

ISSN 2227-1848



УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



№ 3
2017



Учредитель

Федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего 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 № ФС77-47790
от 14 декабря 2011 г.)

ISSN 2227-1848

**Журнал включен Высшей
аттестационной комиссией
Министерства образования и науки РФ
в Перечень российских рецензируемых
научных журналов, в которых должны
быть опубликованы основные научные
результаты диссертаций на соискание
ученых степеней доктора
и кандидата наук**

Распространяется на территории
Российской Федерации
и в зарубежных странах

Цена – свободная

Основан в 2011 году
Выходит 4 раза в год

Подписной индекс
в каталоге «Пресса России»:
44070

Очередной номер журнала
можно приобрести в редакции

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

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

Оригинал-макет подготовлен
и тираж отпечатан
в Издательском центре
Ульяновского государственного
университета:
432017, г. Ульяновск,
ул. Л. Толстого, 42

Подписано в печать 15.09.2017.
Дата выхода в свет 15.09.2017.

Формат 60×84 1/8.
Усл. печ. л. 22,2. Тираж 500 экз.
Заказ № 120 /

УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 3
2017

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

Редакционный совет

К. Аллегра (Рим, Италия)
П.Л. Антигнани (Рим, Италия)
Е.С. Белозеров (Санкт-Петербург, Россия)
В.И. Горбунов (Ульяновск, Россия)
А.Г. Зарифьян (Бишкек, Кыргызстан)
Л.В. Кактурский (Москва, Россия)
М.В. Кукош (Нижний Новгород, Россия)
В.З. Кучеренко (Москва, Россия)
Е.И. Маевский (Пущино, Россия)
А.Л. Максимов (Магадан, Россия)
О.П. Мелехова (Москва, Россия)
А.Б. Песков (Ульяновск, Россия)
А. Скудери (Сорокаба, Бразилия)
С.И. Сороко (Санкт-Петербург, Россия)
М.М. Танашян (Москва, Россия)
Б.П. Чураков (Ульяновск, Россия)
А.С. Шаназаров (Бишкек, Кыргызстан)

Редакционная коллегия

И.В. Благовещенский (Ульяновск, Россия)
М.И. Бочаров (Ухта, Россия)
Ш.К. Батырханов (Алматы, Казахстан)
Л.А. Белова (Ульяновск, Россия)
В.Х. Габитов (Бишкек, Кыргызстан)
Ю.П. Герасименко (Санкт-Петербург, Россия)
Т.П. Генинг (Ульяновск, Россия)
С.Г. Кривошеков (Новосибирск, Россия)
А.И. Кусельман (Ульяновск, Россия)
В.Вл. Машин (Ульяновск, Россия)
А.И. Мидленко (Ульяновск, Россия)
В.К. Островский (Ульяновск, Россия)
В.Е. Радзинский (Москва, Россия)
Е.М. Романова (Ульяновск, Россия)
В.И. Рузов (Ульяновск, Россия)
В.И. Сергеев (Москва, Россия)
В.Г. Стороженко (Москва, Россия)
Л.И. Трубникова (Ульяновск, Россия)
М.М. Филиппов (Киев, Украина)
Р.М. Хайруллин (Ульяновск, Россия)
Э. Хусейин (Киршехир, Турция)
А.Л. Чарышкин (Ульяновск, Россия)

© Ульяновский государственный университет, 2017

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

16+



Founder
ULYANOVSK
STATE
UNIVERSITY

The journal is registered
in the Federal Service
for Supervision
in the Sphere of Communications,
Information Technology
and Mass Communications.
Certificate of Registration
of Media Outlet ПИ
№ ФЦ77-47790, December 14, 2011.

ISSN 2227-1848

**The journal is included by the Higher
Attestation Commission of the Ministry
of Education and Science of the Russian
Federation in the list of Russian reviewed
scientific journals, in which major scientific
results of theses for academic degrees
of doctor and candidate of science have
to be published**

Circulates
on the territory
of the Russian Federation
and abroad

Price is not fixed

Founded in 2011
Issued 4 times a year

Index in catalogue "Press of Russia":
44070

The journal is available
in the editor's office

Editor's office:
Russia, 432017, Ulyanovsk,
Naberezhnaya Sviyaga River St., 40, building 3
Tel. 8(8422)32-10-23
E-mail: ulsubook@yandex.ru

Editorial team:
E.G. Tuzhenkova, E.P. Mamaeva,
N.V. Penkova

The dummy is prepared
and circulation is printed
in the Publishing Center
The Ulyanovsk State University:
432017, Ulyanovsk,
L. Tolstoy St., 42

Sent for the press 15.09.2017.
Date of the press 15.09.2017.

Format 60×84 1/8.
Print. page 22,2.
Circulation is 500 copies.
Order No. 120 /

ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

№ 3
2017

Editor-in-chief – V.I. Midlenko
Vice editor-in-chief – M.V. Balykin, A.M. Shutov
Executive Secretary – I.V. Antipov

Editorial Team

C. Allegra (Rome, Italy)
P.L. Antignani (Rome, Italy)
E.S. Belozarov (St. Petersburg, Russia)
V.I. Gorbunov (Ulyanovsk, Russia)
A.G. Zarifyan (Bishkek, Kyrgyzstan)
L.V. Kaktursky (Moscow, Russia)
M.V. Kukosh (Nizhny Novgorod, Russia)
V.Z. Kucherenko (Moscow, Russia)
E.I. Maevsky (Pushchino, Russia)
A.L. Maksimov (Magadan, Russia)
O.P. Melekhova (Moscow, Russia)
A.B. Peskov (Ulyanovsk, Russia)
A. Scuderi (Sorocaba, Brazil)
S.I. Soroko (St. Petersburg, Russia)
M.M. Tanashyan (Moscow, Russia)
B.P. Churakov (Ulyanovsk, Russia)
A.S. Shanazarov (Bishkek, Kyrgyzstan)

Editorial Board

I.V. Blagoveshchencky (Ulyanovsk, Russia)
M.I. Bocharov (Ukhta, Russia)
Sh.K. Batyrkhanov (Almaty, Kazakhstan)
L.A. Belova (Ulyanovsk, Russia)
V.H. Gabitov (Bishkek, Kyrgyzstan)
Yu.P. Gerasimenko (St. Petersburg, Russia)
T.P. Gening (Ulyanovsk, Russia)
S.G. Krivoshchekov (Novosibirsk, Russia)
A.I. Kuselman (Ulyanovsk, Russia)
V.V. Mashin (Ulyanovsk, Russia)
A.I. Midlenko (Ulyanovsk, Russia)
V.K. Ostrovsky (Ulyanovsk, Russia)
V.E. Radzinsky (Moscow, Russia)
E.M. Romanova (Ulyanovsk, Russia)
V.I. Ruzov (Ulyanovsk, Russia)
V.I. Sergeev (Moscow, Russia)
V.G. Storozhenko (Moscow, Russia)
L.I. Trubnikova (Ulyanovsk, Russia)
M.M. Philippov (Kiev, Ukraine)
R.M. Khairullin (Ulyanovsk, Russia)
E. Huseyin (Kirsehir, Turkey)
A.L. Charyshkin (Ulyanovsk, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	8
Кузнецова Т.С., Пашенко И.Г. ИММУНОГЛОБУЛИН А-НЕФРОПАТИЯ.....	8
Смирнова А.Ю., Гноевых В.В., Шорохова Ю.А. ВЛИЯНИЕ ДИСФУНКЦИИ ПУЛЬМОКАРДИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У КУРЯЩИХ БОЛЬНЫХ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА.....	19
Чарышкин А.Л., Матвеева Л.В., Юдин А.Н. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У ПАЦИЕНТОВ ДО 40 ЛЕТ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА.....	28
Кузовлева И.А., Соцкая Я.А. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ МАКРОФАГОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ.....	37
Прохоров И.И., Морозов В.С., Смолькина А.В. ГЕРНИОПЛАСТИКА В ДНЕВНОМ СТАЦИОНАРЕ ПОЛИКЛИНИКИ.....	45
Майлян Э.А. АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА RS9594738 (C>T) ГЕНА TNFSF11 С ОСТЕОПОРОЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПОСТМЕНОПАУЗЫ.....	53
Захарова Л.И., Тупикова С.А. ВОЗМОЖНОСТИ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРИНАТОЛОГИИ	61
Кан Н.И., Федорина Т.А., Николаева-Балл Д.Р., Ванина Л.Н. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА У БЕРЕМЕННЫХ С ОЖИРЕНИЕМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ.....	71
Радзинский В.Е., Арабаджян С.И., Ордянец И.М. ИНТРАНАТАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПРИ ЗАПОЗДАЛОМ АБДОМИНАЛЬНОМ РОДОРАЗРЕШЕНИИ	82
Мидленко В.И., Карташев А.А., Смолькина А.В., Евтушенко Е.Г., Слесарева Е.В., Мидленко И.И., Чавкин П.М., Демин В.П. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЯМОЙ КИШКИ, АНАЛЬНОГО КАНАЛА И ПРОМЕЖНОСТИ	86

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА..... 95**Искандаров И.Р., Гильманов А.А.**МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ И ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ
ОБРАЩАЕМОСТИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ НАБЕРЕЖНЫХ ЧЕЛНОВ
ЗА НЕОТЛОЖНОЙ АМБУЛАТОРНОЙ ПОМОЩЬЮ95**МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ..... 106****Генинг Т.П., Федотова А.Ю., Долгова Д.Р.,****Абакумова Т.В., Антонеева И.И., Воронова О.С.**К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМАХ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОКСИДАТИВНОГО
СТРЕССА В ЭРИТРОЦИТАХ ОРГАНИЗМА-ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЯ106**Елистратова Л.Л., Нестеров А.С., Потатуркина-Нестерова Н.И.**ОСОБЕННОСТИ МИКРОБНОГО КОНСОРЦИУМА КОЖИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ РОЗАЦЕА,
ОСЛОЖНЕННОЙ ДЕМОДЕКОЗОМ115**Герасимов В.Н., Яковлева Я.С., Уренева Р.В.**НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПРАКТИКЕ
ВРАЧА-ПАТОЛОГОАНАТОМА122**ФИЗИОЛОГИЯ..... 130****Кривошеков С.Г., Суворова И.Ю., Баранов В.И., Шевченко И.В.**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА
И РАБОТОСПОСОБНОСТЬ СЕРДЦА ПРИ ГИПЕРТОНИИ130**Шаламова Е.Ю., Сафонова В.Р., Рагозин О.Н., Тимшина М.А.**ВЗАИМОСВЯЗИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦНС
И РАБОТОСПОСОБНОСТИ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ
СИСТЕМЫ У СТУДЕНТОВ СЕВЕРНОГО МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА144**Гусаченко Л.А., Литовченко О.Г.**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИГЕНОВ ГРУПП КРОВИ У МОКША И ЭРЗЯ
РЕСПУБЛИКИ МОРДОВИЯ154**Власенко Н.Ю., Макарова И.И., Беличенко Н.А.**ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА
И ОСОБЕННОСТЕЙ СИНДРОМА ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ
У ПОЖАРНЫХ-СПАСАТЕЛЕЙ160**Ларин С.Л., Звягинцева А.Р., Артющкова Е.Б., Хабаров А.А., Будко Е.В.**НАКОПЛЕНИЕ ЦИНКА В СЕМЕННИКАХ КРЫС ПРИ МНОГОКРАТНОМ
ЭНТЕРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ НАНОФОРМЫ ГИДРОКСИДА ЦИНКА168**Завалишина С.Ю.**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОРЕОЛОГИЧЕСКИХ
СВОЙСТВ ЭРИТРОЦИТОВ В МОДЕЛИ СОЗДАНИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ
У КРЫС НА ПОЗДНИХ ЭТАПАХ ОНТОГЕНЕЗА176**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ..... 186**

