибольшая устойчивость к антагонистическому действию исследуемых штаммов из изученных тест-культур проявляется у *S. aureus*, у *E. coli* она менее выражена.

1. Ассоциативный симбиоз / О. В. Бухарин [и др.]. – Екатеринбург : УрО РАН, 2006. – 264 с.

2. Добровольская Т. Г. Структура бактериальных сообществ почв / Т. Г. Добровольская. – М. : Наука, 2002. – 282 с.

3. Звягинцев Д. Н. Растения как центры формирования бактериальных сообществ / Д. Н. Звягинцев, Т. Г. Добровольская, Л. В. Лысак // Журн. общ. биологии. – 1993. – Т. 54. – С. 183–199.

4. Нетрусов А. Н. Практикум по микробиологии / А. И. Нетрусов, М. А. Егорова, Л. М. Захарчук ; под ред. А. И. Нетрусова. – М., 2005.

5. Умаров М. М. Микробиологическая трансформация азота в почве / М. М. Умаров, А. В. Кураков, А. Л. Степанов. – М. : Геос, 2007. – 137 с.

RHIZOSPHERA'S BACTERIA AS ANTAGONISTS OF PATHOGENIC AND OPPORTUNISTIC MICROORGANISMS

M.N. Artamonova, A.S. Alekseeva, N.I. Potaturkina-Nesterova

Ulyanovsk State University

The comparing research has been realized to study antagonistic effect of microorganisms, which was associated with plants. *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* was used as test-microorganisms. It has established that antagonistic effect has been explored at *Pseudomonas fluorescens* and *Bacillus subtilis*, which have been isolated from plants of studied families. Pathogenic and opportunistic bacteria have sensitiveness to associative microbes which was expressed with suppression of growth. The results of research would be basis for work out of new methods of struggle with pathogenic microflora of plants which have practical using. The studied stains of rhizobacteria would be using for making of modern biopreparats to defend plants.

Keywords: antagonism, rhizobacteria, bacteria-associants.

УДК 612.4.09

АПОПТОЗ В ГЕРМИНАТИВНОЙ ТКАНИ СЕМЕННИКОВ ПРИ НАРУШЕНИИ НЕРВНОЙ И ЭПИФИЗАРНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

Е.В. Слесарева, С.М. Слесарев

Ульяновский государственный университет

У самцов белых крыс с эпифизарной недостаточностью и нарушением периферической иннервации семенников выявлялась экспрессия ферментов, участвующих в апоптозе и репарации ДНК в сперматогенных клетках, – прокаспазы-3 и PARP-1 (p116/25). Определение ферментов осуществлялось в темное (1 ч) и светлое (13 ч) время на протяжении двух суток. Эпифизарная недостаточность привела к значительному росту экспрессии изучаемых ферментов в созревающих половых клетках и исчезновению циркадианного ритма их динамики. Периферическая денервация семенников, не приводя к исчезновению суточной ритмичности экспрессии ферментов, вызвала значительный рост уровня прокаспазы-3 и PARP-1. Выявленные факты свидетельствуют о росте повреждений в структуре ДНК сперматогенных клеток при нарушении некоторых звеньев внегипоталамической регуляции.

Ключевые слова: сперматогенез, суточный ритм, апоптоз, эпифизэктомия, денервация семенников, прокаспазы-3, PARP-1.

Введение. Проблемы охраны репродуктивного здоровья являются приоритетными в отечественной медицине и здравоохранении. Система оказания помощи мужчинам с патологией репродуктивной системы в настоящее время находится в стадии своего становления, что диктует актуальность и востребованность фундаментальных исследований, посвященных этому вопросу. Инфекционно-воспалительные процессы, нарушения эндокринной и нервной регуляции функционирования гонад – одни из основных причин мужского бесплодия. Данные факторы могут оказывать повреждающее действие как на органно-тканевом уровне, так и на уровне генома половых клеток.

С развитием представлений об апоптозе как общебиологическом явлении возникает вопрос о его роли в формировании половых клеток и возможных нарушениях течения при нейро-эндокринной патологии. Известно, что нарушение синтеза и секреции фолликулостимулирующего гормона гипофиза и тестостерона приводит к гибели значительной части сперматогоний и сперматоцитов [3, 8]. В то же время и в нормальных условиях процесс пролиферации и дифференцировки по-

ловых клеток сопровождается удалением части клеток на каждой стадии созревания сперматозоидов [6]. Нарушения внегипоталамической регуляции данных процессов остаются на настоящем этапе малоизученными.

Цель исследования. Изучение уровня активности ферментов – индукторов апоптоза в герминативной ткани семенников при нарушении эпифизарной и периферической нервной регуляции.

Материалы и методы. Опыт выполнен на 72 самцах беспородных белых крыс массой 160–200 г. Животные в течение 20 дней адаптировались к 12-часовому режиму освещенности (освещение с 6 до 18 ч). На всем протяжении опыта доступ к пище и воде был свободным. Для изучения активности ферментов – индукторов апоптоза в сперматогенных клетках по истечении адаптационного периода крысы были разделены на три экспериментальные группы: интактные контрольные (n=24); эпифизэктомизированные (n=24) и животные после денервации правого семенника. Эпифизэктомия проводилась по оригинальной методике [2]. Все эксперименты, уход и содержание животных осуществлялись в соответствии с Директивой № 63 от

22.09.2010 г. Президиума и Парламента Европы «О защите животных, используемых для научных исследований» и приказом Минздрава России № 267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Выживаемость животных после операции эпифиэктомии составила 69 %. Денервацию проводили по методике, предложенной В.В. Невструевой [4], без экстирпации ганглиев чревного сплетения, что позволило сохранить нормальную иннервацию тканей мошонки. Прооперированных животных продолжали содержать при режиме освещенности/темнота, равном 12/12 (освещенные с 6 до 18 ч). Животных с неудовлетворительным состоянием, выражающимся в нарушении координации движений, уменьшении веса, нарушениях функций кишечника, появлении воспалительных процессов, в эксперименте в дальнейшем не использовали.

Выведение животных из эксперимента производили под эфирным наркозом на 40–41-й дни после оперативных вмешательств в 1 ч (темное время) и 13 ч (светлое время) в течение двух суток, что обеспечивало исследование активности ферментов на протяжении двух периодов суточного ритма.

Семенники фиксировали в забуференном формалине и по стандартной гистологической методике изготавливали парафиновые поперечные срезы толщиной 5 мкм. Об уровне апоптоза созревающих половых клеток судили по активности ферментов, участвующих в индукции апоптоза (прокаспазы-3) и в посттрансляционной репарации ДНК (полиаденозин-рибозо-полимераза – PARP-1). Белки-ферменты выявлялись иммуногистохимически на парафиновых срезах в патологоанатомической лаборатории Республиканской клинической больницы г. Казани. Оценку активности ферментов проводили в сперматоцитах на стадии метафазы мейоза и сперматидеях 7–8 этапов развития, используя показатель оптической плотности окрашивания ядер (программа денситофотометрии Mecos C-1).

Для микроскопирования применяли микроскоп Axiostar Plus (Carl Zeiss) с увеличением в 1000 раз (окуляр $\times 10$, объектив $\times 100$). Измерения производились с помощью меди-

цинской компьютерной видеосистемы, состоящей из микроскопа Axiostar Plus (Carl Zeiss), цифровой фотокамеры Nikon COOLPIX 995, персонального компьютера Pentium IV и программы автоматизированной обработки изображений Mecos C-1. Для всех параметров при статистической обработке вариационных рядов вычислялись значения средней арифметической взвешенной (M), ошибки средней арифметической взвешенной (m). Достоверность различий между показателями оценивалась t -критерием Фишера–Стьюдента. Уровень значимости различий был принят $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В группе интактных животных было установлено повышение уровня экспрессии прокаспазы-3 как в сперматоцитах, так и в сперматидеях в темновую фазу фотопериода (табл. 1). Известно, что при стимуляции ткани каким-либо митогеном ее клетки переходят в состояние повышенной митотической активности, которое сопровождается активацией апоптоза. При сперматогенезе повышение уровня пролиферативных процессов в темновую фазу эксперимента приводит к тому, что уровень содержания ферментов-индукторов апоптоза также повышается в темновую фазу цикла [1]. Помимо концентрации прокаспазы-3 в сперматогенных клетках нами определялась удельная оптическая плотность иммуногистохимического комплекса PARP-1 – первичные АТ (PARP-1) – DAB-chromogen (табл. 1).

Независимо от пути, по которому протекает апоптоз, его конечным итогом является разрушение ДНК с последующей активацией PARP-1 [7]. В целом, у интактных животных динамика активности PARP-1 соответствовала изменениям уровня каспазы-3 в сперматоцитах и сперматидеях при спермиации и на этапе мейоза (табл. 1). Также определялись достоверные различия экспрессии данного фермента в темновую и световую фазы в течение двух суток эксперимента, что свидетельствует о циркадианном ритме его активности. Повышение уровня PARP-1, как и рост пролиферативной активности сперматогоний и сперматоцитов, наблюдалось в темное время эксперимента.

Таблица 1

**Суточная динамика оптической плотности комплексов белок–АТ
в сперматогенных клетках интактных белых крыс (M±m), опт. ед.**

Этап развития половых клеток	Прокаспаза-3		PARP-1	
	Светлое время	Темное время	Светлое время	Темное время
Ядра сперматид 7–8 этапов развития	0,257±0,031*	0,417±0,037*	0,399±0,025*	0,567±0,018*
Цитоплазма сперматоцитов на этапе мейоза	0,103±0,022*	0,290±0,026*	0,172±0,036*	0,398±0,029*

Примечание. * – $p < 0,001$ при сравнении значений, полученных в светлое и темное время.

Таким образом, у интактных животных наблюдался циркадианный ритм физиологической дегенерации части созревающих половых клеток. Выявленный ритм обнаруживал зависимость от свето-темнового цикла.

Несмотря на повышенную митотическую активность сперматогоний, масса семенников после эпифизэктомии не изменилась. По свидетельству Рузен-Ранге, количество возможно-образовавшихся сперматозоидов из одной стволовой сперматогонии для данного вида животных всегда постоянно и не зависит от каких-либо регуляторных влияний [5]. Число образующихся сперматозоидов определяется количеством делений стволовой сперматогонии в процессе дифференцировки. Однако оно всегда ниже, чем можно предположить путем простого умножения. Данное снижение обеспечивается процессами физиологической дегенерации, которым подвергается часть дифференцирующихся половых клеток, благодаря чему в организме достигается биологическое равновесие между процессами пролиферации сперматогоний и выхода зрелых

сперматозоидов. Вероятно, после эпифизэктомии происходит как увеличение пролиферативной активности сперматогоний, так и повышение процента дегенерирующих клеток, что в целом не отражается на массе органа у полиэстричных животных.

С целью подтверждения данного предположения нами исследовался уровень содержания некоторых ферментов (прокаспаза-3, PARP-1) в извитых семенных канальцах, участвующих в процессах апоптоза созревающих половых клеток, у эпифизэктомированных крыс. После удаления эпифиза произошло достоверное повышение уровня данных ферментов с утратой различий экспрессии в темное и светлое время суток (табл. 2).

Данный факт свидетельствует о том, что с ростом пролиферативной активности сперматогоний после эпифизэктомии увеличивается и количество «поломок» в структуре ДНК, а соответственно, и большее количество созревающих половых клеток удаляется из дальнейшей дифференцировки.

Таблица 2

**Суточная динамика оптической плотности комплексов белок–АТ
в сперматогенных клетках эпифизэктомированных белых крыс (M±m), опт. ед.**

Этап развития сперматогенных клеток	PARP-1		Прокаспаза-3	
	Светлое время	Темное время	Светлое время	Темное время
Ядра сперматид 7–8 этапов развития	0,615±0,027	0,603±0,018	0,428±0,052	0,467±0,071
Цитоплазма сперматоцитов на этапе мейоза	0,384±0,042	0,440±0,056	0,183±0,031	0,243±0,058

Эти положения согласуются с общепринятым понятием об апоптозе как фундаментальном биологическом процессе, занимающем ведущее место в поддержании гомеостаза и сохранении клеточного баланса в многоклеточном организме. Хорошо известны свойства одного из гормонов эпифиза – мелатонина как протектора ДНК и сильного антиоксиданта [9]. Вероятно, при отсутствии биоактивных веществ эпифиза и при повышении пролиферативной активности сперматогоний уровень нарушений в структуре ДНК созревающих половых клеток значительно увеличивается, что приводит к активации белков-ферментов, запускающих программу апоптоза.

Изучая уровень активности ферментов – индукторов апоптоза в денервированных семенниках (прокаспаза-3, PARP-1), выявили значительное увеличение уровня их экспрес-

сии в данной экспериментальной группе при сохранении тенденции циркадианного ритма экспрессии изучаемых ферментов (табл. 3). Рост экспрессии прокаспазы-3 и PARP-1 после денервации семенника по сравнению с интактными животными составил 1,8–2,0 раза. Сохранялась тенденция различия между дневным и ночным уровнем синтеза как PARP-1 (p116/25), так и прокаспазы-3, т.е. при денервации циркадианный ритм продукции данных белков сохранялся. Таким образом, денервация приводит к росту поврежденный ДНК, с чем связано и увеличение активности PARP-1 в сперматоцитах и сперматиде, а также активация каспазозависимого пути апоптоза. Наличие циркадианного ритма пролиферации сперматогоний в денервированных семенниках позволяет сохранить и суточный ритм экспрессии ферментов – индукторов апоптоза.

Таблица 3

Суточная динамика оптической плотности комплексов белок–АТ в сперматогенных клетках денервированных семенников белых крыс ($M \pm m$), опт. ед.

Этап развития сперматогенных клеток	PARP-1		Прокаспаза-3	
	Светлое время	Темное время	Светлое время	Темное время
Ядра сперматид 7–8 этапов развития	0,732±0,056	0,886±0,041	0,521±0,05	0,673±0,057
Цитоплазма сперматоцитов на этапе мейоза	0,456±0,038	0,553±0,034	0,304±0,026*	0,412±0,021*

Примечание. * – различия достоверны при сравнении значений в темное и светлое время суток ($p < 0,05$).

Заключение. Таким образом, нарушение некоторых звеньев нейро-эндокринной регуляции процесса созревания мужских половых клеток, а в частности эпифизарная недостаточность и нарушение периферической иннервации, приводит к значительному росту «поломок» в структуре ДНК сперматоцитов и сперматид и активации каспазозависимого пути апоптоза сперматогенных клеток. Эти процессы несомненно сказываются на фертильности организма и снижают его адаптивные возможности.

1. Арав В. И. Влияние пептидов эпифиза на суточную динамику пролиферации сперматогоний белых крыс / В. И. Арав, В. Ф. Сыч, Е. В. Сле-

сарева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – Т. 137, № 6. – С. 678–682.

2. Арав В. И. Метод экстирпации эпифиза у белых крыс / В. И. Арав, С. М. Слесарев, Е. В. Слесарева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – № 9. – С. 385–387.

3. Бабичев В. Н. Нейроэндокринология репродуктивной системы (состояние физиологических исследований и перспективы их применения в клинической практике) / В. Н. Бабичев // Проблемы эндокринологии. – 1998. – Т. 44, № 1. – С. 3–12.

4. Невструева В. В. Субмикроскопическая организация клеток Лейдига в норме и при нарушении механизмов иннервации / В. В. Невструева // Тр. 2-го Моск. мед. ин-та. Сер. Эмбриология и гистология. Вып. 3. – М., 1974. – Т. 15. – С. 161–169.

5. Рузен-Ранге Э. Сперматогенез у животных / Э. Рузен-Ранге. – М.: Мир, 1980. – 165 с.

6. Bcl-x and Bax regulate mouse primordial germ cell survival and apoptosis during embryogenesis / E. B. Rucker [et al.] // *Mol. Endocrinol.* – 2000. – Vol. 14, № 7. – P. 1038–1052.

7. Dieldrin promotes proteolytic cleavage of poly (ADP-ribose) polymerase and apoptosis in dopaminergic cells: protective effect of mitochondrial anti-apoptotic protein Bcl-2 / M. Kitazawa [et al.] // *Neurotoxicology.* – 2004. – Vol. 25, № 4. – P. 589–598.

8. *Meachem S.* Spermatogonia: stem cells with a great perspective / S. Meachem, V. von Schonfeldt, S. Slatt // *Reprod.* – 2001. – Vol. 121, № 6. – P. 825–834.

9. Melatonin protects against common deletion of mitochondrial DNA-augmented mitochondrial oxidative stress and apoptosis / M. J. Jou [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2007. – Vol. 43, № 4. – P. 389–403.

APOPTOSIS OF TESTICULAR GERMINAL TISSUE IN CONDITION DISORDERS OF THE NERVOUS AND EPIPHYSEAL REGULATIONS

E.V. Slesareva, S.M. Slesarev

Ulyanovsk State University

Expression of enzymes involved in apoptosis and DNA repair in spermatogenic cells – procaspase-3 and PARP-1 (p116/25), was detected in male of white rats with epiphyseal deficiency and impaired peripheral innervation of the testes. Determination of enzyme was carried out in the dark (1 hr) and light (13 h) time for two days. Epiphyseal deficiency caused a significant increase in the expression of the researched enzymes in maturing germ cells and the disappearance of their circadian rhythm. Peripheral denervation of the testes, without leading to the disappearance of the daily rhythm of enzymes expression caused a significant increase the level of procaspase-3 and PARP-1. These findings indicate the increase a damage in the DNA structure of the spermatogenic cells at interruption of some steps of outside the hypothalamic regulation.

Keywords: spermatogenesis, circadian rhythm, apoptosis, epiphysectomy, denervation of the testes, procaspase-3, PARP-1.

НОРМАЛЬНАЯ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612.217

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗЕРВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ СИСТЕМЫ ДЫХАНИЯ У КУРЯЩИХ И НЕКУРЯЩИХ

М.О. Сегизбаева, Н.П. Александрова

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург

В исследовании с участием 24 чел., 12 из которых имели табачную зависимость и стаж курения от 3 до 25 лет, измеряли силовые и скоростные параметры дыхания, а также оценивали динамику насыщения крови кислородом в тесте с 20-секундной задержкой дыхания. Максимальная сила сокращений инспираторных мышц, оцениваемая по величине инспираторного ротового давления при выполнении маневра Мюллера, была ниже в группе курящих. Значения пиковой скорости вдоха и выдоха также были ниже у курящих испытуемых по сравнению с некурящими. Временная кислородная десатурация гемоглобина (снижение насыщения гемоглобина кислородом), вызванная 20-секундной задержкой дыхания на выдохе, была в 2,5 раза больше у курильщиков по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). Увеличенная десатурация и удлинение времени восстановления насыщения гемоглобина кислородом у курящих испытуемых могут являться следствиями нарушений газообмена в легких. Полученные данные позволяют заключить, что измерение максимальной силы сокращений инспираторных мышц, пиковой скорости выдоха и вдоха, а также оценка степени десатурации гемоглобина и времени восстановления насыщения крови кислородом после произвольного апноэ методом пульсоксиметрии могут являться адекватными неинвазивными методами для раннего выявления нарушений функции респираторной системы у курящих пациентов.

Ключевые слова: табачная зависимость, сила инспираторных мышц, произвольное апноэ, десатурация.

Введение. Известно, что хроническая табачная интоксикация организма курильщиков ведет к постепенному развитию различных патологических процессов на клеточном, тканевом, органном и системном уровнях и их клинических проявлений в разных формах [1]. Табачные токсины наносят повреждения практически всем органам и тканям организма человека. Курение является важнейшим фактором риска развития и причиной возникновения широкого спектра заболеваний и патологических изменений у человека: в первую очередь это болезни респираторной системы, а также сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные новообразования и многие другие патологические процессы

[2–4]. Результаты современных исследований убедительно свидетельствуют о неблагоприятном влиянии курения на эпителий бронхов. В результате курения снижается устойчивость бронхов и легких к воздействию неблагоприятных факторов, что приводит к активизации бронхо-легочной инфекции [5]. Кроме того, выраженное воздействие токсинов табачного дыма на сурфактант может способствовать спадению альвеол и возникновению ателектазов [4, 5]. Однако коварной особенностью курения является длительное и незаметное развитие клинических последствий табачной интоксикации: на протяжении многих лет у лиц со стойкой табачной зависимостью не возникают жалобы и

беспокойство [1]. В связи с этим раннее выявление функциональных нарушений в работе различных систем и органов у лиц, имеющих табачную зависимость, приобретает особое значение для своевременного оказания им адекватной и эффективной медицинской помощи. Поэтому разработка, обоснование и внедрение в клиническую практику различных методов, позволяющих осуществлять раннюю диагностику бронхо-легочных нарушений, являются чрезвычайно важными для предупреждения более серьезной патологии, стимуляции прекращения курения для пациента и начала лечебных мероприятий в практической медицине.

Цель исследования. Проведение сравнительной оценки функциональных резервов респираторной системы у курящих и некурящих испытуемых для выявления ранних признаков нарушений функции дыхания, обусловленных табакокурением, на основе измерения силовых и скоростных параметров инспираторных мышц, а также исследования динамики насыщения крови кислородом в тесте с 20-секундной задержкой дыхания на выдохе.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 24 испытуемых в возрасте от 19 до 45 лет, 12 из которых были отнесены к контрольной группе (некурящих), а 12 имели стойкую табачную зависимость и стаж курения от 3 до 25 лет. Все участвующие в исследовании испытуемые не имели серьезных хронических бронхо-легочных и сердечно-сосудистых заболеваний и не были подвержены респираторным инфекциям в течение последних двух месяцев до обследования. В процессе исследования сравнивали силовые и скоростные параметры дыхания испытуемых контрольной группы (12 чел.: 6 мужчин и 6 женщин) и группы курящих (12 чел.: 6 мужчин и 6 женщин). С помощью аппарата PowerBreath KH1 (UK) определяли величину максимального инспираторного давления (MIP), отражающего силу сокращения всех инспираторных мышц, а также проводили измерение пиковой скорости вдоха (PIF). Определение пиковой скорости форсированного выдоха осуществляли посредством пикфлоуриметра MINI WRIGHT STANDART

(MicroMedical, UK). Испытуемых подробно инструктировали и обучали правильному выполнению маневра Мюллера, осуществлению форсированного вдоха и выдоха с использованием указанных приборов. После выполнения ряда ознакомительных и обучающих маневров испытуемых тестировали. Они последовательно производили 5 максимальных инспираторных усилий с интервалом не менее 1 мин. В том случае, если воспроизводимость показателя MIP была не менее 10 %, в расчет принималось наибольшее из достигнутых значений. После этого испытуемые выполняли тесты с регистрацией пиковой скорости вдоха и выдоха. Лучшее значение из зарегистрированных результатов было взято для статистических расчетов. Исследования были проведены в положениях стоя, сидя и лежа на спине.

В следующей серии исследований производили мониторинг содержания кислорода в артериальной крови методом пульсоксиметрии до, во время и после произвольного апноэ. Для регистрации насыщения артериальной крови кислородом использовался портативный пульсоксиметр ONYX 9500 (Nonin Medical Inc, USA). После достижения устойчивых значений насыщения гемоглобина кислородом (SaO_2) испытуемому предлагалось сделать два глубоких вдоха и на уровне спокойного выдоха (ФОЕ – функциональная остаточная емкость) задержать дыхание на 20 с. По истечении этого времени испытуемый делал глубокий вдох и далее продолжал дышать в свободном режиме. С момента задержки дыхания и в течение 1 мин после первого глубокого вдоха каждые 5 с регистрировали значения сатурации гемоглобина с дисплея пульсоксиметра. Оценивали максимальный уровень временного снижения насыщения гемоглобина кислородом ($d\%SaO_2$), произошедшего вследствие произвольного апноэ, а также время между глубоким вдохом после задержки дыхания и началом восстановления насыщения гемоглобина кислородом (T_1).

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью программы Microsoft Excel. Вычислялась средняя величина регистрируемых параметров и ошиб-

ка средней. Для сравнения данных использовался параметрический критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Результаты наших исследований показали выраженное снижение пиковой скорости форсированного выдоха (PEF) в группе курящих мужчин и женщин по сравнению с некурящими (рис. 1). У обследованных курящих мужчин пиковая скорость выдоха была снижена на 14 ($p < 0,05$), 13 ($p < 0,05$) и 6 % в положениях стоя, сидя и лежа относительно контрольной

группы испытуемых. У курящих женщин было выявлено снижение данного показателя на 12, 7 и 9 % соответственно в разных положениях тела по отношению к результатам некурящих женщин. И если в группе курящих мужчин не было обнаружено значимых изменений в величине пиковой скорости форсированного вдоха (PIF), то в группе курящих женщин величины этого показателя были снижены на 26 ($p < 0,05$), 20 ($p < 0,05$) и 19 % в положениях стоя, сидя и лежа относительно контроля (рис. 2).