CONTENTS

CLINICAL MEDICINE	8
Kuznetsova T.S., Pashchenko I.G. IgA NEPHROPATHY	8
Smirnova A.Yu., Gnoevykh V.V., Shorokhova Yu.A. INFLUENCE OF CARDIOPULMONARY SYSTEM DYSFUNCTION ON THE QUALITY OF LIFE IN YOUNG SMOKERS WITH BRONHIAL ASTHMA	19
Charyshkin A.L., Matveeva L.V., Yudin A.N. EFFICIENCY OF PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS IN MIDDLE-AGED PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE	28
Kuzovleva I.A., Sotskaya Ya.A. PHAGOCYTIC ACTIVITY OF MACROPHAGES IN PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS ASSOCIATED WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	37
Prokhorov I.I., Morozov V.S., Smol'kina A.V. HERNIOPLASTY IN THE DAY PATIENT FACILITY	45
Maylyan E.A. TNFSF11 GENE RS9594738 (C>T) POLYMORPHISM ASSOCIATIONS WITH OSTEOPOROSIS DEPENDING ON POSTMENOPAUSAL PERIOD	53
Zakharova L.I., Tupikova S.A. OPPORTUNITIES OF NEUROPROTECTIVE THERAPY FOR PERINATOLOGY	61
Kan N.I., Fedorina T.A., Nikolaeva-Ball D.R., Vanina L.N. FUNCTIONAL STATE OF FETOPLACENTAL COMPLEX IN PREGNANT WOMEN WITH OBESITY AND METABOLIC SYNDROME.....	71
Radzinskiy V.E., Arabadzhyan S.I., Ordiyants I.M. INTRAPARTUM RISKS UNDER RETARDED ABDOMINAL DELIVERY	82
Midlenko V.I., Kartashev A.A., Smol'kina A.V., Evtushenko E.G., Slesareva E.V., Midlenko I.I., Chavkin P.M., Demin V.P. EPIDEMIOLOGY AND TREATMENT OF SURGICAL DISEASES OF THE RECTUM, ANUS AND PERINEUM	86

PREVENTIVE MEDICINE	95
Iskandarov I.R., Gil'manov A.A.	
MEDICAL, SOCIAL AND ORGANIZATIONAL ASPECTS OF ADULT'S INCIDENCE OF OUTPATIENT VISITS	95
MEDICAL BIOLOGICAL SCIENCES	106
Gening T.P., Fedotova A.Yu., Dolgova D.R., Abakumova T.V., Antoneeva I.I., Voronova O.S.	
MECHANISMS OF OCCURENCE OF OXIDATIVE STRESS IN ERYTHROCYTES OF TUMOR-BEARING ORGANISM	106
Elistratova L.L., Nesterov A.S., Potaturkina-Nesterova N.I.	
CHARACTERISTICS OF SKIN MICROFLORA DEPENDING ON DURATION OF ROSACEA COMPLICATED BY DEMODICOSIS	115
Gerasimov V.N., Yakovleva Ya.S., Ureneva R.V.	
HEREDITARY DISEASES IN THE PRACTICE OF A PATHOLOGIST	122
PHYSIOLOG	130
Krivoshchekov S.G., Suvorova I.Yu., Baranov V.I., Shevchenko I.V.	
GENETIC PREDICTORS OF MYOCARDIAL REMODELING AND CARDIAC PERFORMANCE IN HYPERTENSION	130
Shalamova E.Yu., Safonova V.R., Ragozin O.N., Timshina M.A.	
CORRELATION OF CNS FUNCTIONAL STATE AND PERFORMANCE EFFICIENCY WITH CARDIOVASCULAR SYSTEM INDICATORS IN STUDENTS OF KHANTY-MANSIYSK STATE MEDICAL ACADEMY	144
Gusachenko L.A., Litovchenko O.G.	
DISTRIBUTION OF BLOOD GROUPS ANTIGENSIN MOKSHA AND ERZYA (REPUBLIC OF MORDOVIA)	154
Vlasenko N.Yu., Makarova I.I., Belichenko N.A.	
HEART RATE VARIABILITY AND EMOTIONAL BURNOUT SYNDROME IN FIREFIGHTERS	160
Larin S.L., Zvyagintseva A.R., Artyushkova E.B., Khabarov A.A., Budko E.V.	
ACCUMULATION OF ZINC IN RAT TESTES AFTER REPEATED ENTERAL ADMINISTRATION OF ZINC HYDROXIDE NANOFORM	168
Zavalishina S.Yu.	
PHYSIOLOGICAL CHANGES OF MICROREOLOGICAL ERYTHROCYTE PROPERTIES IN CREATING DISLIPIDEMIA IN RATS AT LATE STAGES OF ONTOGENESIS	176
INFORMATION ABOUT THE AUTHORS	186

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 612.017.1:616.61

DOI 10.23648/UMBJ.2017.27.7071

ИММУНОГЛОБУЛИН А-НЕФРОПАТИЯ

Т.С. Кузнецова¹, И.Г. Пащенко²¹ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница, г. Ульяновск, Россия;²ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

e-mail: kuznecovatatjana@yandex.ru

В обзоре литературы представлены современные данные о частоте встречаемости, этиологии, патогенезе, клинической и морфологической диагностике, лечении и прогнозе IgA-нефропатии. Отмечено, что IgA-нефропатия – достаточно частая форма хронического гломерулонефрита, диагностируемая чаще всего у лиц молодого и среднего возраста. Нередко протекает латентно в форме изолированного мочевого синдрома и при несвоевременной диагностике и лечении приводит к неблагоприятному прогнозу. Наиболее дискуссионными вопросами, вытекающими из анализа работ по IgA-нефропатии, являются: каковы сроки начала медикаментозной терапии таких больных после постановки диагноза, допустима ли выжидательная тактика в лечении, каковы показания для нефропротективной и иммуносупрессивной терапии, критерии эффективности лечения и прогноза заболевания.

Поскольку в литературе к проблемным вопросам нет единого подхода, существует необходимость изучения значимых сторон этого заболевания почек в условиях проспективного исследования.

Цель – обобщить и проанализировать публикации в отечественной и зарубежной литературе об IgA-нефропатии как одной из частных форм хронического гломерулонефрита, а также обосновать необходимость изучения отдельных проблемных вопросов по диагностике, лечению и прогнозу этого заболевания.

Ключевые слова: IgA-нефропатия, хронический гломерулонефрит.

IgA-нефропатия (IgA-Н) – наиболее распространенная форма первичного поражения клубочков почек [1]. Впервые она была описана парижским врачом J. Berger в 1968 г. как доброкачественная рецидивирующая гематурия, проявляющаяся отложением IgA и IgG преимущественно в мезангии и в меньшей степени по ходу гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) [2].

Частота выявления IgA-Н колеблется в широких пределах – от 4,7 до 52 % и составляет 5 случаев на 100 000 населения в год, варьируя в зависимости от географического региона: в Европе и США на эту форму гломерулонефрита (ГН) приходится от 39,4 до 60,0 % больных, в Австралии – до 46,5 %, в Азии – 67,5 % (первое место занимает Син-

гапур – 52 %), в Японии – 46 %, в Северной Индии – 10,37 %, в Южной Америке – 0,7 %, в странах Центральной и Южной Африки – 2–3,8 %, в Санкт-Петербурге IgA-Н выявляется у 52 % больных всеми формами заболеваний почек [3–5].

Среди форм ГН, явившихся причиной терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН) у жителей Австралии и Новой Зеландии, ведущее положение занимает IgA-Н – 28 %. В 15 % случаев она приводит к ТХПН в течение 15 лет [6]. У 20–30 % взрослых больных через 20 лет после постановки диагноза IgA-Н развивается ХПН, а у 11 % детей – через 15 лет [7]. Чаще развивается у представителей азиатской и европеоидной рас.

В детской популяции IgA-H составляет от 19 до 48,5 % от всех форм ГН [8, 9].

Заболевание чаще выявляется в детском возрасте, но нередко и у взрослых [5, 10]. Лица мужского пола заболевают чаще [1, 10]. В Японии соотношение среди больных мужчин и женщин составляет 2:1, а в Северной Европе и США – 6:1 [11].

По нашим пока неопубликованным данным, встречаемость IgA-H в Ульяновской области среди взрослого населения составляет 4,76 случая на 100 000 населения. Доля мужчин – 55,6 %, женщин – 44,4 %. Возрастной состав распределен следующим образом: до 20 лет – 8,8 %, от 21 до 40 лет – 40,0 %, от 41 до 60 лет – 44,4 %, более 61 года – 6,6 %.

Этиология и патогенез. IgA-H расценивается в настоящее время как полиэтиологическое заболевание; как причины заболевания обсуждаются вирусные и другие инфекции, пищевые и эндогенные антигены, вакцины, глютен, микотоксин [10, 12]. В развитии заболевания могут принимать участие респираторные вирусы, ЦМВ, вирус Эбштейна–Барр, вирусы гепатитов В и С, герпес-вирусы, вирус Коксаки, хламидии [10, 12]. У 33 % больных выявляется только моноинфекция, а у 67 % – смешанная [12].

Для IgA-H характерен высокий уровень генетической сложности. Большое значение имеет наличие аллелей, связанных с повышенной восприимчивостью к развитию нефропатии среди населения в целом.

Следует согласиться с мнением Б.И. Шулутко, который считает, что ГН, в т.ч. и IgA-H, является полигенным, генетически детерминированным заболеванием [12]. У данной категории больных прослеживается семейный характер болезни. Приблизительно у 10 % пациентов один или несколько родственников также страдают этим заболеванием.

Развитие IgA-H обусловлено определенным набором антигенов главного комплекса гистосовместимости HLA, в частности HLA BW35-антигеном (у 39–46 % больных) [10].

Наличие в гене мегзина последовательности 267 G/A является фактором риска развития нефропатии, а наличие генотипа SL/LL может служить фактором риска и дальнейшего прогрессирования ХПН у больных IgA-H [5].

Характерна семейная и региональная встречаемость IgA-H в США и в Европе. Локус семейной нефропатии был выявлен в хромосоме 6q22-23 у жителей Америки и Италии [1, 13].

Выявление в биоптате почечной ткани депозитов IgA/IgG свидетельствует об иммунокомплексной природе заболевания. У 15–20 % пациентов мезангиальные депозиты содержат секреторный IgA1. Имеющиеся клинические данные выявили связь между перенесенной ранее инфекцией верхних дыхательных путей и депозицией секреторного типа IgA в почечной ткани. При этом наблюдалась ко-локализация IgA с маннозосвязывающим лектином, L-фиколином и C4d-компонентом системы комплемента, что свидетельствует об IgA-индуцированной активации системы комплемента по лектиновому (маннозному) пути.

В настоящее время отдельные вопросы патогенеза IgA-H остаются открытыми и являются объектом многочисленных исследований [14–17].

Патогенетические механизмы развития и прогрессирования IgA-H неоднородны. Выделяют 3 этапа развития почечного повреждения: депозиция IgA в мезангии; развитие повреждения в мезангиуме вследствие взаимодействия IgA1-содержащих комплексов со специфическими рецепторами и/или за счет привлечения компонентов комплемента; накопление иммунных комплексов (ИК) в мезангиальном пространстве гломерул и прогрессирование почечного повреждения [18].

В патогенезе IgA-H определенную роль играет метаболизм IgA, вырабатываемого на поверхности слизистых оболочек внутренних органов, контактирующих с внешней средой; в костном мозге синтез IgA1 возрастает после вирусной инфекции или стимуляции вакцинацией [19].

В качестве фактора, инициирующего заболевание, рассматривается продукция «патогенного» IgA с последующим формированием ИК, имеющих повышенное сродство с мезангиальными клетками (МК) почечных клубочков, что в последующем приводит к формированию депозитов IgA в мезангиуме [14].

Образование ИК IgA1/IgG считается универсальным механизмом прогрессирования IgA-Н [20]. Прямое действие ИК на мезангиальную ткань вместе с повышенной активностью провоспалительных и профибротических медиаторов ведет не только к развитию мезангиальной пролиферации, но и к повреждению подоцитов и эпителия проксимальных канальцев, что морфологически проявляется сегментарным склерозом и тубулоинтерстициальным фиброзом, увеличением протеинурии, снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и повышением уровня артериального давления (АД) [14].

Биологические свойства IgA1 могут быть модулированы различными компонентами, в частности C3b и растворимой формой CD89 (sCD89). Комплексы IgA-sCD89, способные депонироваться в мезангиальном пространстве почечных клубочков, запускают развитие локальной воспалительной реакции [21].

При IgA-Н может наблюдаться нарушение связывания и выведения из организма IgA1. В норме мономерный сывороточный IgA выводится из организма путём связывания с азиалгликопротеиновым рецептором гепатоцитов (ASGPR). При IgA-Н формируются крупные ИК, не способные проходить через пространство Гиссе, поэтому они не достигают ASGPR гепатоцитов. Такие IgA-содержащие макромолекулы, не эффективно выводящиеся из циркуляции за счет ретикулоэндотелиальной системы, фильтруются и депонируются в МК [14].

Следующим этапом в развитии IgA-Н является взаимодействие IgA1-депозитов с клетками мезангиума, в результате чего происходит их пролиферация и увеличенный синтез мезангиального матрикса. Рассматриваются два возможных механизма повреждения почечной ткани, которые могут действовать самостоятельно или совместно: первый – непосредственно полимерный IgA1, взаимодействуя со специфическими IgA-связывающими рецепторами мезангиальных клеток (рецептор к трансферрину (CD71) и FcαR (CD89)), ведет к повреждению почечной ткани; второй – деструкция индуцируется за счет активации системы комплемента по

классическому, альтернативному и/или лектиновому механизмам.

В норме экспрессия CD71 в мезангиуме минимальна, тогда как у пациентов с IgA-Н уровень экспрессии данного рецептора возрастает и имеет прямую корреляционную зависимость с тяжестью течения заболевания. Необходимо отметить, что CD71 может связываться только с полимерным IgA1, что приводит к активации МК, их пролиферации и интенсивной продукции интерлейкина-6, трансформирующего фактора роста-бета и других цитокинов. Установлено, что блокировка CD71 с использованием моноклональных антител способствует снижению уровня IgA-индуцированной пролиферации мезангиальных клеток [22, 23].

Мезангиальные изменения могут быть следствием миграции моноцитов из сосудистого русла в мезангий. И то что принимается за пролиферацию, может быть инфильтрацией моноцитами крови, а также образование полулуний может быть проявлением моноцитарной инфильтрации. Содержащийся в моноцитах фибриногенный фактор стимулирует образование коллагена и избыточного количества мезангиальной ткани с формированием склероза [24].

Взаимодействие ИК, содержащих аберрантный IgA1, с рецепторами на МК ведет к воспалительным и фибротическим изменениям мезангиума, которые проявляются увеличением секреции компонентов экстрацеллюлярного матрикса и провоспалительных цитокинов, а также экспрессией специфических рецепторов к IgA1 [11]. У пациентов с IgA-Н отмечено увеличение продукции ИЛ-2, ИЛ-1β, фактора некроза опухолей-альфа (ФНО-α) и ИЛ-10 [25].

Активация ICAM на поверхности эндотелия капилляров и макрофагального антигена 1 (MAC-1) на поверхности лимфоцитов, моноцитов, а также лимфоцит-ассоциированный антиген 1 (LFA-1) способствуют трансэндотелиальной миграции моноцитов и лимфоцитов в клубочек [25]. Все это запускает неконтролируемое развитие лейкоцитарной инфильтрации, индуцирует клеточную пролиферацию и аккумуляцию элементов внеклеточного матрикса, что приводит к формированию гломе-

рулярного и интерстициального фиброза, определяющего прогрессирование IgA-H [23].

В патогенезе IgA-H участвует система перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, развивающаяся при воспалительной реакции оксидативный стресс и индуцирующая развитие процессов воспаления и фиброза, тем самым способствующая началу клинических проявлений IgA-H [26].

Активированные МК секретируют трансформирующий фактор роста-бета (ТФР-β), который способствует аккумуляции внеклеточного матрикса за счет увеличения синтеза матриксных белков, таких как коллаген, фибронектин, протеогликаны, а также торможения их деградации [27].

В заключении обзора литературы по этиологии и патогенезу нельзя было не обратить внимание на сведения о том, что отложения в мезангии клубочка как нормальных, так и ненормальных IgA недостаточно, чтобы вызвать повреждение клубочков. И у человека, и у экспериментальных животных описаны отложения IgA в мезангии без развития какого-либо заболевания [7]. Это может быть связано с тем, что в развитии IgA-H принимают участие другие патогенетические механизмы, поэтому отложение только IgA не сопровождается образованием ИК, а следовательно, не приводит к развитию IgA-H.

Клиническая картина IgA-H весьма разнообразна. В 43,3 % случаев заболевание протекает латентно и выявляется случайно. Наряду с этим гематурическая форма встречается в 38 % случаев, а развитие нефротического синдрома – в 16,1 % [28].

Основные клинические проявления IgA-H следующие:

- **гематурия** у больных IgA-нефропатией выявляется у 80 % больных. Установлено, что у 50 % из них наблюдается рецидивирующая макрогематурия, возникающая при лихорадочных респираторных заболеваниях в первые дни и даже часы болезни («синфарингитная» гематурия), реже после других заболеваний, вакцинации или тяжелой физической нагрузки [10, 16, 29]. Кроме того, наряду с гематурией может повышаться АД, наблюдаться лихорадка, иметь место острое почечное повреждение (ОПП);

- **протеинурия**. У 15–30 % больных на поздних стадиях заболевания может развиваться нефротический синдром. Он больше характерен для детей и подростков и встречается в 5 % случаев [16];

- **артериальная гипертензия** умеренной выраженности отмечается у 10–15% больных, на поздних стадиях у 30–35 % больных формируется нефрогенная АГ [5, 16]. Нередко (в 85,7 % случаев) дебют гематурического и смешанного вариантов IgA-H проявляется выраженным повышением АД [30];

- **ОПП** может возникнуть на любой стадии заболевания, и предполагается, что в большинстве случаев оно может быть обусловлено не только поражением почечной ткани, но и закупоркой почечных канальцев эритроцитарными цилиндрами;

- **ХПН** развивается при длительном течении IgA-H, в основном у пациентов с высоким риском. На сегодняшний день заболевание уже не расценивается однозначно доброкачественным, как было принято раньше, оно постепенно прогрессирует и ХПН развивается через 10–15 лет у 15–30 % больных. Около 25 % пациентов нуждаются в гемодиализе через 10 лет от начала заболевания.

Наиболее тяжелые поражения почек выявляются у пациентов, заболевание которых дебютировало нефротическим или нефритическим синдромом. Чаще всего при этом нарушение функции почек обратимо. Отёки и гипертензия выражены незначительно или умеренно. При высокой активности процесса и формировании полулуний возможно быстропрогрессирующее течение IgA-H [9].

Дифференциальную диагностику болезни Берже следует проводить со вторичными IgA-H как проявлениями более 30 заболеваний, а также с патологией мочевыводящих путей.

Основным методом **диагностики** IgA-H является биопсия почечной ткани, показаниями для проведения которой являются повторные эпизоды макрогематурии у пациента с микрогематурией и протеинурией, особенно в сочетании с АГ и снижением СКФ [31].

При световой микроскопии выявляется пролиферация мезангиоцитов и расширение мезангия, сегментарный гломерулосклероз,

возможна эндокапиллярная пролиферация, очаговые некротические изменения и образование полулуний, фуксинофильные депозиты, преобладание в мезангии фагоцитирующих мезангиальных клеток. Методом иммунофлюоресценции выявляют отложения λ -легких цепей, преобладают IgA, C3, а также IgG, IgM различной выраженности [32]. При электронной микроскопии находят мезангиальные депозиты [9].

Прогноз больных IgA-Н различен и зависит не только от морфологической картины заболевания, но и от клинических, лабораторных данных дебюта заболевания (мочевина, протромбин, α_2 -глобулин крови и протеинурия, СКФ) [33]. Негативное влияние на прогноз заболевания оказывает возраст 35–40 лет, наличие обострений [34, 35]. Также на прогноз IgA-Н, кроме вышеперечисленных факторов, оказывает влияние частота и выраженность эпизодов макрогематурии [34, 36–38].

У детей, особенно при раннем начале, прогноз оценивают как более благоприятный, чем у взрослых [39].