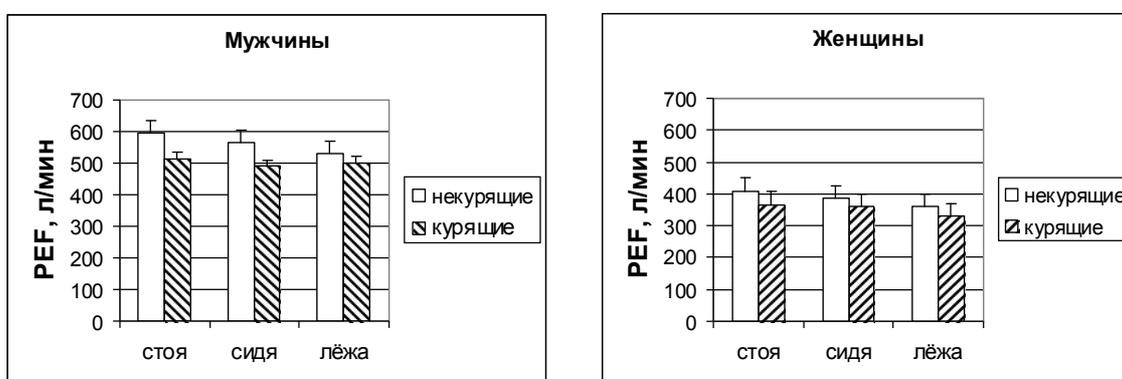


Рис. 1. Пиковая скорость экспираторного потока (PEF) у некурящих и курящих мужчин и женщин в положениях стоя, сидя и лежа

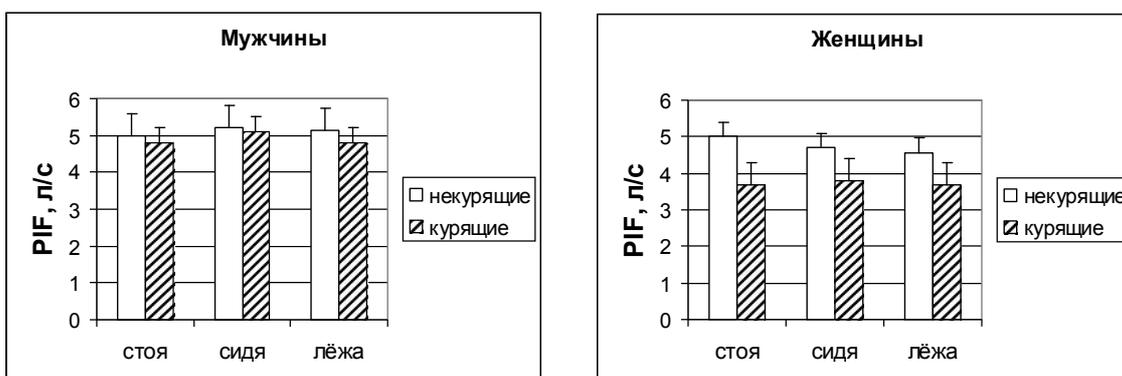


Рис. 2. Пиковая скорость инспираторного потока (PIF) у некурящих и курящих мужчин и женщин в положениях стоя, сидя и лежа

Снижение пиковых скоростей форсированного вдоха и выдоха у курящих обследуемых может быть связано с увеличенным сопротивлением дыхательных путей, которое возрастает из-за снижения их проходимости [4, 5]. Затруднение проходимости мелких, средних и крупных бронхов у курильщиков

наступает вследствие следующих причин. Прежде всего это чрезмерная секреция слизи слизистыми железами бронхов из-за раздражения их табачным дымом. У 52 % курящих была выявлена гипертрофия бронхиальных желез, продуцирующих слизь [5]. Кроме того, табачный дым изменяет химический со-

став и консистенцию слизи, которая становится более вязкой. Наряду с избыточной продукцией бронхиального секрета, у курильщиков наблюдается снижение мукоцилиарного клиренса. Скопление увеличенного количества слизи повышенной вязкости и измененного состава при снижении транспортно-функции ресничек приводит к закупорке бронхов, особенно малого диаметра, к нарушению аэрации альвеол, оксигенации крови, перерастяжению альвеол с последующим развитием эмфиземы легких [9]. Кроме того, у курящих наблюдается воспалительный отек слизистой оболочки бронхов, что также приводит к обструктивным изменениям дыхательных путей. Длительное курение вызывает усиленное разрастание эпителия слизистой оболочки бронхов [5]. Другим важным механизмом, способствующим повышению резистивного сопротивления дыхательных путей у курящих, является развитие бронхоспазма, который провоцируется раздражением ирритантных рецепторов блуждающих нервов в бронхах. Раздражению рецепторов блуждающих нервов способствует хронический воспалительный процесс в слизистой оболочке бронхов с последующей атрофией слизистой оболочки и обнажением рецепторов [5].

Результаты нашего исследования показали, что измерение пиковых скоростей форсированного вдоха и выдоха может быть одним из ранних диагностических методов выявле-

ния обструктивной патологии респираторной системы курильщиков. Эти простые неинвазивные тесты позволяют с достаточно высокой точностью определять начальные обструктивные изменения дыхательных путей курильщика, производить сравнительный анализ с должными величинами и оценивать степень обструкции воздухоносных путей. Повторные измерения этих показателей через определенные промежутки времени дают возможность в динамике оценивать изменение проходимости бронхов и принимать превентивные меры по предупреждению более серьезных нарушений бронхо-легочной системы.

Измерение максимального инспираторного давления, отражающего силу сокращения всех мышц, участвующих в акте вдоха, выявило четкую тенденцию к снижению значений этого параметра у курящих мужчин в различных положениях тела (рис. 3). Исследование максимального инспираторного давления у женщин показало выраженное снижение максимальной силы сокращений инспираторных мышц в группе курящих во всех положениях тела по сравнению с некурящими. И хотя эти различия не были статистически значимы, линия тренда была направлена в сторону снижения МIP в группе курящих женщин. Кроме того, значения МIP были значительно снижены в положениях сидя и лежа по отношению к положению стоя.

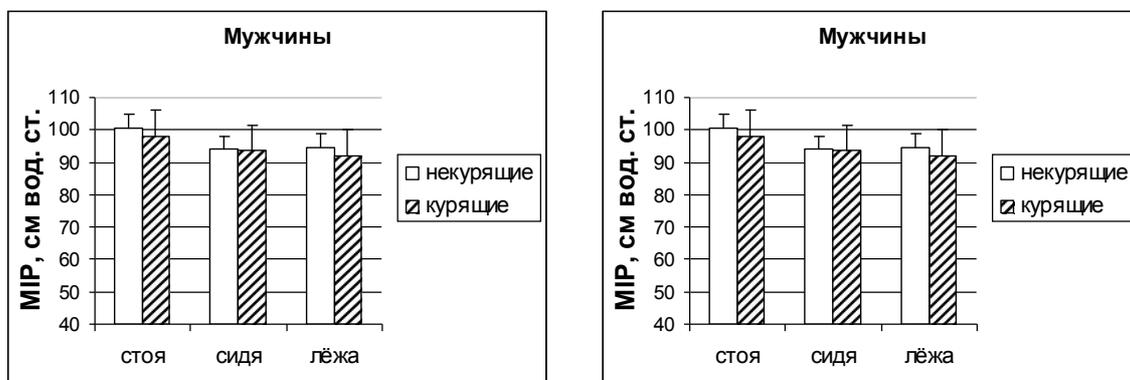


Рис. 3. Максимальное инспираторное давление (MIP) у некурящих и курящих мужчин и женщин в положениях стоя, сидя и лежа

Литературные сведения, касающиеся влияния курения на силу сокращений дыхательных мышц, весьма малочисленны. Существуют данные о достоверном увеличении силы инспираторных и, особенно, экспираторных мышц у курильщиков с длительным стажем курения [8]. В то же время этими же авторами установлено, что выносливость инспираторных мышц у курильщиков снижена по сравнению с некурящими. На основе полученных результатов авторы делают заключение, что хроническое курение может увеличивать силу дыхательных мышц, но снижать их выносливость. С одной стороны, увеличение силы инспираторной мускулатуры может быть объяснено ее ежедневной «тренировкой» вследствие преодоления добавочного резистивного сопротивления дыханию из-за ухудшения проходимости воздухоносных путей, а также в процессе многократного выкуривания сигарет. Однако с другой стороны, известны и такие неблагоприятные последствия длительного воздействия табачной интоксикации на организм, как атрофия скелетной мускулатуры, к которой относится и вся дыхательная. Подтверждением снижения резервных силовых возможностей инспираторных мышц при длительном курении является ослабление их выносливости, оцениваемое на основе специально разработанных тестов [8]. Кроме того, недавно было показано достоверное снижение силы скелетной мускулатуры у курильщиков, а также крыс, подвергавшихся длительной экспозиции табачного дыма [10]. На основе результатов проведенного исследования авторы делают заключение, что вызванный табачным дымом оксидативный стресс оказывает прямое воздействие на структуру сократительных белков скелетных мышц. Повреждающее действие свободных радикалов на мышечные протеины может способствовать потере мышечной массы и дисфункции скелетной и дыхательной мускулатуры у курильщиков и пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких. Учитывая, что резуль-

таты исследований силовых характеристик респираторной системы курильщиков неоднозначны и разнонаправлены, целесообразно дальнейшее изучение влияния табачной зависимости на силовые параметры системы дыхания и ее резервные возможности с привлечением большого количества испытуемых. Важным моментом будет являться оценка силы и выносливости дыхательных мышц у курящих и некурящих мужчин и женщин в зависимости от возраста, антропометрических параметров, общей физической подготовленности, а также длительности табачной зависимости.

Средние исходные значения насыщения гемоглобина крови кислородом у некурящих и курящих обследуемых, измеренные методом пульсоксиметрии, составили соответственно $98,4 \pm 0,7$ и $97,0 \pm 0,6$ %. Исходные значения сатурации артериальной крови у курильщиков были незначительно меньше, чем у некурящих обследуемых. Однако истинные значения насыщения гемоглобина кислородом у курящих могут быть значительно ниже, так как пальцевой пульсоксиметр не дифференцирует содержание оксигемоглобина (гемоглобина, насыщенного кислородом) и карбоксигемоглобина (гемоглобина, связанного с окисью углерода, или угарным газом) в связи с одинаковой окраской этих соединений. Из литературных источников известно, что количество карбоксигемоглобина у некурящих и курящих испытуемых составляет $0,34 \pm 0,13$ и $2,82 \pm 1,44$ % соответственно [7]. Оценка результатов теста показала, что временная кислородная десатурация гемоглобина $dSpO_2$, вызванная 20-секундной произвольной задержкой дыхания на выдохе, была в 2,5 раза больше у курильщиков по сравнению с некурящими испытуемыми, составив $4,0 \pm 0,6$ vs $1,6 \pm 0,7$ %. (рис. 4, 5). Кроме того, время между глубоким вдохом после произвольного апноэ и началом восстановления насыщения гемоглобина кислородом в группе курящих было почти 2 раза больше, чем у некурящих обследуемых.

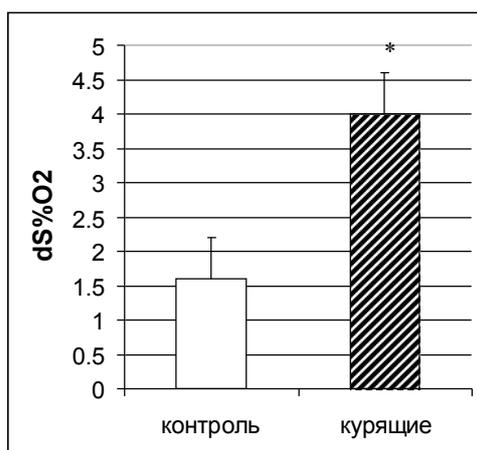


Рис. 4. Средние значения временной кислородной десатурации гемоглобина крови, вызванной произвольной 20-секундной задержкой дыхания на выдохе, у некурящих и курящих испытуемых (* – $p < 0,05$ по сравнению с контролем)