К маркерам прогрессирования и плохого прогноза IgA-Н, по рекомендации Научного общества нефрологов России (2014), относятся:

- демографические: мужской пол, пожилой возраст на момент начала заболевания, ожирение, желтая раса, отягощенная наследственность по IgA-Н;
- клинические: АГ, ожирение;
- лабораторные: персистирующая протеинурия более 1 г/сут; гиперурикемия, гипертриглицеридемия, снижение СКФ на момент постановки диагноза;
- морфологические: сегментарный или глобальный гломерулосклероз; тубулоинтерстициальный склероз; IV или V класс по Naas; экстракапиллярная пролиферация, мезангиальная пролиферация, артериологипертрофия.

Морфологическими факторами, позволяющими судить о прогнозе заболевания, являются распространенность и выраженность мезангиальной пролиферации (неблагоприятный прогноз отмечается при диффузной выраженной мезангиальной пролиферации), процент клубочков со склеротическими из-

менениями и формированием полулуний, а также выраженность тубулоинтерстициальных изменений.

В лечении IgA-Н следует придерживаться клинических рекомендаций Научного общества нефрологов России, утвержденных на одном из съездов 18.12.2014.

Основная цель лечения IgA-Н состоит в том, чтобы добиться максимального замедления прогрессирования заболевания и отсрочки начала заместительной почечной терапии.

В соответствии с рекомендациями в лечении необходимо учитывать степень риска прогрессирования заболевания. Всех больных с IgA-Н следует разделять на группы риска: низкий, умеренный, высокий.

Низкий риск: пациенты без протеинурии или с протеинурией $<0,5$ г/сут, нормальным АД, нормальной СКФ.

Умеренный риск: пациенты с протеинурией $>>0,5$ –1,0 г/сут и сохранной функцией почек и/или с умеренно сниженной СКФ (но не менее 50 мл/мин/1,73 м²) и/или с АГ.

Высокий риск: пациенты с протеинурией >3 г/сут и/или СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м²; пациенты с быстро прогрессирующим гломерулонефритом.

Пациентам с изолированной гематурией, а также с сочетанием гематурии с минимальной протеинурией ($<0,5$ г/сут), нормальной СКФ и отсутствием АГ лечение не показано. Они должны находиться под наблюдением нефролога и раз в 6–12 мес. проходить обследование (оценка протеинурии, уровня креатинина, СКФ, АД) для своевременного выявления показаний к началу терапии.

При персистировании протеинурии $>0,5$ г/сут показана нефропротективная терапия. Возможно присоединение рыбьего жира.

При протеинурии нефротического уровня или персистировании протеинурии >1 г/сут (несмотря на терапию и АПФ/блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) в течение 3–6 мес. и адекватный контроль АД) и СКФ >50 мл/мин/1,73 м² показана иммуносупрессивная терапия.

Нефропротективная терапия проводится иАПФ или БРА при протеинурии от 0,5 до 1 г/сут.

При протеинурии >1 г/сут рекомендуется длительное лечение иАПФ или БРА с повышением дозы препаратов в зависимости от АД. Согласно рекомендациям повышение дозы иАПФ и БРА следует проводить до максимально переносимых с тем, чтобы достичь уровня протеинурии <1 г/сут.

При персистировании протеинурии около 1 г/сут, несмотря на 3–6-месячную терапию иАПФ или БРА и адекватный контроль АД, рекомендуется использование рыбьего жира. Нефропротективный эффект иАПФ и БРА может проявиться через 2–3 года от начала их использования [40].

Пациентам с персистирующей протеинурией >1 г/сут (несмотря на 3–6-месячное оптимальное поддерживающее лечение иАПФ/БРА, адекватный контроль АД) и СКФ более 50 мл/мин/1,73 м² предлагается проведение 6-месячного курса монотерапии кортикостероидами (ГКС). При отсутствии ответа на монотерапию кортикостероидами тактика дальнейшей иммуносупрессивной терапии не определена, соответствующие рандомизированные клинические исследования не проводились. ГКС эффективны при длительном лечении низкими дозами (внутри 0,5 мг/кг/сут в течение 6–12 мес.) [40, 41].

У больных IgA-H с СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² не рекомендуют использовать иммуносупрессивные препараты, за исключением случаев IgA-H с полулуниями и быстрым снижением функции почек.

У отдельных больных применение ГКС в сочетании с циклофосфамидом или азатиоприном снижает активность IgA-H, однако отсутствует доказательная база влияния данной терапии на отдаленный прогноз.

При IgA-H с быстро прогрессирующим ухудшением функции почек и выявлением в биоптате полулуний более чем в 50 % клубочков следует применять кортикостероиды и циклофосфамид по схеме, аналогичной схеме лечения АНЦА-васкулитов.

Не рекомендуют использовать микофенолата мофетил (ММФ) для лечения IgA-H в качестве препарата «первой линии». Однако показана эффективность ММФ при минимальных побочных действиях [42].

Детям с IgA-H, у которых регистрировалась выраженная протеинурия ($0,8 \pm 0,3$ г/сут) и снижение СКФ в дебюте (до $83,0 \pm 10,1$ мл/мин/1,73 м²), назначали ММФ в дозе 500 мг/м²/сут в комбинации с иАПФ в течение $3,4 \pm 1,6$ года. На фоне терапии достоверно снизилась суточная потеря белка до $0,07 \pm 0,04$ г/сут и увеличилась СКФ до $107,0 \pm 12,5$ мл/мин/1,73 м² [8].

Если наличие массивной протеинурии (более 3 г/сут) является обоснованием для назначения иммуносупрессивной терапии в большинстве публикаций [40, 43–45], то при умеренной протеинурии (более 1 г/сут) только отдельные авторы назначали иммуносупрессивную терапию [46, 47], а при протеинурии менее 1 г/сут проведение иммуносупрессивной терапии считается необоснованным [47, 49, 50].

В комплекс лечебных мероприятий IgA-H входит также диета (ограничение соли, низкоаллергенная диета, ограничение белка по мере снижения функции почек), отказ от курения, алкоголя, устранение очагов инфекции.

Некоторые авторы считают, что кратковременное лечение антибиотиками респираторной или желудочно-кишечной инфекции оправдано, особенно когда инфекция провоцирует эпизоды макрогематурии [10].

Признаком полной ремиссии IgA-H считают остаточную протеинурию 0,3–0,5 г/сут.

Несмотря на достигнутый в последние годы прогресс в лечении IgA-H, результаты терапии остаются пока труднопрогнозируемыми. На фоне применения в лечении ГКС, алкилирующих цитостатиков, обладающих, как известно, рядом серьезных побочных эффектов, более перспективными являются новые селективные иммунодепрессанты (микофенолата мофетил, такролимус, сиролимус), а также средства этиологической противовирусной терапии (интерферон-альфа, высокоактивная антиретровирусная терапия), терапии коморбидной патологии (HCV, HBV).

Обзор литературы по IgA-H позволил отметить то, что пока окончательно не унифицированы подходы к стандартизации критериев эффективности лечения на принципах доказательной медицины, клинико-лабораторных и морфологических признаках полной ремиссии заболевания.

Литература

1. Беспалова В.М., Сапожникова Ю.А., Зафранская М.М. Иммунологические аспекты IgA-нефропатии. Нефрология и диализ. 2005; 7 (1): 3236.
2. Berger J., Hinglais N. Intercapillary deposits of IgA-IgG. J. Urol. Nephrol. 1968; 74: 694–695.
3. Аткинс Роберт К. Гломерулонефриты. Нефрология и диализ. 2000; 2 (4): 225–229.
4. Джаналиев Б.Р. Клинико-морфологическая характеристика нозологических форм гломерулопатий: дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2003. 244.
5. Рябов С.И. Нефрология: руководство для врачей: в 2 т. Т. 1. СПб.: СпецЛит; 2000. 672.
6. Адлер Ш.Г., Фэйрли К. Больные с гематурией, протеинурией и другими аномалиями микроскопической картины мочи. В кн.: Шрайер Р.В., ред. Руководство по нефрологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 227–256.
7. Смойер В.Е. Гематурия. В кн.: Шейман Д.А., ред. Патопфизиология почки. М.: БИНОМ; 2010: 129–146.
8. Катанбаева А.Б., Наушабаева А.Е., Абеуова Б.А., Чингаева Г.Н., Кабулбаев К.А. Клинико-морфологические особенности и варианты лечения синдрома изолированной гематурии и/или протеинурии у детей в Казахстане. Нефрология и диализ. 2013; 15 (2): 148–151.
9. Сукало А.В., Крылова-Олефиренко А.В., Черствый Е.Д., Летковская Т.А., Тур Н.И., Савош В.В. Распространенность и особенности Ig-A-нефропатии у детей и подростков в Республике Беларусь. Педиатрия. 2009; 87 (3): 28–32.
10. Шилов Е.М. Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 688.
11. Barratt J., Feehally J., Smith A.C. Pathogenesis of IgA nephropathy. Seminar in Nephrology. 2004; 24 (3): 197–217.
12. Шулутко Б.И. Всё ли гладко в учении о гломерулонефрите? Нефрология. 2005; 9 (3): 106–114.
13. Feehally J., Farrall M., Boland A. HLA has strongest association with IgA nephropathy in genome-wide analysis. J. Am. Soc. Nephrol. 2010; 21: 1791–1797.
14. Комиссаров К.С., Юркевич М.Ю., Зафранская М.М., Пилотович В.С. Современные представления о патогенезе иммуноглобулин А-нефропатии. Нефрология. 2014; 18 (2): 47–54.
15. Саркисян А. Первичные и вторичные гломерулопатии. В кн.: Лойманн Э., Цыгин А.Н., Саркисян А.А., ред. Детская нефрология: практическое руководство. М.: Литтерра; 2010: 144–159.
16. Шулутко Б.И., Макаренко С.В. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2007. 704.
17. Amore A., Cirina P., Conti G., Brusa P., Peruzzi L., Coppo R. Glycosylation of Circulating IgA in Patients with IgA Nephropathy Modulates Proliferation and Apoptosis of Mesangial Cells. J. Am. Soc. Nephrol. 2001; 12: 1862–1871.
18. Monteiro R.C. New insights in the pathogenesis of IgA nephropathy. Nephrologia. 2005; 25 (suppl. 2): 82–86.
19. Floege J., Feehally J. IgA nephropathy: recent development. J. Am. Soc. Nephrol. 2000; 11: 2395–2403.
20. Glassock R.J. Analyzing antibody activity in IgA nephropathy. J. Clin. Invest. 2009; 119: 1450–1452.
21. Launay P., Grossette B., Arcos-Fajardo M. Fc-receptor (CD89) mediates the development of immunoglobulin A (IgA) nephropathy (Berger's disease). Evidence for pathogenic soluble receptor – IgA complexes in patients and CD89 transgenic mice. J. Exp. Med. 2000; 191: 1999–2009.
22. Monteiro R.C., Van De Winkel J.G. IgA Fc receptors. Annu. Rev. Immunol. 2003; 21: 177–204.
23. Moura I.C., Benhamou M., Launay P., Vrotsnik F., Blank U., Monteiro R.C. The glomerular response to IgA deposition in IgA nephropathy. Semin. Nephrol. 2008; 28: 88–95.
24. Kimura M., Nagase V., Hishida A., Honda N. Intramesangial passage of mononuclear phagocytes in murine tipus glomerulonephritis. Am. J. Path. 1987; 127: 149–156.
25. Ващурина Т.В., Сергеева Т.В. Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе хронического гломерулонефрита. Нефрология и диализ. 2002; 4 (3): 232–239.
26. Coppo R., Feehally J., Glassock R.J. IgA nephropathy at two score and one. Kidney Int. 2010; 77: 181–186.
27. Yang C.W., Hsueh S., Wu M.S. Glomerular transforming growth factor- β 1mRNA as a marker of glomerulosclerosis-application in renal biopsies. Nephron. 1997; 77: 290–297.