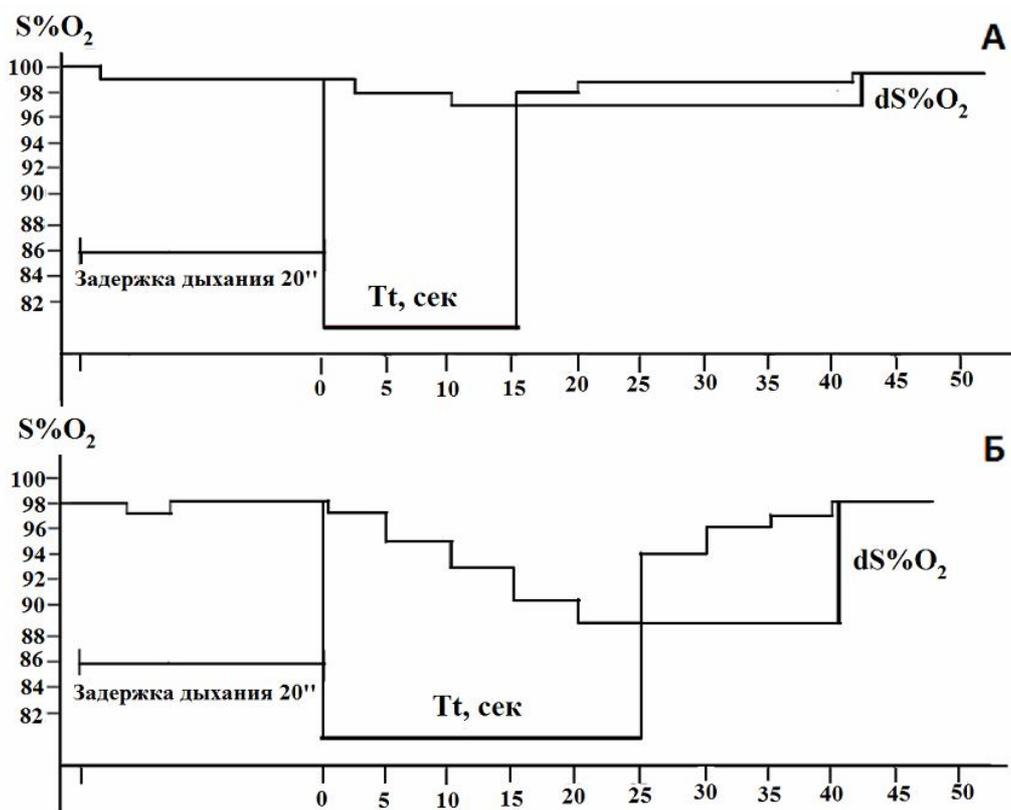


Рис. 5. Характерные изменения временной кислородной десатурации гемоглобина крови, вызванной произвольной 20-секундной задержкой дыхания на выдохе, у некурящего (А) и курящего (Б) испытуемых

Таким образом, наши данные показали, что индуцированная задержкой дыхания временная кислородная десатурация у курящих достоверно выше, чем у некурящих испытуемых с нормальными спирометрическими данными. Вероятно, более выраженная артериальная кислородная десатурация у ку-

рильщиков может быть одним из последствий нарушений легочной функции. Основными факторами, влияющими на развитие артериальной кислородной десатурации во время апноэ, могут быть следующие: 1) нарушение вентиляционно-перфузионных отношений во время апноэ; 2) внутригрудной

объем газа при апноэ; 3) величина сердечного выброса; 4) длительность апноэ; 5) исходная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси; 6) потребление кислорода в покое [11]. В недавно опубликованной работе [7] было установлено, что нарушение вентиляционно-перфузионных отношений при апноэ может быть одной из основных причин выраженной кислородной десатурации у курильщиков. Авторы показали высокую корреляционную зависимость между $dSpO_2$ и соотношением объема закрытия (остаточного объема) к жизненной емкости легких. Увеличение доли остаточного объема легких в таком соотношении обычно указывает на неравномерность вентиляции участков легких из-за характерных для курильщиков нарушений проходимости периферических дыхательных путей [6, 12, 14]. Сниженные исходные значения SpO_2 у курящих испытуемых по сравнению с некурящими также поддерживают такое предположение. Кроме того, нарушение легочной перфузии, вызванное повреждением эндотелия вследствие токсического действия табачного дыма, также может быть одним из механизмов, вносящих вклад в развитие увеличенной кислородной десатурации у курильщиков после произвольного апноэ. Феномен транзиторной артериальной десатурации достаточно часто встречается во время эпизодов сонного апноэ у тучных обследуемых [11, 13]. Развитие артериальной кислородной десатурации возможно и актуально не только во время эпизодов сонного апноэ, но также и в различных ситуациях у бодрствующего человека. Эпизоды апноэ различной длительности могут иметь место в повседневной жизни человека, например во время умывания лица, кашля, глотания, плавания, ныряния и т.д. Результаты нашего исследования указывают на то, что во время любой задержки дыхания курильщики подвергаются большему риску развития гипоксемии, чем некурящие. В том случае, если курящий пациент страдает ишемической болезнью сердца, церебральным атеросклерозом и/или пульмонологическими заболеваниями, риск развития гипоксемии на фоне эпизодов апноэ различного генеза возрастает многократно.

Таким образом, используемый в нашем исследовании тест с оценкой насыщения гемоглобина крови кислородом во время произвольной задержки дыхания может быть полезен для выявления ранних нарушений газообмена в легких у курильщиков во время профилактических осмотров или на первичных приемах практикующего врача. Разъяснение потенциально серьезных изменений в легких на основе результатов теста может способствовать более эффективному и обоснованному отказу от курения у пациентов с разным стажем табачной зависимости. Профилактическая разъяснительная работа с привлечением конкретных результатов обследования курящего пациента должна являться основанием и стимулом для прекращения курения, для оздоровления и закаливания организма, ведения здорового образа жизни.

Заключение. Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что длительное воздействие на организм человека токсичных соединений табачного дыма снижает силовые и скоростные параметры респираторной системы, а также увеличивает транзиторную кислородную десатурацию гемоглобина, обусловленную произвольным апноэ на выдохе. Увеличенная десатурация и снижение скорости восстановления насыщения гемоглобина кислородом у курящих испытуемых могут являться следствиями нарушений газообмена в легких. Полученные данные свидетельствуют о том, что измерение максимальной силы сокращений инспираторных мышц, пиковой скорости выдоха и вдоха, а также оценка степени десатурации гемоглобина и времени восстановления насыщения крови кислородом после произвольного апноэ могут являться адекватными неинвазивными методами для раннего выявления нарушений функции респираторной системы у курящих пациентов.

1. Левшин В. Ф. Курение и табакизм: патогенез, диагностика и лечение / В. Ф. Левшин. – М.: Анахарсис, 2005. – 124 с.

2. Сахарова Г. М. Воздействие курения табака на организм / Г. М. Сахарова // Медицина: болезни органов дыхания. – 2004. – № 1 (4). – С. 14–16.

3. *Смирнов В. К.* Клиника и терапия табачной зависимости / В. К. Смирнов. – М., 2000. – 96 с.
4. *Федосеев Г. Б.* Курение и заболевание легких / Г. Б. Федосеев. – Л., 1984. – 32 с.
5. *Федосеев Г. Б.* Мелочи жизни? Аутопатогения и здоровье / Г. Б. Федосеев, В. В. Дунаевский. – СПб. : Наука, 1992. – 168 с.
6. A four-year follow-up study of lung-mechanics in smokers / R. P. Corbin [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1979. – Vol. 120. – P. 293–304.
7. A new breath-holding test may noninvasively reveal early lung abnormalities caused by smoking and/or obesity / H. Inoue [et al.] // *Chest.* – 2009. – Vol. 136. – P. 545–553.
8. *Chen H. I.* Effect of chronic smoking on respiratory muscle function / H. I. Chen // *Chin. J. Physiol.* – 1988. – Vol. 31, № 1. – P. 53–62.
9. *Chrétien J.* Harmful effects of tobacco smoke / J. Chrétien // *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* – 1981. – Vol. 17, № 2. – P. 135–144.
10. Cigarette smoke-induced oxidative stress: A role in chronic obstructive pulmonary disease skeletal muscle dysfunction / E. Barreiro [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 152, № 4. – P. 477–488.
11. *Fletcher E. C.* The rate of fall of arterial oxyhemoglobin saturation in obstructive sleep apnea / E. C. Fletcher, C. Costarangos, T. Miller // *Chest.* – 1989. – Vol. 96. – P. 717–722.
12. Noninvasive assessment of airway alterations in smokers: the small airways revisited / S. Verbanck [et al.] // *Am. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 170. – P. 414–419.
13. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects / A. J. Block [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1979. – Vol. 300. – P. 513–517.
14. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease / J. C. Hogg [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 2645–2653.

COMPARATIVE EVALUATION OF RESERVE CAPACITY OF RESPIRATORY SYSTEM IN SMOKERS AND NONSMOKERS

M.O. Segizbaeva, N.P. Aleksandrova

Pavlov Institute of Physiology PAS, St. Petersburg

The force and velocity parameters of respiratory system, as well as the dynamics of blood oxygen saturation in the test with a 20-second breath-hold were studied in 24 adults (12 smokers and 12 nonsmokers). Maximal inspiratory pressure (MIP), peak inspiratory flow (PIF) and peak expiratory flow (PEF), as well as the measurement of the fall in pulse oximetry saturation caused by 20-s breath-holding (dSaO₂) at the end of expiration was studied in 12 nonsmokers and 12 smokers. Our results showed significant reduction of PEF and PIF in a group of men and women smokers compared with nonsmokers. MIP had a trend to decrease in smokers, especially in women's group. It was found that a temporary reduction in hemoglobin oxygen saturation caused by 20-sec apnea is significantly higher in smokers than non-smokers. Disturbance of ventilation-perfusion relationships during apnea because of the typical smoker disorders of the peripheral airway patency can be a major cause of severe oxygen desaturation. Smokers are at greater risk of hypoxemia during any apnea than nonsmokers.

Keywords: smoking, inspiratory muscle strength, breath-holding test, desaturation.

УДК 612.217,612.285.1

УЧАСТИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЦИТОКИНА ИЛ-1 β В МОДУЛЯЦИИ ПАТТЕРНА ДЫХАНИЯ

В.А. Меркурьев¹, Н.П. Александрова¹, В.Г. Александров²

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург,

²Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, г. Санкт-Петербург

В экспериментах на наркотизированных крысах исследовалось влияние основного провоспалительного цитокина интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) на параметры внешнего дыхания. Установлено, что повышение как церебрального, так и системного уровня ИЛ-1 β оказывает влияние на центральные механизмы регуляции паттерна дыхания, вызывая усиление минутного объема дыхания, связанное с учащением дыхания, увеличением центральной инспираторной активности и соответствующим ростом дыхательного объема.

Ключевые слова: провоспалительные цитокины, интерлейкин-1 β , паттерн дыхания.

Введение. Интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) – основной провоспалительный цитокин – является важнейшим эндогенным полипептидным медиатором нейроиммунных взаимодействий. Установлено, что экспрессия цитокинов, в т.ч. ИЛ-1 β , не ограничена клетками только иммунной системы. Они могут продуцироваться в разнообразных органах и тканях, не исключая и центральную нервную систему (ЦНС), в которой обнаружены специфические рецепторы к цитокинам. Поэтому цитокины, действуя на клетки ЦНС, могут оказывать влияние на разнообразные физиологические функции, в т.ч. и на функцию дыхания.

В настоящее время установлено, что церебральный и системный уровни ИЛ-1 β резко возрастают у больных с хроническими obstructивными заболеваниями легких, синдромом сонного апноэ, после спонтанного субарахноидального кровоизлияния, инсульта, ишемии и травматических повреждений мозга [8, 9, 11]. У таких пациентов часто наблюдается нарушение ритма и паттерна дыхания. Эти данные позволяют предположить, что цитокины участвуют в механизмах регуляции дыхания при развитии патологических состояний мозга и увеличении нагрузки на дыхательную систему, хотя прямых экспериментальных фактов, подтверждающих это предположение, пока очень мало.

Цель исследования. Изучить возможности и особенности модуляции паттерна ды-

хания при экзогенном повышении системного и церебрального уровня ИЛ-1 β .

Материалы и методы. Эксперименты проводились на 16 трахеостомированных спонтанно дышащих крысах линии Wistar (самцы весом 250–300 г), наркотизированных внутрибрюшинным введением уретана из расчета 1200 мг/кг. Все эксперименты на животных были проведены с соблюдением этических норм и правил работы на анестезированных животных.

При проведении экспериментов производилась пневмотахографическая регистрация объемно-временных параметров внешнего дыхания. При помощи миниатюрной пневмометрической трубки MLT-1L (ADInstruments), обеспечивающей ламинарность воздушного потока, регистрировалась объемная скорость воздушного потока (пневмотахограмма).

По пневмотахограмме измерялась максимальная скорость воздушного инспираторного и экспираторного потоков, длительность вдоха и выдоха, рассчитывалась частота дыхания. Для определения дыхательного объема (ДО) производилось интегрирование пневмотахографической кривой. Минутный объем дыхания (МОД) рассчитывался как произведение величины дыхательного объема и количества дыхательных движений за одну минуту. Средняя скорость инспираторного потока – косвенный показатель центральной инспираторной активности (ЦИА) –

рассчитывалась как частное от деления величины дыхательного объема на продолжительность вдоха.

Производилось экзогенное повышение уровня основного провоспалительного цитокина ИЛ-1 β в крови и цереброспинальной жидкости. В одном случае вещество вводилось в кровь внутривенно, в другом – в цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) в обход гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) (чтобы выяснить, влияет ли наличие барьерных структур на респираторные эффекты интерлейкина). Известно, что полипептиды, которыми являются и цитокины, не проходят через ГЭБ, так как это крупные молекулы. Поэтому эффекты при системном и центральном введении ИЛ могут быть разными.