28. Серов В.В., Варшавский В.А., Гасанов А.Б. Клинико-морфологические варианты мезангиопролиферативного гломерулонефрита. Терапевтический архив. 1990; 62 (6): 22–27.
29. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Т. 5. Диагностика болезней системы крови. Диагностика болезней почек. М.: Мед. лит.; 2003. 512.
30. Кожин А.А., Батюшин М.М., Терентьев В.П., Савельева Л.В., Мационис А.Э., Повилайтите П.Е. Артериальная гипертензия и клинико-морфологические риски прогрессирования хронического нефрита у детей и подростков. Педиатрия. 2009; 87 (3): 13–18.
31. Hisano S., Ueda K. Asymptomatic haematuria and proteinuria: renal pathology and clinical outcome in 54 children. Pediatr. Nephrol. 1989; 3: 229–234.
32. Варшавский В.А., Проскурнева Е.П., Гасанов А.Б., Севергина Л.О., Шестакова Л.А. Об уточнении клинико-морфологической классификации хронического гломерулонефрита. Нефрология и диализ. 1999; 1 (2–3): 100–106.
33. Макарова Ю.А., Шишкин А.Н., Эрман М.В., Козлов В.В. Ретроспективная оценка течения хронического гломерулонефрита, дебютировавшего в детском возрасте. Нефрология. 2006; 10 (3): 38–42.
34. Думан В.Л., Шилов Е.М., Батанина Н.Ю., Крохина Н.Б. Факторы прогрессирования хронического гломерулонефрита с изолированным мочевым синдромом. Нефрология. 2008; 12 (1): 29–35.
35. Шилов Е.М., Тареева И.Е., Иванов А.А. Течение и прогноз мезангиопролиферативного гломерулонефрита. Терапевтический архив. 2002; 6: 11–18.
36. Goto M., Kawamura T., Wakai K. Risk stratification for progression of IgA nephropathy using a decision tree induction algorithm. Nephrol. Dial. Transplantat. 2009; 24 (12): 1242–1247.
37. Hotta O., Miyazaki M., Furuta T. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. Am. J. Kidney Dis. 2001; 38 (4): 736–743.
38. Yoshida T., Takei T., Shirota S. Risk factors for progression in patients with early stage chronic kidney disease in the Japanese population. Inter. Med. 2008; 47 (21): 1859–1864.
39. Haas M., Rahman M.H., Cohn R.A. IgA nephropathy in children and adults: comparison of histologic features and clinical outcomes. Nephrol. Dial. Transplant. 2008; 23 (8): 2537–2545.
40. Taal M., Brenner B. Renal protective benefits of RAS: From ACEI to angiotensin II antagonists. Kidney Int. 2000; 57: 1803–1817.
41. Ballardie F.W., Roberts I.S. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. J. Am. Soc. Nephrol. 2002; 13 (1): 142–148.
42. Kuzuki M., Asahi K., Asano K. Steroid therapy reduces mesangial matrix accumulation in advanced IgA-nephropathy. Nephrol. Dial. Transplant. 2003; 18: 1311–1315.
43. Choi M.J., Eustace J.A. Mycophenolate mofetil treatment of primary glomerular diseases. Kidney Int. 2002; 62: 1089–1114.
44. Chen K.J., Cheng C.H., Wu M.J. Effect of corticosteroid and cyclophosphamide in IgA nephropathy patients with heavy proteinuria and/or moderate-severe pathological changes. J. Chin. Med. Assoc. 2003; 66 (5): 263–270.
45. Rasche F.M., Klotz C.H., Czock D. Cyclophosphamide pulse therapy in advanced progressive IgA nephropathy. Nephron. Clin. Pract. 2003; 93 (4): 13–36.
46. Roccatello D., Ferro M., Cesano G. Steroid and cyclophosphamide in IgA nephropathy. Nephrol. Dial. Transplant. 2000; 15 (6): 833–835.
47. Goumenos D.S., Davluros P., Nahas A.M. Prednisolone and azathioprine in IgA nephropathy – a ten-year follow-up study. Nephron Clin. Pract. 2003; 93 (2): 58–68.
48. Sugawara K., Takeda K., Nakai K. Clinical evaluation of tonsillectomy with modified high-dose intravenous methylprednisolone therapy in patients with IgA nephropathy. Nippon Jinzo Gakkai Shi. 2008; 50 (8): 1017–1023.
49. Barrat J., Feehally J. Treatment of IgA nephropathy. Kidney Int. 2006; 69 (11): 1934–1938.
50. Nolin L., Courteau M. Management of IgA nephropathy: Evidence-based recommendations. Kidney Int. 1999; 55 (70): 56–62.

IgA NEPHROPATHY

T.S. Kuznetsova¹, I.G. Pashchenko²

¹Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia;

²Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

e-mail: kuznecovata@yandex.ru

The review presents current data on incidence, etiology, pathogenesis, clinical and morphological diagnosis, treatment and prognosis of IgA nephropathy.

IgA-nephropathy is a rather frequent form of chronic glomerulonephritis, diagnosed most often in young and middle-aged people. The disease can often take a latent form as an isolated urinary syndrome and in case of delay in the diagnosis and treatment it leads to unfavorable prognosis. The most controversial issues arising from the analysis of works on IgA nephropathy are: timing of initiation of drug therapy of such patients after diagnosis; acceptability of wait-and-see tactics in treatment; indications for nephroprotective and immunosuppressive therapy; criteria for treatment and prognosis efficacy. Since there is no single approach to the above-mentioned problems in the literature, it is necessary to study the significant aspects of this kidney disease in a prospective study.

The objective of the review is to generalize and analyze the publications in the national and foreign literature on IgA nephropathy as a specific form of chronic glomerulonephritis, as well as to demonstrate the need to study certain problematic issues in the diagnosis, treatment and prognosis of the disease.

Keywords: IgA nephropathy, chronic glomerulonephritis.

References

1. Bessalova V.M., Sapozhnikova Yu.A., Zafanskaya M.M. Immunologicheskie aspekty IgA-nefropatii [Immunological aspects of IgA nephropathy]. *Nefrologiya i dializ*. 2005; 7 (1): 3236 (in Russian).
2. Berger J., Hinglais N. Inter-capillary deposits of IgA-IgG. *J. Urol. Nephrol.* 1968; 74: 694–695.
3. Atkins Robert C. Glomerulonephritis [Glomerulonephritis]. *Nefrologiya i dializ*. 2000; 2 (4): 225–229 (in Russian).
4. Dzhanaliev B.R. *Kliniko-morfologicheskaya kharakteristika nozologicheskikh form glomerulopatii* [Clinical and morphological characteristic of nosological glomerulopathy]: dis. ... d-ra med. nauk. Moscow; 2003. 244 (in Russian).
5. Ryabov S.I. *Nefrologiya: rukovodstvo dlya vrachey* [Nephrology: Physician's manual]: Vol. 2., part 1. St. Petersburg: SpetsLit; 2000. 672 (in Russian).
6. Adler Sh.G., Feyrli K. Bol'nye s gematuriey, proteinuriey i drugimi anomaliami mikroskopicheskoy kartiny mocha [Patients with hematuria, proteinuria and other abnormalities in urinalysis]. V kn.: Shrayer R.V., red. *Rukovodstvo po nefrologii* [Guide in nephrology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009: 227–256 (in Russian).
7. Smoyer V.E. Gematuriya [Hematuria]. V kn.: Sheyman D.A., red. *Patofiziologiya pochki* [Kidney pathologic physiology]. Moscow: BINOM; 2010: 129–146 (in Russian).
8. Katanbaeva A.B., Naushabaeva A.E., Abeuova B.A., Chingaeva G.N., Kabulbaev K.A. Kliniko-morfologicheskie osobennosti i varianty lecheniya sindroma izolirovannoy gematurii i/ili proteinurii u detey v Kazakhstane [Clinical and morphological peculiarities and treatment of isolated proteinuria and/or hematuria in children in Kazakhstan]. *Nefrologiya i dializ*. 2013; 15 (2): 148–151 (in Russian).
9. Sukalo A.V., Krylova-Olefrenko A.V., Cherstvyi E.D., Letkovskaya T.A., Tur N.I., Savosh V.V. Rasprostranennost' i osobennosti IgA-nefropatii u detey i podrostkov v respublike Belarus' [Prevalence and characteristics of IgA nephropathy in children and adolescents in the Republic of Belarus]. *Pediatriya*. 2009; 87 (3): 28–32 (in Russian).
10. Shilov E.M. *Nefrologiya: uchebnoe posobie dlya poslevuzovskogo obrazovaniya* [Nephrology: Text-book for postgraduate education]. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 688 (in Russian).
11. Barratt J., Feehally J., Smith A.C. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Seminar in Nephrology*. 2004; 24 (3): 197–217.