Микроинъекции ИЛ-1 β производились в правый боковой желудочек головного мозга при помощи шприца Гамильтона. Координаты для введения канюли определялись по стереотаксическому атласу мозга крысы и составляли 0,8 мм каудальнее уровня bregma, 1,5 мм латерально от средней линии и 3,5–4,0 мм – от поверхности черепа. С помощью бормашины рассверливалось трепанационное отверстие, в которое вводилась направляющая канюля, укрепленная на стереотаксической головке. В ходе эксперимента в канюлю погружался микроинжектор, через который в боковой желудочек мозга вводилось 10 мкл раствора, содержащего 500 нг ИЛ-1 β , со скоростью 1 мкл/мин.

В кровеносную систему через катетер, введенный в яремную вену, вводилось 500 нг вещества, разведенного в 0,1 мл раствора.

При выполнении контрольных экспериментов в таком же объеме вводился физиологический раствор, не содержащий ИЛ-1 β .

Статистическая обработка данных проводилась программными средствами с использованием Microsoft Excel. Вычислялась средняя величина регистрируемых параметров и ошибка средней. Достоверность различий оценивалась с помощью однофакторного дисперсионного анализа.

Результаты и обсуждение. Интравентрикулярное введение ИЛ-1 β в цереброспинальную жидкость вызывало достоверное увеличение минутного объема дыхания, дыхательного объема, средней скорости инспираторного потока. Была также обнаружена тенденция к увеличению частоты дыхания под действием интерлейкина. Статистически значимые изменения в параметрах дыхания отмечались через 15–20 мин после введения препарата, достигая максимальных значений на 40 мин после введения ИЛ-1 β . Через 40 мин после интравентрикулярного введения интерлейкина частота дыхания превышала фоновые значения в среднем на 10 %, а величина дыхательного объема – на 13 %. Вследствие роста частоты и глубины дыхания происходило увеличение минутной вентиляции легких в среднем на 40 %. Средняя скорость инспираторного потока, отражающая величину центральной инспираторной активности, возрастала на 20 %. Интравентрикулярное введение физиологического раствора не оказывало влияния на параметры внешнего дыхания (табл. 1).

Таблица 1

Объемно-временные параметры дыхания до и после интравентрикулярного введения ИЛ-1 β и физиологического раствора

Параметр	Интерлейкин-1 β , n=8			Плацебо (физ. р-р), n=8		
	фон	40 мин	60 мин	фон	40 мин	60 мин
МОД, мл/мин	104,0 \pm 9,0	126,0 \pm 3,7**	131,0 \pm 5,4**	95,0 \pm 8,2	104,0 \pm 10,5	94,0 \pm 10,5
ДО, мл	1,00 \pm 0,05	1,13 \pm 0,06*	1,17 \pm 0,04*	0,90 \pm 0,14	1,00 \pm 0,08	1,00 \pm 0,12
ЧД, цикл/мин	109,0 \pm 6,0	117,0 \pm 6,8	118,0 \pm 6,4*	104,0 \pm 8,0	101,0 \pm 10,4	94,0 \pm 2,6
Vинс, мл/с	3,70 \pm 0,27	4,40 \pm 0,12*	4,50 \pm 0,19*	3,70 \pm 0,31	3,80 \pm 0,10	3,90 \pm 0,11

Примечание. Достоверные изменения по сравнению с фоном: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Введение ИЛ-1 β в яремную вену приводило к повышению его уровня в циркуляторном русле, что вызывало такие же изменения в величине респираторных параметров, как и повышение церебрального уровня (табл. 2). Изменения в частоте дыхания при внутривенном введении ИЛ-1 β наблюдались через 15 мин после начала введения и становились статистически достоверными через 20 мин, превышая фоновые значения на $10\pm 3\%$. Увеличение ДО начиналось через 20 мин после введения ИЛ-1 β , становясь статистически

значимым через 35–40 мин и превышая фоновый уровень на $36\pm 6\%$. Рост дыхательного объема и частоты дыхания при внутривенном введении ИЛ-1 β приводил к росту минутного объема дыхания. Достоверное увеличение МОД начиналось через 25 мин после начала введения ИЛ-1 β и через 40 мин превышало фоновый уровень на $27\pm 7\%$. Введение в яремную вену физиологического раствора не вызывало увеличения минутного объема дыхания, так как не оказывало влияния ни на частоту, ни на глубину дыхания.

Таблица 2

Величина объемно-временных параметров дыхания до и после внутривенного введения ИЛ-1 β и физиологического раствора

Параметр	Интерлейкин-1 β , n=8			Плацебо (физ. р-р), n=8		
	фон	40 мин	60 мин	фон	40 мин	60 мин
МОД, мл/мин	117,3 \pm 10,6	143,6 \pm 12,8*	146,9 \pm 12,0*	100,5 \pm 5,2	97,50 \pm 4,02	94,0 \pm 10,5
ДО, мл	1,00 \pm 0,08	1,36 \pm 0,07*	1,40 \pm 0,07*	1,00 \pm 0,02	1,00 \pm 0,08	1,00 \pm 0,12
ЧД, цикл/мин	113 \pm 7	124 \pm 9*	125 \pm 8*	107,0 \pm 2,0	105 \pm 4	105,0 \pm 2,6

Примечание. * – достоверные изменения параметра по сравнению с фоном ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные экспериментальные данные указывают на то, что увеличение уровня ИЛ-1 β как в плазме крови, так и в цереброспинальной жидкости вызывает изменение паттерна дыхания. Наблюдается достоверное увеличение средней скорости инспираторного потока, дыхательного объема и минутной вентиляции легких. Наличие изменений параметров дыхания при внутривенном, системном введении указывает на то, что гематоэнцефалический барьер не препятствует влиянию ИЛ-1 β на базовые параметры дыхания.

Итак, ИЛ-1 β – основной провоспалительный цитокин – способен увеличивать вентиляцию легких, действуя как на центральную инспираторную активность и дыхательный объем, так и на частоту дыхания. Однако изменения в частоте дыхания были менее выраженными, чем изменения в дыхательном объеме и центральной инспираторной активности. В некоторых случаях наблюдалась лишь тенденция к учащению дыхания, но выявить достоверные изменения этого парамет-

ра не удавалось. Соотнесение этого факта с функциональными особенностями нейронов разных отделов дыхательного центра дает возможность утверждать, что действие ИЛ-1 β при его церебральном введении реализовывалось в основном через нейроны дорсальной респираторной группы (ДРГ).

Как известно, все нейронные пулы дыхательного центра взаимосвязаны. Они участвуют в автоматической регуляции дыхания и в формировании компенсаторных реакций дыхательной системы в ответ на гомеостатические изменения и действие факторов окружающей среды. Вместе с тем установлено, что нейроны ДРГ участвуют прежде всего в формировании центральной инспираторной активности и в регуляции глубины дыхания, т.е. дыхательного объема, но практически не принимают участия в регуляции частоты дыхания [4]. В экспериментах *in vitro* на переживающих срезах ствола мозга крыс было показано почти полное отсутствие ритмогенерирующих нейронов в данной области дыхательного центра [1]. В противоположность

этому факту вентральная респираторная группа нейронов дыхательного центра в большей мере связана с регуляцией частоты дыхания. Эти данные позволяют предполагать, что в центральные механизмы обнаруженного нами респираторного эффекта ИЛ-1 β включены нейроны ДРГ, активация которых усиливает центральную инспираторную активность и увеличивает ДО.

Такой же механизм может отвечать и за изменение паттерна дыхания не только при центральном, но и при периферическом, системном введении интерлейкина. Дело в том, что несмотря на то, что цитокины являются крупными молекулами, которые в принципе не проходят через гематоэнцефалический барьер, цитокины, циркулирующие в кровяном русле все же могут оказывать свое действие на нервные клетки. Во-первых, предполагается, что для основных провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и TNF- α существуют специфические механизмы транспорта из плазмы в цереброспинальную жидкость [3, 12]. Во-вторых, проникновение периферических цитокинов из крови в ЦНС возможно через циркумвентрикулярные области головного мозга, лишенные ГЭБ. Установлено наличие аксональных проекций от области *area postrema* и большинства каудальных циркумвентрикулярных органов к ядру одиночного тракта, что является анатомическим путем, позволяющим циркулирующим медиаторам, выделяющимся в этих лишенных ГЭБ областях, передавать свои сигналы на нейроны ядра солитарного тракта (NTS) [2, 5, 10]. Плотность капилляров в этих областях является чрезвычайно высокой, а их эндотелий отличается большой проницаемостью. Сравнительно недавно были получены данные, показывающие, что ГЭБ практически отсутствует и в каудально-медиальной области NTS, т.е. там, где оканчиваются терминалы афферентных волокон от механорецепторов легких и дыхательных путей. Капилляры этой локальной области хорошо фенестрированы, что предоставляет цитокинам крови возможность прямого выхода в периваскулярное пространство и взаимодействия с нейронами NTS [7]. К тому же при повышении уровня циркулирующих провоспалительных цито-

кинов (ИЛ-6, TNF- α и ИЛ-1 β) происходит увеличение проницаемости ГЭБ, что делает возможным проникновение в ЦНС не только цитокинов, но и клеток, которые их продуцируют (макрофагов, моноцитов, лимфоцитов, нейтрофилов). Таким образом, обнаруженное влияние ИЛ-1 β на ЦИА и ДО при системном введении могло определяться, как и при его церебральном введении, действием на нейроны ДРГ дыхательного центра.

Однако, анализируя механизмы активирующего влияния циркулирующих цитокинов на функцию внешнего дыхания, нельзя исключить и их возможное действие на периферические каротидные хеморецепторы. Особенно это касается ИЛ-1 β , который как было показано, способен стимулировать гломусные клетки каротидного тела. На анестезированных крысах было установлено, что каротидное тело отвечает на цитокиновую стимуляцию [6]. В гломусных клетках каротидного тела экспрессируются рецепторы ИЛ-1 первого типа. При их взаимодействии с циркулирующим ИЛ-1 β увеличивается скорость разрядов каротидного синусного нерва, иннервирующего этот орган. Афферентная импульсация от периферических хеморецепторов, как известно, поступает в ДРГ, активируя α -инспираторные нейроны и увеличивая, таким образом, ЦИА.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что повышение как церебрального, так и системного уровня ИЛ-1 β , одного из основных провоспалительных цитокинов, оказывает влияние на центральные механизмы регуляции паттерна дыхания, вызывая увеличение центральной инспираторной активности и активируя вентиляционную функцию легких.

1. *Инюшкин А. Н.* Влияние тиролиберина на мембранный потенциал и спонтанную активность и калиевый А-ток нейронов ядра солитарного тракта / А. Н. Инюшкин // Современные проблемы физиологии вегетативных функций. – Самара, 2001. – С. 17–31.

2. *Aylwin M. L.* Non-NMDA and NMDA receptors in the synaptic pathway between *area postrema* and *nucleus tractus solitarius* / M. L. Aylwin, J. M. Horowitz, A. C. Bonham // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 1998. – Vol. 275. – P. 1236.

3. *Banks W. A.* Passage of cytokines across the blood-brain barrier / W. A. Banks, A. J. Kastin, R. D. Broadwell // *Neuroimmunomodulation*. – 1995. – Vol. 2, № 4. – P. 241.
4. *Bianchi A. L.* Central control of breathing in mammals: neuronal circuitry, membrane properties, and neurotransmitters / A. L. Bianchi, M. Denavit-Saubie, J. Champagnat // *Physiol. Rev.* – 1995. – Vol. 75, № 1. – P. 1–45.
5. *Chen C. Y.* Non-NMDA and NMDA receptors transmit area postrema input to aortic baroreceptor neurons in NTS / C. Y. Chen, A. C. Bonham // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 1998. – Vol. 275. – P. 1695.
6. IL-1 β inhibits IK and increases [Ca²⁺]_i in the carotid body glomus cells and increases carotid sinus nerve firings in the rat / H. F. Shu [et al.] // *Eur. J. Neurosci.* – 2007. – Vol. 25 (12). – P. 3638–3647.
7. Microvascular specializations promoting rapid interstitial solute dispersion in nucleus tractus solitarius / P. M. Gross [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 1990. – Vol. 259. – P. 1131.
8. *Minami M.* Brain cytokines and chemokines: roles in ischemic injury and pain / M. Minami, T. Katayama, M. Satoh // *J. Pharmacol. Sci.* – 2006. – Vol. 100. – P. 461.
9. Sleep apnoea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance and hypercytokinemia / A. N. Vgontzas [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 1151–1158.
10. *Van der Kooy D. D.* Organization of the projections of a circumventricular organ: the area postrema in the rat / D. D. Van der Kooy, L. Y. Koda // *J. Comp. Neurol.* – 1983. – Vol. 219. – P. 328.
11. *Vassilakopoulos T.* The immune response to resistive breathing / T. Vassilakopoulos, C. Roussos, S. Zakyntinos // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 24. – P. 1033–1043.
12. *Wong M. L.* Localization of interleukin 1 type I receptor mRNA in rat brain / M. L. Wong, J. Licinio // *Neuroimmunomodulation*. – 1994. – Vol. 1, № 2. – P. 110.

PARTICIPATION OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IL-1 β IN THE MODULATION OF BREATHING PATTERN

V.A. Merkuriev¹, N.P. Alexandrova¹, V.G. Alexandrov²

¹*Paolov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg,*

²*Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint-Petersburg*

In experiments on anesthetized rats, the influence of the main pro-inflammatory cytokine interleukin-1 β (IL-1 β) on the parameters of the breathing was studied. It was found that increases in both cerebral and systemic levels of IL-1 β affects the central mechanisms of regulation of breathing pattern, causing increased respiratory minute volume associated with rapid breathing, increased central inspiratory activity and a corresponding increase in tidal volume.

Keywords: pro-inflammatory cytokines, interleukin-1 β , breathing pattern.

УДК 612.217, 612.766

ПРОФИЛАКТИКА СНИЖЕНИЯ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МЕТОДОМ ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТРЕНИРОВКИ

Ж.А. Дони́на

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург

Исследовано влияние интервальной нормобарической гипоксической тренировки (ИГТ) на ортостатическую устойчивость у наркотизированных животных. Установлен эффект конструктивного воздействия ИГТ на систему кровообращения, выразившийся в снижении интенсивности ортостатических реакций, обусловленных преимущественным по сравнению с сердечным компонентом вкладом сосудистого компонента системной реакции в компенсацию ортостатической гипотензии. Полученные результаты дают основание считать, что данный метод может быть использован в качестве тренирующего и профилактического средства для повышения ортостатической устойчивости.

Ключевые слова: интервальная гипоксия, антиортостатическое положение, ортостаз, кардиореспираторные реакции.

Введение. Длительная гипокинезия, невесомость или условия, имитирующие это состояние (антиортостатическая гипокинезия), приводят к пониженной устойчивости циркуляторного аппарата к вертикальной позе [5, 9, 11, 13]. Интерес к оценке и прогнозированию ортостатической устойчивости вызван не только изучением физиологических компенсаторных механизмов, но и необходимостью разработки методов коррекции, способствующих снижению интенсивности гемодинамических сдвигов, вызванных ортостатическим воздействием.

В последнее время в клинике, спортивной и авиационной медицине широко применяется метод интервальной гипоксической тренировки (ИГТ), состоящий в периодическом дыхании гипоксической смесью, чередующемся с нормоксическим дыханием, результатом чего является повышение неспецифической резистентности организма к неблагоприятным воздействиям [4, 6–8, 12]. Вопрос об использовании гипоксии, создаваемой различными способами, в качестве тренирующего и профилактического фактора, способствующего увеличению адаптационных резервов организма, при подготовке летного состава, космонавтов, подводников, спортсменов в настоящее время широко обсуждается в многочисленных публикациях

[1, 6, 7, 10, 12]. Известно, что гипоксия оказывает влияние на функции различных систем, а также изменяет реактивность этих систем на другие воздействия. При адаптации к гипоксии включаются комплексные механизмы респираторно-гемодинамических функций, при этом наиболее важной физиологической реакцией является рефлекторное взаимодействие между баро- и хеморецепторами. Усиление хеморецепторной стимуляции вызывает вазоконстрикцию скелетных мышц и рефлекторную дилатацию сосудов сердца и мозга, что способствует адекватному распределению коронарного и церебрального кровотока. Важно отметить, что физиологические реакции на гипоксическое воздействие рассматриваются как противоположные гиподинамическому синдрому и аналогичные физической тренировке [7].

Исходя из этих данных, предполагается, что стимуляция компенсаторных реакций системы кровообращения и мышечной системы гипоксическим воздействием может способствовать увеличению венозного возврата к сердцу, предотвращению ортостатической гипотонии и снижению степени проявления сдвигов системной гемодинамики.

Цель исследования. Проверка рабочей гипотезы об эффективности интервальной гипоксической тренировки для предотвраще-

ния нарушений циркуляторного гомеостаза при пассивном ортостазе.

Материалы и методы. Исследования проведены на 10 наркотизированных уретаном (1 г/кг) кроликах массой 2,5–3,0 кг. Животных после хирургической подготовки (проведение трахеотомии, введение катетеров в общую сонную артерию и переднюю полую вену, пищеводного зонда) фиксировали в положении на спине на столе, снабженном устройством для проведения ортостатических (ОП+75°) и антиортостатических функциональных проб (АОП–30°). В течение всего эксперимента проводили непрерывную регистрацию следующих параметров: систолическое и диастолическое артериальное давление (АДс, АДд), центральное венозное давление (ЦВД), частота сердечных сокращений (ЧСС), пищеводное давление (внутригрудное) (ВГД), частота дыхания (ЧД), дыхательный объем (ДО); рассчитывали минутный объем дыхания (МОД), а также давление наполнения правого предсердия, или трансмуральное интервальное венозное давление, по формуле $ЦВД_{tm} = ЦВД - ВГД$.

Гипоксическое воздействие осуществлялось методом возвратного дыхания, при котором достигалось постепенное нарастание гипоксии до 12 % O₂ в течение 10-минутного периода. Животное через трахеотомическую трубку соединялось с замкнутой системой, позволяющей осуществлять вдох из емкости, заполненной воздухом (20,6 % O₂), выдох производился в эту же емкость через патрон с химпоглотителем (для адсорбции избытка CO₂). Степень снижения кислорода в системе по мере его потребления животным анализировали кислородным датчиком типа ДК-21 (фирма «Инсовт»). Гипоксическое воздействие чередовалось с нормоксическим дыханием. Ортостатическую пробу (ОП) проводили пассивным переводом животного из антиортостатического положения (АОП) в вертикальное, поскольку ортопроба непосредственно после завершения АОП дает возможность получить более интенсивные реакции кровообращения [9].

Эксперимент состоял из 3 этапов, проведенных на каждом из 10 животных с интервалом в 1 ч. На каждом этапе проводили

3 курса гипоксической экспозиции длительностью 10 мин.

Протокол этапа: контроль, горизонтальное положение – 15 мин; антиортостатическое положение (АОП–30°) – 3 мин; 1-я ортостатическая проба (ОП+75°) – 1 мин; антиортостатическое положение (АОП–30°); проведение 3 курсов интервальной гипоксической тренировки (10 мин – гипоксическая экспозиция, 5 мин – дыхание нормоксической смесью); 2-я ортостатическая проба (ОП+75°) – 1 мин.

Статистическая обработка данных производилась компьютерными средствами с использованием программы Microsoft Excel; вычисляли среднюю величину и ошибку средней регистрируемых показателей. Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Параметры дыхания в исходном состоянии (в горизонтальном положении) при дыхании воздухом составляли: ДО – 25,1±4,8 мл, МОД – 1127±24 мл/мин, ЧД – 70±5 уд./мин.

Прогрессирующее нарастание гипоксического стимула при проведении ИГТ в антиортостатическом положении приводило к закономерной гипервентиляции легких, о чем свидетельствует повышение МОД на 260 % ($p < 0,05$), в основном за счет повышения ДО на 192 % ($p < 0,05$). Увеличение ЧД было статистически недостоверным. В условиях нормоксического дыхания в периоды между ИГТ параметры дыхания соответствовали величинам в исходном состоянии.

Из полученных данных следует, что пассивная ортостатическая проба, предшествующая ИГТ на всех трех этапах исследований, сопровождалась снижением артериального давления. Так, на первом этапе во время проведения ортостатической пробы АДс снижалось на 21 % ($p > 0,05$), АДд – на 33 % ($p < 0,05$), при этом ЧСС возрастала на 5 % ($p > 0,05$) (по сравнению с антиортостатическим положением), в то время как давление наполнения правого предсердия снижалось почти в 8 раз по сравнению с АОП–30.

В ортопробе после ИГТ изменений АД и ЧСС не наблюдалось. Таким образом, на пер-

вом этапе исследования 3-кратное проведение сеансов ИГТ не оказало немедленного конструктивного влияния на состояние сердечно-сосудистой системы при ортостатической пробе.

Однако результаты второго этапа обнаружили тенденцию к изменению параметров сердечно-сосудистой системы. Так, уже в горизонтальном положении (контроль) наблюдалось повышение систолического и диастолического АД, при том что ЧСС и ЦВД_{tm} не изменялись по сравнению данными первого этапа эксперимента. При ортостатической пробе до ИГТ, так же как и на первом этапе, происходило снижение АД_с и АД_д, однако это снижение было менее существенным, чем в предыдущем случае: АД_с уменьшилось на 15 % ($p > 0,05$), АД_д – на 25 % ($p = 0,05$). Сдвиги ЧСС и давления наполнения правого предсердия почти соответствовали результатам первого этапа. Сеансы ИГТ на 2-м этапе не приводили к повышению АД при ОП. Однако при сопоставлении данных, полученных на первом и втором этапах, было выявлено различие, которое проявлялось в менее значимом снижении АД_с и АД_д во время ортопробы. Таким образом, результаты второго этапа обнаружили конструктивный эффект влияния ИГТ на сердечно-сосудистую систему, что выражалось в менее значимом снижении АД при ортостатическом воздействии. Кроме того, нельзя не отметить пролонгированное влияние гипоксии, которое выявилось при сопоставлении данных первого и второго этапов. Так, в контроле при горизонтальном положении на втором этапе артериальное давление (систолическое и диастолическое) и давление наполнения сердца имели более высокие значения, чем в этих же условиях на первом этапе, изменения указанных параметров при ортостатических пробах как до ИГТ, так и после были менее выражены, чем на предыдущем этапе.

Данные третьего этапа свидетельствуют о сохранении динамики исследованных параметров по сравнению с предыдущими этапами во всех исследованных состояниях. Однако реакция сердечно-сосудистой системы на повторную ортостатическую пробу после ИГТ была еще менее выраженной, чем в пер-

вом и втором случаях, что проявлялось в меньшем снижении АД и ЦВД_{tm} по сравнению с предыдущими этапами. При анализе результатов всего эксперимента выявлено, что, несмотря на незначительные изменения исследованных параметров в течение одного отдельного этапа, отчетливо проявляются различия от опыта к опыту. Так, на каждом последующем этапе после применения ИГТ наблюдалось увеличение значений АД и ЦВД_{tm} в горизонтальном положении (контроль), сдвиги гемодинамических показателей при проведении постуральных воздействий начинались с нового, более высокого уровня по сравнению с предыдущим этапом.

Уровень снижения АД_с, АД_д, ЦВД_{tm} в ортостатическом положении до и после ИГТ по сравнению с АОП на отдельно взятом этапе существенно не отличался, но тенденция роста этих показателей проявлялась после 3-кратного применения сеансов ИГТ. Обнаруженное первоначальное резкое снижение АД_с и АД_д при переводе животного из АОП–30° в ОП+75° почти полностью отсутствовало после применения ИГТ в некоторых опытах.

При сопоставлении величин АД, ЧСС и ЦВД_{tm}, зарегистрированных во время ортостатической пробы в исходном периоде (до начала первого гипоксического воздействия) и после 3-го этапа, обнаружено, что влияние ИГТ в целом привело к следующим результатам: АД_с и АД_д увеличились соответственно на 9 % ($p > 0,05$) и 24 % ($p = 0,05$). ЦВД_{tm} возросло на 41 % ($p < 0,05$), а ЧСС снизилась на 3 % ($p > 0,05$) (табл. 1).

Полученные результаты свидетельствуют, что применение гипоксической тренировки в АОП оказывает пролонгированный, отставленный по времени эффект на показатели сердечно-сосудистой системы, что проявляется в снижении ортостатических реакций. Это согласуется с данными исследований, в которых показано, что вдыхание гипоксической смеси с постепенным снижением O₂ до 12 % вызывает достоверное повышение АД [7, 8], а при повторном воздействии гипоксии приспособительные механизмы не только сохраняются, но и становятся более выраженными, что проявляется в поддержании АД и содержании кислорода в крови

длительное время. Приспособление к кратковременной гипоксии происходит уже при повторном действии в течение одного опыта, влияние последующей гипоксии усиливает предшествующие реакции [8]. В экспериментах, проведенных на различных видах животных, установлено закономерное повышение артериального давления при нарастающей гипоксии, у кроликов эта реакция прояв-

ляется при 12 % O₂ [1]. Кислородная недостаточность вызывает повышение АД рефлекторно в результате возбуждения хеморецепторов каротидных и аортальных зон. При умеренной гипоксии преобладает стимулирующее рефлекторное влияние (повышение АД), резко выраженные степени гипоксии угнетают вазомоторный центр, что приводит к снижению АД [8].