12. Shulutko B.I. Vse li gladko v uchenii o glomerulonefrite? [Is everything going smoothly in the doctrine of glomerulonephritis?] *Nefrologiya*. 2005; 9 (3): 106–114 (in Russian).
13. Feehally J., Farrall M., Boland A. HLA has strongest association with IgA nephropathy in genome-wide analysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 1791–1797.
14. Komissarov K.S., Yurkevich M.Yu., Zafranskaya M.M., Pilotovich V.S. Sovremennye predstavleniya o patogeneze immunoglobulin A-nefropatii [Modern insights on IgA-nephropathy pathogenesis]. *Nefrologiya*. 2014; 18 (2): 47–54 (in Russian).
15. Sarkisyan A. Pervichnye i vtorichnye glomerulopatii [Primary and secondary glomerulopathy]. V kn.: Loymann E., Tsygin A.N., Sarkisyan A.A., red. *Detskaya nefrologiya: prakticheskoe rukovodstvo* [Child neurology: practical manual]. Moscow: Litterra; 2010: 144–159 (in Russian).
16. Shulutko B.I., Makarenko S.V. *Standarty diagnostiki i lecheniya vnutrennikh bolezney* [Diagnostics and treatment of internal diseases]. St. Petersburg: ELBI-SPb; 2007. 704 (in Russian).
17. Amore A., Cirina P., Conti G., Brusa P., Peruzzi L., Coppo R. Glycosylation of Circulating IgA in Patients with IgA Nephropathy Modulates Proliferation and Apoptosis of Mesangial Cells. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 1862–1871.
18. Monteiro R.C. New insights in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Nephrologia*. 2005; 25 (suppl. 2): 82–86.
19. Floege J., Feehally J. IgA nephropathy: recent development. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11: 2395–2403.
20. Glassock R.J. Analyzing antibody activity in IgA nephropathy. *J. Clin. Invest.* 2009; 119: 1450–1452.
21. Launay P., Grossette B., Arcos-Fajardo M. Fc-receptor (CD89) mediates the development of immunoglobulin A (IgA) nephropathy (Berger's disease). Evidence for pathogenic soluble receptor – IgA complexes in patients and CD89 transgenic mice. *J. Exp. Med.* 2000; 191: 1999–2009.
22. Monteiro R.C., Van De Winkel J.G. IgA Fc receptors. *Annu. Rev. Immunol.* 2003; 21: 177–204.
23. Moura I.C., Benhamou M., Launay P., Vrotsnik F., Blank U., Monteiro R.C. The glomerular response to IgA deposition in IgA nephropathy. *Semin. Nephrol.* 2008; 28: 88–95.
24. Kimura M., Nagase V., Hishida A., Honda N. Intramesangial passage of mononuclear phagocytes in murine tipus glomerulonephritis. *Am. J. Path.* 1987; 127: 149–156.
25. Vashurina T.V., Sergeeva T.V. Tsitokiny i adgezivnye molekuly v patogeneze khronicheskogo glomerulonefrita [Cytokines and adhesion molecules in pathogenesis of chronic glomerulonephritis]. *Nefrologiya i dializ*. 2002; 4 (3): 232–239 (in Russian).
26. Coppo R., Feehally J., Glassock R.J. IgA nephropathy at two score and one. *Kidney Int.* 2010; 77: 181–186.
27. Yang C.W., Hsueh S., Wu M.S. Glomerular transforming growth factor- β 1mRNA as a marker of glomerulosclerosis-application in renal biopsies. *Nephron*. 1997; 77: 290–297.
28. Serov V.V., Varshavskiy V.A., Gasanov A.B. Kliniko-morfologicheskie varianty mezangioproliferativnogo glomerulonefrita [Clinical and morphological types of mesangial proliferative glomerulonephritis]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1990; 62 (6): 22–27 (in Russian).
29. Okorokov A.N. Diagnostika bolezney vnutrennikh organov [Diagnosis of internal diseases]. Part 5. *Diagnostika bolezney sistemy krovi. Diagnostika bolezney pochek* [Diagnosis of blood diseases. Diagnosis of kidney diseases]. Moscow: Med. lit.; 2003. 512 (in Russian).
30. Kozhin A.A., Batyushin M.M., Terent'ev V.P., Savel'eva L.V., Matsionis A.E., Povilyayte P.E. Arterial'naya gipertenziya i kliniko-morfologicheskie riski progressirovaniya khronicheskogo nefrita u detey i podrostkov [Hypertension and clinical and morphological risks of chronic nephritis development in children and teenagers]. *Pediatriya*. 2009; 87 (3): 13–18 (in Russian).
31. Hisano S., Ueda K. Asymptomatic haematuria and proteinuria: renal pathology and clinical outcome in 54 children. *Pediatr. Nephrol.* 1989; 3: 229–234.
32. Varshavskiy V.A., Proskurneva E.P., Gasanov A.B., Severgina L.O., Shestakova L.A. Ob utochnenii kliniko-morfologicheskoy klassifikatsii khronicheskogo glomerulonefrita [Updating clinical and pathological classification of chronic glomerulonephritis]. *Nefrologiya i dializ*. 1999; 1 (2–3): 100–106 (in Russian).
33. Makarova Yu.A., Shishkin A.N., Erman M.V., Kozlov V.V. Retrospektivnaya otsenka techeniya khronicheskogo glomerulonefrita, debyutirovavshego v detskom vozraste [Retrospective estimation of chronic glomerulonephritis diagnosed in childhood]. *Nefrologiya*. 2006; 10 (3): 38–42 (in Russian).

34. Duman V.L., Shilov E.M., Batanina N.Yu., Krokhina N.B. Faktory progressirovaniya khronicheskogo glomerulonefrita s izolirovannym mochevym sindromom [Progression of chronic glomerulonephritis with isolated urinary syndrome]. *Nefrologiya*. 2008; 12 (1): 29–35 (in Russian).
35. Shilov E.M., Tareeva I.E., Ivanov A.A. Techenie i prognoz mezangioproliferativnogo glomerulonefrita [Progress and prognosis of mesangial proliferative glomerulonephritis]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2002; 6: 11–18 (in Russian).
36. Goto M., Kawamura T., Wakai K. Risk stratification for progression of IgA nephropathy using a decision tree induction algorithm. *Nephrol. Dial. Transplantat*. 2009; 24 (12): 1242–1247.
37. Hotta O., Miyazaki M., Furuta T. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. *Am. J. Kidney Dis*. 2001; 38 (4): 736–743.
38. Yoshida T., Takei T., Shiota S. Risk factors for progression in patients with early stage chronic kidney disease in the Japanese population. *Inter. Med*. 2008; 47 (21): 1859–1864.
39. Haas M., Rahman M.H., Cohn R.A. IgA nephropathy in children and adults: comparison of histologic features and clinical outcomes. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2008; 23 (8): 2537–2545.
40. Taal M., Brenner B. Renoprotective benefits of RAS: From ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int*. 2000; 57: 1803–1817.
41. Ballardie F.W., Roberts I.S. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2002; 13 (1): 142–148.
42. Kuzuki M., Asahi K., Asano K. Steroid therapy reduces mesangial matrix accumulation in advanced IgA-nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2003; 18: 1311–1315.
43. Choi M.J., Eustace J.A. Mycophenolate mofetil treatment of primary glomerular diseases. *Kidney Int*. 2002; 62: 1089–1114.
44. Chen K.J., Cheng C.H., Wu M.J. Effect of corticosteroid and cyclophosphamide in IgA nephropathy patients with heavy proteinuria and/or moderate-severe pathological changes. *J. Chin. Med. Assoc*. 2003; 66 (5): 263–270.
45. Rasche F.M., Klotz C.H., Czock D. Cyclophosphamide pulse therapy in advanced progressive IgA nephropathy. *Nephron. Clin. Pract*. 2003; 93 (4): 13–36.
46. Roccattello D., Ferro M., Cesano G. Steroid and cyclophosphamide in IgA nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2000; 15 (6): 833–835.
47. Goumenos D.S., Davlouros P., Nahas A.M. Prednisolone and azathioprine in IgA nephropathy – a ten-year follow-up study. *Nephron Clin. Pract*. 2003; 93 (2): 58–68.
48. Sugawara K., Takeda K., Nakai K. Clinical evaluation of tonsillectomy with modified high-dose intravenous methylprednisolone therapy in patients with IgA nephropathy. *Nippon Jinzo Gakkai Shi*. 2008; 50 (8): 1017–1023.
49. Barrat J., Feehally J. Treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2006; 69 (11): 1934–1938.
50. Nolin L., Courteau M. Management of IgA nephropathy: Evidence-based recommendations. *Kidney Int*. 1999; 55 (70): 56–62.

УДК 616.248:616.152.21:613.84
DOI 10.23648/UMBJ.2017.27.7072

ВЛИЯНИЕ ДИСФУНКЦИИ ПУЛЬМОКАРДИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ КУРЯЩИХ БОЛЬНЫХ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

А.Ю. Смирнова, В.В. Гноевых, Ю.А. Шорохова

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

e-mail: arximed4@mail.ru

Цель – оценить влияние дисфункции пульмокардиальной системы на качество жизни курящих больных персистирующей бронхиальной астмой (БА) молодого возраста.

Материалы и методы. Обследовано 128 лиц молодого возраста, в т.ч. 93 больных персистирующей бронхиальной астмой и 35 некурящих здоровых лиц, составивших контрольную группу. Средний возраст обследованных составил $27,9 \pm 3,0$ года. Влияние табакокурения на функциональное состояние пульмокардиальной системы оценивали, разделив больных БА на группу курящих (46 чел.) и группу некурящих (47 чел.).

Функциональное состояние пульмокардиальной системы оценивали с помощью спирометрии и нагрузочного теста с 6-минутной ходьбой. Интенсивность воспаления дыхательных путей, индуцированного курением и основным заболеванием, и уровень карбоксигемоглобина определяли по фракции окиси углерода в выдыхаемом воздухе. Оценку степени контроля бронхиальной астмы проводили с помощью АСТ-теста (Asthma Control Test), оценку качества жизни – с помощью русской версии опросника SF-36. Статус табакокурения определяли в соответствии с рекомендациями, принятыми в России.

Результаты. При изучении влияния БА на качество жизни больных оказалось, что персистирующая бронхиальная астма ухудшает все (кроме ролевого эмоционального функционирования) параметры качества жизни. Было установлено, что ряд важнейших характеристик статуса курения, таких как стаж табакокурения, стремление снять нервное напряжение с помощью курения и зависимость от курения по Фагерстрему, заметно ухудшают как физический, так и психологический компоненты здоровья. Наиболее выраженное ухудшение качества жизни возникает при увеличении продолжительности регулярного контакта с табачным дымом: при стаже курения 4, 5 и 10 лет ухудшаются ($p < 0,05$) соответственно 50, 80 и 90 % характеристик физического и психологического компонентов здоровья.

Ключевые слова: табакокурение, бронхиальная астма, дисфункции пульмокардиальной системы, качество жизни.

Введение. Бронхиальная астма (БА) является важнейшей причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Имеются доказательства того, что распространенность БА значительно увеличилась за последние 20 лет. Табакокурение, не являясь непосредственной причиной бронхиальной астмы, приводит к ускоренному ухудшению функции легких, потере контроля над заболеванием и ухудшению ответа на лечение ингаляционными и системными глюкокортикостероидами [1–5].

Учитывая приоритеты современной медицины, помимо стремления к исчезновению

клинических симптомов болезни и улучшению функциональных показателей, конечной целью лечения следует считать повышение качества жизни больного [6–9]. Качество жизни – интегральный показатель, отражающий степень адаптации человека к болезни и возможность выполнения им привычных функций, соответствующих его социально-экономическому положению.

Бронхиальная астма, как и любое хроническое заболевание, характеризуется снижением уровня качества жизни практически во всех сферах жизни больного. В настоящее

время исследователи располагают данными о качестве жизни больных БА в зависимости от степени тяжести заболевания и от уровня социального статуса (образование и пр.) [10–13]. Тем не менее в доступной литературе отсутствуют сведения о влиянии табакокурения на качество жизни больных БА молодого возраста. Эти данные могут помочь правильно выстроить стратегию ведения пациента, что позволит решить проблему улучшения качества жизни больных.

Таким образом, исследование качества жизни у курящих больных БА является актуальной задачей и представляет научный и практический интерес.

Цель исследования. Оценить влияние дисфункции пульмокардиальной системы на качество жизни курящих больных персистирующей бронхиальной астмой молодого возраста.

Материалы и методы. Обследовано 128 лиц молодого возраста, в т.ч. 93 больных персистирующей БА и 35 некурящих здоровых лиц, составивших контрольную группу (КГ). Средний возраст обследованных составил $27,9 \pm 3,0$ года. Влияние табакокурения на функциональное состояние пульмокардиальной системы оценивали, разделив больных БА на группу курящих (основная группа – ОГ, 46 чел.) и группу некурящих (группа сравнения – ГС, 47 чел.).

Диагноз бронхиальной астмы ставился в соответствии с положениями Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA, пересмотры 2007, 2009, 2010 гг.) и рекомендациями Российского респираторного общества.

Методы исследования включали спирометрию (Spirosift-3000, Fukuda Denshi Corp., Япония), транскутанную пульсоксиметрию (MP-110, «МЕК», Корея), нагрузочный тест с 6-минутной ходьбой (Spirodos, Италия). Фракцию окиси углерода в выдыхаемом воздухе (FeCO) и уровень карбоксигемоглобина (COHb) измеряли с помощью Micro CO monitor (Micro Medical, Великобритания) и анализатора Smoke Check monitor (Micro Medical, Великобритания). С учётом уровней FeCO и соответствующих значений COHb к некурящим относили лиц с FeCO от 1 до

6 ppm и COHb от 1,16 до 0,96 %, к малокурящим – лиц с FeCO от 7 до 10 ppm и COHb от 1,12 до 1,6 %, к курящим – лиц с FeCO от 11 до 20 ppm и COHb от 1,76 до 3,2 % и к интенсивно курящим – лиц с FeCO более 20 ppm и уровнем COHb более 3,2 %.

Оценку степени контроля бронхиальной астмы проводили с помощью АСТ-теста (Asthma Control Test) [14], оценку качества жизни – с использованием русской версии опросника SF-36. Статус табакокурения определяли в соответствии с рекомендациями, принятыми в России [15].

Результаты и обсуждение. В обследованной группе больных персистирующей бронхиальной астмой 0,37 (95 % ДИ (0,29; 0,46)) оказались активными курильщиками. При этом статус курения характеризовался умеренной ($11,6 \pm 10,0$ года) продолжительностью, различной, чаще повышенной (индекс курения – $177,90 \pm 75,46$ балла) интенсивностью и умеренной ($5,40 \pm 2,93$ балла) привычкой к никотину. Относительно низкая общая зависимость ($4,20 \pm 1,41$ балла) от курения по Фагерстрему сочеталась со значительно более выраженным ($8,80 \pm 3,76$ балла) психологическим компонентом. Наиболее частыми мотивациями к табакокурению в выборке больных бронхиальной астмой явились желание получить расслабляющий эффект ($8,80 \pm 3,26$ балла) и потребность в курении для снятия нервного напряжения ($7,90 \pm 3,64$ балла).

Мониторинг потребления табака в основной группе выявил преобладание категории «курящих» (58 %). «Малокурящих» оказалось 35 %, а «интенсивно курящих» – 7 %.

У больных персистирующей БА выявлены преимущественно обструктивные нарушения вентиляционной способности лёгких. У курящих больных БА дополнительно обнаружено снижение ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПСВ, ОФВ₁/ЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ, МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅ по сравнению с некурящими пациентами.

Табакокурение, за счёт многофакторного негативного воздействия на функцию внешнего дыхания и образования большого количества карбоксигемоглобина, оказало негативное влияние на насыщение гемоглобина кислородом, что привело к досто-

верному ($p=0,001$) дополнительному снижению скорректированного по окиси углерода насыщения гемоглобина кислородом ($96,0 \pm 1,40$ %) в основной группе как по сравнению с контрольной группой ($98,0 \pm 1,03$ %), так и по сравнению с группой сравнения ($97,0 \pm 1,87$ %).

Сочетанное воздействие табачного дыма и БА в ОГ по сравнению с ГС ($p<0,05$) усилило выраженность воспаления дыхательных путей, что привело к уменьшению пройденной дистанции, усилению диспноэ и усталости, а также ухудшению оксигенации крови, в т.ч. её спектральных характеристик (табл. 1).

Таблица 1

**Результаты сравнительного анализа
выраженности диспноэ, усталости и состояния оксигенации крови в выборке
во время нагрузочного теста с 6-минутной ходьбой**

Показатель	БАНк (ГС)		БАк (ОГ)		p, тест Манна–Уитни
	М	m	М	m	
Дистанция, м	694	26	472	19	0,001
Диспноэ исх.	0,0	0,00	2,8	0,80	0,001
Диспноэ кон.	0,0	0,00	3,8	0,93	0,005
Усталость исх.	0,0	0,00	1,7	0,59	0,012
Усталость кон.	0,0	0,00	2,3	0,69	0,003
SpO ₂ исх, %	97,1	0,18	95,6	0,37	0,004
SpO ₂ кон, %	96,7	0,88	94,6	0,58	0,003
SpO ₂ max, %	98,5	0,17	96,8	0,41	0,002
SpO ₂ ср, %	96,6	0,32	95,1	0,40	0,009

Примечание. БАНк – больные бронхиальной астмой некурящие; БАк – больные бронхиальной астмой курящие; SpO₂исх, SpO₂кон, SpO₂max, SpO₂ср – соответственно исходное, конечное, максимальное и среднее насыщение гемоглобина кислородом в ходе теста с 6-минутной ходьбой; М – среднее значение показателя; m – ошибка средней; p – вероятность α -ошибки.

В ОГ выявлены предикторы выраженности исходного (перед проведением теста с 6-минутной ходьбой) диспноэ ($p<0,05$): ОФВ₁/ФЖЕЛ ($r=-0,74$), конечная усталость ($r=0,86$), минимальный уровень SpO₂ во время теста ($r=-0,51$) и показатель «пачка/лет» ($r=0,53$). Конечное диспноэ (после проведения теста с 6-минутной ходьбой) коррелировало с ОФВ₁/ФЖЕЛ ($r=-0,65$), конечной усталостью ($r=0,90$) и длительностью курения ($r=0,62$).

Проведён анализ основных клинических проявлений бронхиальной астмы у некурящих и курящих больных. У курящих пациентов при неполном контроле над заболеванием и в результате регулярного контакта с табачным дымом при аускультации лёгких досто-

верно ($p<0,05$) чаще, в 72,6 % случаев, отмечалось жесткое дыхание и в 52,2 % – сухие хрипы. У некурящих больных БА указанные аускультативные симптомы наблюдались лишь в 33,9 и 44,4 % случаев соответственно. Таким образом, курение негативно влияет на клинические проявления бронхиальной астмы.

Табакокурение за счёт потенцирования дисфункций пульмокардиальной системы значительно ($p=0,001$) ухудшило степень контроля данного заболевания: с $19,1 \pm 6,18$ балла в группе некурящих до $14,0 \pm 5,17$ балла (Asthma Control Test) в группе курящих больных БА.

Качество жизни как некурящих, так и курящих больных бронхиальной астмой достоверно ухудшилось по сравнению с контрольной группой.

ной группой. В частности, регрессировали ($p < 0,05$) все характеристики физического компонента здоровья и большинство составляющих (за исключением ролевого эмоционального функционирования) психологического компонента здоровья, который ухудшился ($p < 0,05$) у некурящих пациентов и

имел тенденцию к снижению ($p > 0,05$) у курильщиков с БА. Фактор курения не оказал дополнительного негативного влияния на физический и психологический компоненты здоровья при сопоставлении лиц основной группы и некурящих больных БА (табл. 2).

Таблица 2

Показатели качества жизни у больных бронхиальной астмой, баллов

Показатель	КГ		БАНк		БАк		Р, тест Манна-Уитни
	М	SD	М	SD	М	SD	БАНк-БАк
ФФ	55,7	1,26	46,7*	7,71	42,1*	12,92	0,132
РФФ	52,2	7,87	41,8*	8,48	39,7*	10,38	0,363
Боль	55,9	6,43	47,7*	9,72	43,9*	10,46	0,075
ОЗ	52,0	6,23	37,4*	8,48	39,7*	7,96	0,067
Жизненная активность	54,5	7,27	49,0*	8,80	47,7*	8,89	0,420
СФ	51,4	7,27	43,7*	8,92	44,2*	9,30	0,909
РЭФ	43,3	12,60	38,4	11,61	38,1	10,46	0,788
ПЗ	47,1	6,36	41,7*	9,04	39,7*	8,70	0,145
ФКЗ	57,7	5,11	45,9*	6,35	44,1*	8,80	0,404
ПКЗ	44,9	8,17	40,7*	8,65	41,0	8,18	0,971

Примечание. ФФ, СФ и РФФ – соответственно физическое, социальное и ролевое физическое функционирование; ОЗ – общее здоровье; РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование; ПЗ – психологическое здоровье; ФКЗ и ПКЗ – соответственно физический и психологический компоненты здоровья; М – среднее значение показателя; SD – стандартное отклонение; * – достоверное ($p < 0,05$) отличие от группы здоровых некурящих лиц; р – вероятность α -ошибки при сопоставлении БАНк и БАк.

Однако результаты корреляционного анализа, проведённого в основной группе больных БА, характеристик статуса табакокурения и основных параметров качества жизни выявили скрытые негативные последствия регулярного контакта с табачным дымом. В частности, было установлено, что ряд важнейших характеристик курения, таких как стаж табакокурения, стремление снять нервное напряжение с помощью курения и зависимость от курения по Фагерстрему, заметно ухудшают как физический, так и психологический компоненты здоровья. Оказалось, что более длительный стаж курения ухудшает физическое

функционирование, психологическое здоровье, ролевое эмоциональное и физическое функционирование, физический и психологический компоненты здоровья (табл. 3).

Учитывая полученные данные, мы разделили курящих больных БА на 2 подгруппы: со стажем курения не более 10 лет и более 10 лет. В результате сравнения характеристик физического и психологического компонентов здоровья в указанных подгруппах оказалось, что увеличение продолжительности табакокурения ухудшило почти все (за исключением общего здоровья) показатели качества жизни (табл. 4).