Таблица 1

Общий эффект интервальной гипоксической тренировки на ортостатические реакции системы кровообращения (M±m)

Показатели	Горизонт	АОП	ОП+75° до ИГТ	ОП+75° после ИГТ
АДс, мм рт. ст.	135,6±7,9	141,9±7,7	112,5±10,0*	124,4±15,0
АДд, мм рт. ст.	83,1±7,9	90,0±7,1	61,3±8,9*	86,1±13,2
ЧСС, уд./мин	257±10	257±19	270±16	248±8
ЦВДtm, см вод. ст.	-2,6±0,9	-0,5±0,8	-4,2±1,3*	-2,5±0,7

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с АОП (p<0,05).

Кроме того, компенсаторные изменения в системе кровообращения при переходе в ортостатическое положение обусловлены, в частности, рефлекторной вазоконстрикцией, направленной на уменьшение емкости вен и увеличение венозного возврата, а также увеличением ЧСС, способствующей увеличению сердечного выброса [9]. В нашем исследовании ортостатический тест после ИГТ сопровождался не увеличением, как это происходило до гипоксической экспозиции, а постепенным снижением ЧСС до контрольных значений. Следовательно, компенсаторный вклад сердечного фактора был выражен слабо: в данном случае преобладало участие сосудистого компонента системной реакции, видимо, за счет тренирующего влияния ИГТ, проявившегося в повышении тонуса венозных сосудов, что можно рассматривать как адаптивную реакцию, направленную на увеличение венозного возврата к сердцу. Поэтому менее существенное по сравнению с АД снижение ЦВДtm, обнаруженное в ортостазе после ИГТ в наших опытах, позволяет сделать вывод о преобладающем участии в компенсации ортостатической гипотензии сосу-

дистого компонента системной реакции по сравнению с сердечным.

Заключение. Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективном влиянии ИГТ на гемодинамические реакции, что проявилось в снижении интенсивности ортостатической гипотензии даже при кратковременном воздействии. Полученные факты дают основание считать, что более длительные, подобранные соответственно поставленной задаче режимы ИГТ могут быть использованы в качестве тренирующего и профилактического средства для повышения ортостатической устойчивости.

1. Агаджанян Н. А. Горы и резистентность организма / Н. А. Агаджанян, М. М. Миррахимов. – М. : Наука, 1970. – 183 с.

2. Атьков О. Ю. Гипокинезия, невесомость: клинические и физиологические аспекты / О. Ю. Атьков, В. С. Бедненко. – М. : Наука, 1989. – 304 с.

3. Бреслав И. С. Регуляция дыхания / И. С. Бреслав, В. Д. Глебовский. – Л. : Наука, 1981. – 280 с.

4. Волков Н. И. Гипоксическая тренировка для реабилитации и профилактики заболеваний:

реабилитация и терапия в условиях курорта / Н. И. Волков. – М., 1993. – С. 12–18.

5. Газенко О. Г. Моделирование физиологического действия невесомости: советско-американский эксперимент / О. Г. Газенко, А. И. Григорьев // Вестник АН СССР. – 1980. – № 2. – С. 71–75.

6. Колчинская А. З. Дыхание при гипоксии. Физиология дыхания / А. З. Колчинская. – СПб. : Наука, 1994. – С. 589–619.

7. Колчинская А. З. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте / А. З. Колчинская, Т. Н. Цыганова, Л. А. Остапенко. – М. : Медицина, 2003. – С. 407.

8. Малкин В. Б. Острая гипоксия. Руководство по физиологии / В. Б. Малкин. – М. : Медицина, 1979. – 100 с.

9. Осадчий Л. И. Положение тела и регуляция кровообращения / Л. И. Осадчий. – Л. : Наука, 1982. – 144 с.

10. A study counteracting effect of hypoxia and Qigong on simulated weightlessness and orthostatic tolerance after bedrest / J. Zhang [et al.] // Space Med. Eng. – 1997. – Vol. 10, № 1. – P. 18–22.

11. Echocardiographic investigation of the hemodynamics of weightlessness / M. W. Bungo [et al.] // J. Am. Coll. Card. – 1986. – Vol. 7. – P. 192–199.

12. Rickards C. A. The effect of low-level normobaric hypoxia on orthostatic responses / C. A. Rickards, D. G. Newman // Aviat Space Environ Med. – 2002. – Vol. 73, № 5. – P. 460–465.

13. Thornton W. Fluid shifts in weightlessness / W. Thornton, T. Moore, S. Pool // Aviat. Space Environ Med. – 1987. – Vol. 58, № 9 (pt. 2). – P. 86–90.

PREVENTION OF ORTHOSTATIC INTOLERANCE BY INTERMITTENT HYPOXIA

Zh. A. Donina

Paolov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St.-Petersburg

Cardiorespiratory responses induced upright tilt before and after normobaric intermittent hypoxia were investigated on anaesthetized rabbits. Our results indicate reduce orthostatic responses in cardiovascular system after intermittent hypoxia than those before.

Keywords: intermittent hypoxia, head-down tilt, cardiorespiratory orthostatic responses.

ЮБИЛЕИ



ПАЩЕНКО Иван Григорьевич

*доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой госпитальной терапии
Института медицины, экологии
и физической культуры
Ульяновского государственного университета*

27 августа 2013 г. исполнилось 80 лет Ивану Григорьевичу Пащенко, профессору, заведующему кафедрой госпитальной терапии Ульяновского государственного университета.

В 1958 г. после окончания Благовещенского медицинского института Иван Григорьевич продолжил обучение в ординатуре, а затем в аспирантуре кафедры факультетской терапии Томского медицинского института под руководством академика АМН СССР Д.Д. Яблокова. В 1964 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «О влиянии препарата ПАСК на секреторную функцию желудка в эксперименте у больных туберкулезом легких».

В 1963 г. Иван Григорьевич начал свою педагогическую деятельность ассистентом на кафедре госпитальной терапии Благовещенского медицинского института. В 1966 г. он избирается по конкурсу на должность заведующего курсом туберкулеза, а в 1969 г. получает ученое звание доцента и вплоть до 1980 г. работает в должности доцента на кафедре госпитальной терапии Благовещенского медицинского института

В 1980 г. И.Г. Пащенко избирается на должность заведующего кафедрой Семипалатинского медицинского института. Он руководит клинической базой кафедры, насчитывающей 350 коек, в пяти специализированных отделениях Центральной городской больницы. По его инициативе открываются кардиологический, пульмонологический кабинеты, кабинет функциональной диагностики, биохимическая и иммунологическая лаборатории. В 1988 г. Иван Григорьевич успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Клинико-функциональная характеристика гепатопульмональных корреляций при неспецифических заболеваниях легких», в которой обосновал и подтвердил значение патологии печени в патогенезе неспецифических заболеваний легких.

В 1994 г. по приглашению руководства Ульяновского государственного университета Иван Григорьевич Пащенко начинает свою трудовую деятельность в стенах этого вуза. Сначала он – профессор кафедры внутренних болезней, а с 1995 г. – заведующий кафедрой госпитальной терапии. В сравнительно короткий срок И.Г. Пащенко организовал качественную работу кафедры, подобрал работоспособный профессорско-преподавательский коллектив, поставил на высокий уровень все виды деятельности кафедры.

За время работы И.Г. Пащенко в качестве педагога и врача при его участии подготовлено более 30 тыс. выпускников медицинских вузов, более 500 клинических ординаторов и интернов. Под его руководством защи-

щены 18 кандидатских диссертаций. Ученики Ивана Григорьевича работают в различных регионах России и за рубежом. Общий список научных и методических трудов И.Г. Пашенко насчитывает более 300 работ, 2 изобретения и 9 рационализаторских предложений.

Заслуги И.Г. Пашенко многократно отмечены грамотами и дипломами ведомств различного уровня. Он был награжден значком «Отличник здравоохранения», юбилейной медалью «Во ознаменование 100-летия со дня рождения В.И. Ленина», знаком «Почетный работник высшего профессионального образования РФ».

Сегодня профессор И.Г. Пашенко продолжает педагогическую, научную и лечебную деятельность, является членом докторского диссертационного совета. Его работа пронизана мудростью, опытом и высоким профессионализмом. Своим примером Иван Григорьевич вдохновляет учеников и коллег на новые достижения.

Редакция «Ульяновского медико-биологического журнала», коллективы Института медицины, экологии и физической культуры, кафедры госпитальной терапии поздравляют уважаемого юбиляра и желают ему доброго здоровья и творческих сил для дальнейшей активной работы.



ШАНАЗАРОВ
Алмаз Согомбаевич

*доктор медицинских наук, профессор,
директор Института горной физиологии
Национальной академии наук Кыргызстана*

1 ноября 2013 г. исполняется 70 лет со дня рождения Алмаза Согомбаевича Шаназарова – доктора медицинских наук, профессора, лауреата Государственной премии Кыргызской Республики в области науки и техники, директора Института горной физиологии Национальной академии наук.

Юбиляр родился и вырос в г. Фрунзе (Бишкек) – столице Киргизской ССР. После окончания Киргизского государственного медицинского института в 1969 г. А.С. Шаназаров работал практическим врачом в столичной поликлинике, а затем на конкурсной основе был зачислен в Институт физиологии и экспериментальной патологии высокогорья (ныне Институт горной физиологии НАН Кыргызстана).

Вся его дальнейшая деятельность связана с этим институтом и Национальной академией наук: младший научный сотрудник, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией, заместитель директора по науке. В 1993 г. А.С. Шаназаров был избран директо-

ром института и возглавляет его по настоящее время.

А.С. Шаназаров внес большой вклад в развитие физиологической науки. В 70-е гг. прошлого столетия им были испытаны различные режимы тренировки к высотной гипоксии и разработан метод ускоренной адаптации, способствующий достижению адапционного эффекта в короткие сроки. Полученные материалы стали основой кандидатской диссертации, а отдельные фрагменты научной работы включены в методические рекомендации для подготовки летного состава.

В последующие годы А.С. Шаназаров решает ряд важных теоретических вопросов, связанных с формированием физиологических адаптационных механизмов при трудовой и военно-профессиональной деятельности в высокогорье, проводит экспедиционные исследования в горах Тянь-Шаня и Памира.

Комплексный характер научных исследований позволил автору выделить звенья гомеостатического и гомеокинетического регулирования, оценить особенности тканевого и клеточного метаболизма, определяющие устойчивость к гипоксии и уровень работоспособности, механизмы возникновения адаптационных и дезадаптационных состояний в условиях высокогорья. Эти научные изыскания завершились разработкой практических предложений и рекомендаций для медицинской службы Восточного пограничного округа, Министерства обороны и Министерства здравоохранения Кыргызской Республики.

В 1998 г. А.С. Шаназаров в составе группы ученых за цикл работ «Разработка и внедрение методов обеспечения жизнедеятельности человека в экстремальных условиях среды» был удостоен звания лауреата Государственной премии Кыргызской Республики в области науки и техники.

Широкую известность получили работы А.С. Шаназарова и руководимой им лаборатории по биоклиматическому районированию территорий и определению льгот и компенсаций за неблагоприятные условия труда в условиях высокогорья. Многолетние исследования (1993–1998 гг.) в этом направлении позволили произвести дифференциацию горных территорий Кыргызстана по степени их

дискомфортности для жизнедеятельности человека и разработать систему критериев отнесения населенных пунктов к высокогорным и отдаленным зонам. Разработанные материалы стали фундаментальной основой закона Кыргызской Республики «О государственных гарантиях и компенсациях для лиц, проживающих и работающих в условиях высокогорья и отдаленных труднодоступных зонах».

В эти же годы выполнен блок научно-исследовательских работ по оценке «стоимости» жизни в горах и определению нормативов питания и пищевых рационов для мигрантов, работающих на высотах 3600–4200 м.

В 2000-е гг. основная программа исследований института связана с устойчивым развитием горных территорий и качеством жизни человека в горах. Одним из главных итогов этой работы стала коллективная монография «Горная инициатива: обоснование обмена внешнего долга горных государств на устойчивое развитие», написанная совместно с академиком НАН КР А.А. Айдаралиевым и членом-корреспондентом НАН КР К.Дж. Бокмбаевым.

Под руководством А.С. Шаназарова осуществлялся ряд совместных международных проектов: при поддержке ИСИМОД (Азиатско-Тихоокеанская информационная горная сеть) – «Жизнедеятельность и жизнеобеспечение человека в горах»; при поддержке норвежского фонда развития – «Баткен-проект»; проект ОБСЕ «Бишкек-Эко»; проект Швейцарского агентства по развитию и сотрудничеству «Преодоление информационной изолированности горных регионов Кыргызстана»; проект ГЭФ/ЮНЕП/УООН «Стратегия и план действий по устойчивому

управлению землепользованием в высокогорье Памира и Памиро-Алая».

Алмаз Согомбаевич и возглавляемый им коллектив тесно сотрудничают с Международной высшей школой медицины (МВШМ) Международного университета Кыргызстана. Институт горной физиологии является базой кафедры фундаментальных дисциплин, где проходят обучение студенты из Индии и Пакистана.

А.С. Шаназаров ведет большую научно-организационную работу: участвует в разработке государственных программ и проектов, принимает активное участие в организации и проведении международных и республиканских конференций, съездов, симпозиумов. Он – член Президиума физиологов СНГ, член редакционных советов журналов «Физиология человека» (г. Москва), «Ульяновский медико-биологический журнал» (г. Ульяновск), председатель диссертационного совета по физиологии и патофизиологии при Кыргызской государственной медицинской академии, член регионального совета швейцарской программы научных исследований «Север-Юг».

А.С. Шаназаров – автор более 150 научных работ, 3 монографий, более 10 методических рекомендаций и пособий.

За заслуги в научной и общественной деятельности А.С. Шаназаров награжден Почетной грамотой Кыргызской Республики и медалью «Данк» («Славы»).

Редакционный совет и редакционная коллегия «Ульяновского медико-биологического журнала» поздравляют Алмаза Согомбаевича Шаназарова с юбилеем, желают здоровья и новых творческих успехов.



БОЧАРОВ
Михаил Иванович

*доктор биологических наук, профессор,
заслуженный работник высшей школы РФ*

26 февраля 2013 г. исполнилось 65 лет доктору биологических наук, профессору, заслуженному работнику высшей школы Российской Федерации, известному ученому в области экологической физиологии и терморегуляции человека Михаилу Ивановичу Бочарову.

М.И. Бочаров родился в г. Фрунзе Киргизской ССР в семье офицера пограничных войск. С юношеских лет активно занимался спортом, что и определило после окончания школы его поступление в Киргизский государственный институт физической культуры, который он закончил в 1971 г. По окончании вуза – служба в Советской Армии, а после увольнения – работа преподавателем кафедры физического воспитания в Киргизском государственном медицинском институте. С 1975 по 1991 г. М.И. Бочаров трудился в Киргизском государственном институте физической культуры: сначала на кафедре спортивной медицины, затем в должности заведующего кафедрой вычислительной техники и биомеханики. В 1991 г. перешел на работу

в Институт физиологии и экспериментальной патологии высокогорья АН Киргизской ССР, где занимал должности старшего научного сотрудника и заведующего лабораторией нейрофизиологии.

В 1982 г. Михаил Иванович защитил кандидатскую диссертацию на тему «Влияние высокогорья на терморегуляцию человека в покое и при мышечной деятельности», а в 1994 г. – докторскую диссертацию «Физиологические принципы регуляции температурного гомеостаза у человека в высокогорье при холодных воздействиях». Защита обеих диссертаций состоялась в докторском совете при Институте физиологии СО РАМН (г. Новосибирск).

Следующий этап жизни М.И. Бочарова связан с северо-западом России. В 1994 г. он начал работать в отделе экологической физиологии Института физиологии КНЦ УрО РАН (г. Архангельск), где до 1999 г. занимал должности старшего, затем ведущего научного сотрудника. На протяжении этих же лет работал в Поморском государственном университете, с 1995 г. – деканом факультета физической культуры и спорта. В 1997 г. ему было присвоено ученое звание профессора по кафедре нормальной физиологии, а в 1998 г. – почетное звание заслуженного работника высшей школы Российской Федерации.

С 1999 г. М.И. Бочаров работает в Сыктывкарском государственном университете, где по его инициативе была открыта кафедра физиологии спорта и физической реабилитации, которую он успешно возглавлял до 2008 г.

В конце 2008 г. по предложению ректора Ухтинского государственного технического университета М.И. Бочаров возглавил Институт физической культуры и спорта, а также кафедру физиологии и спортивной медицины. В настоящее время он продолжает трудиться в этом университете.

Опыт научной и педагогической деятельности обобщен М.И. Бочаровым в монографии «Частная биомеханика с элементами физиологии движения», 47 учебно- и научно-методических работах, среди которых пособия «Биология человека», «Спортивная метрология», «Биомеханика человека», «Эле-

менты биомеханики и биоэнергетики физических упражнений», «Функциональные резервы и состояния организма», «Практикум по теории физической культуры и спорта» и др.

По инициативе М.И. Бочарова основаны межкафедральная научно-исследовательская лаборатория в Поморском госуниверситете и учебно-научная лаборатория функционального биоуправления и оздоровительных технологий в Сыктывкарском государственном университете.

М.И. Бочаров – участник многих научных экспедиций в горах Средней Азии. Им при тесном сотрудничестве с учеными академических и образовательных институтов нашей страны и зарубежья выполнены исследования в области высокогорной физиологии, хронобиологии, экспериментальной гипоксии, адаптации человека к холоду, нейромы-

шечной физиологии, эколого-детерминированных факторов роста и развития детей Севера России. Результатом этого явилась разработка рекомендаций «Физиологические основы поддержания работоспособности у военнослужащих в условиях длительного пребывания в высокогорье», «Холодовой стресс и функциональные резервы систем кровообращения и крови», «Физиология и профилактика охлаждений» и др. – всего 170 научных работ.

М.И. Бочаров является научным руководителем 10 кандидатских диссертаций.

Редакционный совет и редакционная коллегия «Ульяновского медико-биологического журнала», ученики и коллеги поздравляют Бочарова Михаила Ивановича с днем рождения, желают ему здоровья и новых творческих успехов.

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.

Александров Вячеслав Георгиевич – доктор биологических наук, профессор кафедры анатомии и физиологии; Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена; e-mail vg_aleks@yahoo.com.

Александрова Нина Павловна – доктор биологических наук, зав. лабораторией физиологии дыхания; Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; e-mail: breath@kolt.infran.ru.

Алексеева Анастасия Сергеевна – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: junau@yandex.ru.

Антонеева Инна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: Naum-53@yandex.ru.

Артамонова Марина Николаевна – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: artamonovamn2013@yandex.ru.

Арутюнян Карина Николаевна – кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог отделения оперативной гинекологии; ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 8 г.о. Самара»; e-mail: arukarina@yandex.ru.

Вагаев Владимир Дмитриевич – студент 5 курса медицинского факультета; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: mf@ulsu.ru.

Возженников Анатолий Юрьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: galina_v@inbox.ru.

Возженникова Галина Витальевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: galina_v@inbox.ru.

Волгина Ильмира Вагизовна – аспирант кафедры физиологии и патофизиологии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: naum-53@mail.ru.

Воронова Ольга Сергеевна – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной и клеточной биологии НИТИ; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: Baby13.87@mail.ru.

Галявин Алексей Викторович – клинический ординатор кафедры инфекционных и кожно-венерических болезней; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: agalyavin@yandex.ru.

Генинг Снежанна Олеговна – студентка 6 курса медицинского факультета, стажер-исследователь лаборатории молекулярной и клеточной биологии НИТИ; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: naum-53@mail.ru.

Генинг Татьяна Петровна – доктор биологических наук, профессор, зав. кафедрой физиологии и патофизиологии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: Naum-53@yandex.ru.

Гимаев Ринат Худзятovich – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: cagkaff1998@yandex.ru.

Глущенко Леонид Витальевич – клинический ординатор кафедры факультетской хирургии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: charyshkin@yandex.ru.

Горбунов Василий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, декан медицинского факультета, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: mf@ulsu.ru.

Грачева Екатерина Владимировна – врач акушер-гинеколог дневного кардиоакушерского стационара; ГБУЗ СО «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»; e-mail: katesamaral@mail.ru.

Давидян Лиана Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры последипломного образования и семейной медицины; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: a.bogdasarov@mail.ru.

Дементьев Иван Николаевич – аспирант кафедры факультетской хирургии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: charyshkin@yandex.ru.

Долгова Динара Ришатовна – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и патофизиологии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: monika_rainbow@mail.ru.

Донина Жанна Альбертовна – доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии дыхания; Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; e-mail: zdonina@yahoo.com.

Евтушенко Евгений Геннадьевич – кандидат медицинских наук, заведующий 7 хирургическим отделением ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи»; e-mail: evtushenco73@mail.ru.

Зайцева Екатерина Олеговна – врач акушер-гинеколог отделения патологии беременных; ГБУЗ СО «Самарский областной центр планирования семьи и репродукции»; e-mail: kalyuzhnyis@mail.ru.

Ильмухина Лариса Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных и кожно-венерических болезней; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: ilmuhin@gmail.com.

Исаева Ирина Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: iriskor@mail.ru.

Калюжная Наталья Станиславовна – зав. отделением патологии беременных; ГБУЗ СО «Самарский областной центр планирования семьи и репродукции»; e-mail: kalyuzhnyis@mail.ru.

Карданова Виктория Владимировна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии; Российский университет дружбы народов; e-mail: ordiyantc@mail.ru.

Карташев Александр Александрович – кандидат медицинских наук, врач-хирург 7 хирургического отделения ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи»; e-mail: alexandrkartashev@gmail.ru.

Кияшко Ирина Сергеевна – кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог септикологического гинекологического отделения № 19; ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова г.о. Самара»; e-mail: kiyashkoi@yandex.ru.

Крестьянинов Максим Вячеславович – кандидат медицинских наук, врач; ГУЗ «Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн»; e-mail: viruzov@yandex.ru.

Ларина Дарья Михайловна – врач акушер-гинеколог ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника № 9 г.о. Самара»; заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии Института последиplomного образования; ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: daryaml@mail.ru.

Мальцева Лариса Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1; ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: laramalc@mail.ru.

Масленникова Мария Николаевна – кандидат медицинских наук, врач-ординатор городской клинической больницы № 12 г. Москвы; e-mail: ordiyantc@mail.ru.

Медведев Илья Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой адаптивной физической культуры и медико-биологических наук; Курский институт социального образования (филиал) ФГБОУ ВПО «Российский государственный социальный университет»; e-mail: ilmedv1@yandex.ru.

Мелкий Дмитрий Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: charyshkin@yandex.ru.

Меркурьев Владимир Александрович – старший преподаватель Российского государственного университета физической культуры, спорта, молодежи и туризма (РГУФКСМиТ); соискатель Института физиологии им. И.П. Павлова РАН; e-mail: vladfiziologi@mail.ru.

Мидленко Владимир Ильич – заслуженный работник высшей школы РФ, академик РАЕН, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии, ортопедии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: kafsm@yandex.ru.

Мидленко Татьяна Анатольевна – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры факультетской хирургии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: midlenko_ta@mail.ru.

Нгуен ДиньТань – аспирант кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии, ортопедии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: kafsm@yandex.ru.

Нюхнин Михаил Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1; ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: laramalc@mail.ru.

Олезов Николай Владимирович – аспирант кафедры факультетской терапии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: olezik82@mail.ru.

Ордянец Ирина Михайловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии; Российский университет дружбы народов; e-mail: ordiyanc@mail.ru.

Павлова Екатерина Андреевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии; Российский университет дружбы народов; e-mail: ordiyanc@mail.ru.

Потатуркина-Нестерова Наталия Иосифовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: potaturkinani@mail.ru.

Рагозин Олег Николаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии; ГБОУ ВПО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»; e-mail: oragozin@mail.ru.

Разин Владимир Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: razin1975@mail.ru.

Рузов Виктор Иванович – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: viruzov@yandex.ru.

Савинова Наталья Александровна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: natsavi788@yandex.ru.

Сафонова Виктория Романовна – аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии; ГБОУ ВПО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»; e-mail: vikasafonowa@mail.ru.

Свешникова Марина Александровна – врач психиатр-нарколог; ГУЗ «Теренгульская центральная районная больница»; e-mail: mar2522@yandex.ru.

Сегизбаева Марина Оразовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии дыхания; Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; e-mail: marina@infran.ru.

Скворцов Денис Юрьевич – врач; 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.

Слесарев Сергей Михайлович – доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры биологии и биоэкологии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: gistology@ulsu.ru.

Слесарева Елена Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент, зав. кафедрой морфологии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: gistology@ulsu.ru.

Тихонова Нина Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: nina-baratyuk@mail.ru.

Трубникова Лариса Игнатьевна – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: kafaig@mail.ru.

Фаррахова Лилия Наильевна – старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии № 1; ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: laramalc@mail.ru.

Хаитова Далида Тахировна – аспирант кафедры последипломного образования и семейной медицины; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: a.bogdasarov@mail.ru.

Чарышкин Алексей Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: charyshkin@yandex.ru.

Шаламова Елена Юрьевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии; ГБОУ ВПО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»; e-mail: selenzik@mail.ru.

Шляпников Михаил Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Института последипломного образования; ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: shme@samtel.ru.

Яшков Максим Вячеславович – студент 5 курса медицинского факультета; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: mf@ulsu.ru.