Таблица 3

Влияние основных характеристик статуса табакокурения на качество жизни

Парные корреляции по Спирмену	n	r	p
СК и ФФ	43	-0,32	0,035
СК и РФФ	43	-0,37	0,014
СК и боль	43	-0,40	0,008
СК и РЭФ	40	-0,45	0,004
СК и ПЗ	43	-0,36	0,018
СК и ФКЗ	43	-0,36	0,017
СК и ПКЗ	41	-0,35	0,026
Зависимость от курения по Фагерстрему и РФФ	42	-0,31	0,049
Зависимость от курения по Фагерстрему и жизнеспособность	42	-0,37	0,016
Зависимость от курения по Фагерстрему и СФ	39	-0,36	0,023
Курение для ПНН и ФФ	42	-0,46	0,002
Курение для ПНН и СФ	39	-0,35	0,027
Курение для ПНН и ФКЗ	42	-0,39	0,011

Примечание. СК – стаж курения; ПНН – поддержка при нервном напряжении. Остальные обозначения те же, что в табл. 2.

Таблица 4

Влияние стажа курения на качество жизни больных персистирующей БА

Показатель КЖ	БАк, стаж курения ≤10 лет			БАк, стаж курения >10 лет			p, тест Манна-Уитни
	N	M	SD	n	M	SD	
ФФ	23	45,3	12,43	20	38,4	12,79	0,041
РФФ	23	44,5	7,02	20	34,1	10,93	0,000
Боль	23	47,2	7,99	20	40,1	11,83	0,016
ОЗ	21	42,5	6,62	20	40,2	16,77	0,083
Жизнеспособность	23	51,3	7,56	20	43,7	8,72	0,005
СФ	21	46,9	8,01	19	41,1	9,84	0,047
РЭФ	21	43,5	8,12	19	32,2	9,65	0,000
ПЗ	23	42,9	8,00	20	36,1	8,20	0,015
ФКЗ	23	47,4	5,55	20	40,3	10,33	0,012
ПКЗ	22	44,2	7,26	19	37,4	7,82	0,005

Примечание. Обозначения те же, что в табл. 2.

Был произведён поиск «минимальной критической точки» стажа табакокурения, выше которой ухудшается не менее половины характеристик качества жизни. Такой точкой оказалась продолжительность куре-

ния, превышающая 4 года (табл. 5).

В том случае, когда стаж курения превышал 5 лет, ухудшались уже 8 из 10 характеристик качества жизни (табл. 6).

Таблица 5

**Продолжительность курения
(«минимальная критическая точка») и качество жизни**

Показатель КЖ	БАк, стаж курения ≤4 лет			БАк, стаж курения >4 лет			р, тест Манна-Уитни
	п	М	SD	п	М	SD	
ФФ	16	43,7	14,07	27	41,1	12,37	0,337
РФФ	16	44,5	8,07	27	36,8	10,66	0,022
Боль	16	47,3	8,74	27	41,9	11,03	0,081
ОЗ	15	43,3	6,89	26	40,3	14,86	0,067
Жизнеспособность	16	51,7	8,23	27	45,4	8,56	0,031
СФ	15	47,0	8,29	25	42,5	9,61	0,133
РЭФ	14	43,4	9,29	26	35,3	10,09	0,021
ПЗ	16	44,7	8,27	27	36,8	7,65	0,005
ФКЗ	16	47,3	5,68	27	42,2	9,82	0,095
ПКЗ	15	45,4	7,78	26	38,5	7,40	0,008

Примечание. Обозначения те же, что в табл. 2.

Таблица 6

Продолжительность курения и качество жизни («точка 5-летнего стажа курения»)

Показатель КЖ	БАк, стаж курения ≤5 лет			БАк, стаж курения >5 лет			р, тест Манна-Уитни
	п	М	SD	п	М	SD	
ФФ	21	45,8	12,87	22	38,5	12,17	0,015
РФФ	21	44,8	7,33	22	34,8	10,66	0,001
Боль	21	47,9	7,72	22	40,1	11,43	0,005
ОЗ	20	42,8	6,70	21	40,1	16,35	0,058
Жизнеспособность	21	51,6	7,81	22	44,0	8,38	0,005
СФ	20	46,7	8,15	20	41,6	9,86	0,081
РЭФ	19	43,8	8,39	21	32,9	9,56	0,001
ПЗ	21	43,5	8,17	22	36,2	7,82	0,008
ФКЗ	21	48,1	5,23	22	40,2	9,85	0,003
ПКЗ	20	44,6	7,31	21	37,7	7,67	0,005

Примечание. Обозначения те же, что в табл. 2.

Выявлены корреляционные взаимосвязи между выраженностью обструктивных нарушений и физическим функционированием ($r=0,49$, $p=0,001$), а также психологическим компонентом здоровья ($r=0,37$, $p=0,016$); снижением скорректированной по карбоксигемоглобину оксигенации крови ($SpO_{2\text{корр}}$) и ролевым эмоциональным функционированием ($r=0,41$, $p=0,008$), а также физическим функционированием ($r=0,40$, $p=0,007$); уровнем контроля БА по АСТ-тесту и физическим функционированием ($r=0,58$, $p=0,001$), а также ролевым эмоциональным функционированием ($r=0,62$, $p=0,014$).

Выводы:

1. Табакокурение у больных персистирующей бронхиальной астмой характеризуется высокой распространенностью, различной, но чаще выраженной интенсивностью. Характерно сочетание умеренной общей зависимости от курения с более выраженным психологическим её компонентом и слабой мотивацией к отказу от контакта с табачным дымом. Ведущими характеристиками нико-

тиновой зависимости являются потребности в снятии нервного напряжения и расслаблении с помощью курения.

2. У больных с персистирующей БА, по сравнению с некурящими здоровыми лицами, возникают преимущественно обструктивные нарушения функции внешнего дыхания. Курение потенцирует снижение вентиляционной способности лёгких и ухудшает оксигенацию крови, снижая работоспособность, что связано с дополнительным негативным влиянием табакокурения на персистирующий воспалительный процесс в бронхиальном дереве.

3. Табакокурение негативно влияет на клинические проявления бронхиальной астмы и снижает контроль над заболеванием.

4. Основными предикторами, ухудшающими качество жизни больных персистирующей бронхиальной астмой, являются курение, выраженность обструктивных нарушений функции внешнего дыхания и оксигенации крови, а также снижение уровня контроля над заболеванием.

Литература

1. Chalmers G.W., Macleod K.J., Little S.A., Thomson L.J., McSharry C.P., Thomson N.C. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax*. 2002; 57: 226–230.
2. Jindal S.K. The relationship between tobacco smoke & bronchial asthma. *Indian J. Med. Res.* 2004; 120 (5): 443–453.
3. Piipari R., Jaakkola J.J.K., Jaakkola N.J. Smoking and asthma in adults. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (5): 734–739.
4. Menezes A.M., de Oca M.M., Perez-Padilla R. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest*. 2014; 145: 297–304.
5. Takeda T., Oga T., Niimi A. Relationship between small airway function and health status, dyspnea and disease control in asthma. *Respiration*. 2010; 80: 120–126.
6. Новик А.А., Матвеев С.А., Ионов Т.И. Оценка качества жизни больного в медицине. *Клиническая медицина*. 2000; 2: 10–13.
7. Будневский А.В., Бурлачук В.Т., Олышева И.А. Терапевтические подходы к контролю воспаления на уровне мелких бронхов при бронхиальной астме. *Российский аллергологический журнал*. 2010; 4: 85–94.
8. Бурлачук В.Т., Олышева И.А., Будневский А.В. Современные возможности и повышения уровня контроля и качества жизни больных бронхиальной астмой. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2012; 49: 52–57.
9. Трибунцева Л.В., Будневский А.В., Разворотнев А.В. Системный подход к управлению терапией больных бронхиальной астмой. *Врач-аспирант*. 2012; 1.2 (5): 338–342.
10. Чучалин А.Г., ред. Качество жизни у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. М.: Атмосфера; 2004. 256.
11. Vollmer W., Markson L.E., O'Connor E.M. Association asthma control with health care utilization and quality of life. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1999; 160: 1647–1652.

12. Ганюкова Н.Г., Поспелова Т.И., Солдатов Г.С. Качество жизни больных с бронхиальной астмой. Вестник Новосибирского государственного университета. Сер. Биология, клиническая медицина. 2007; 1: 15–18.
13. Будневский А.В., Чернов А.В., Ермолова А.В., Трибунцева Л.В. Бронхиальная астма в сочетании с метаболическим синдромом: возможности достижения контроля над заболеванием. Пульмонология. 2014; (5): 39–45.
14. Чучалин А.Г., Сахарова Г.М., Новиков К.Ю. Практическое руководство по лечению табачной зависимости. РМЖ. 2001; 9 (21): 904–911.
15. Белевский А.С., ред. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.). М.: Российское респираторное общество; 2012. 108.

INFLUENCE OF CARDIOPULMONARY SYSTEM DYSFUNCTION ON THE QUALITY OF LIFE IN YOUNG SMOKERS WITH BRONCHIAL ASTHMA

A.Yu. Smirnova, V.V. Gnoevykh, Yu.A. Shorokhova

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

e-mail: arximed4@mail.ru

The aim of the study is to assess the influence of cardiopulmonary system dysfunction on the quality of life of young smokers with persistent bronchial asthma (BA).

Materials and Methods. During the trial 128 young people were examined, including 93 patients with persistent bronchial asthma and 35 healthy non-smokers, who formed the control group. Mean sample age was 27.9 ± 3.0 . The effect of smoking on the functional state of the pulmocardial system was assessed by dividing the BA patients into a group of smokers (46 people, experimental group) and a group of non-smokers (47 people, control group).

Spirometry ("Spirosift-3000", Fukuda Denshi Corp., Japan) and loading test with 6-minute walking ("Spirodoc", Italy) were used to assess the functional state of cardiopulmonary system. The intensity of respiratory tract inflammation, induced by smoking and the underlying disease, and carboxyhemoglobin level were determined from the fraction of carbon monoxide in the exhaled air (Micro CO monitor, Smoke Check Monitor, UK). ACT test (Asthma Control Test) was used to evaluate the degree of BA control. Russian modification of SF-36 questionnaire helped to assess the quality of life. Smoking status was determined in accordance with the recommendations adopted in Russia.

Results. Studying the BA effects on the quality of life, we found that persistent BA worsens all parameters of its quality (except for the role-emotional functioning). It was found out that a number of important characteristics of smoking status, such as experience of smoking, relieving nervous tension through smoking and nicotine dependence (Fagerström test), significantly worsen both physical and psychological health components. The more persons are subjected to smoking, the greater their quality of life decreases. Thus, 4, 5 and 10 year smoking experience worsens 50 %, 80 % and 90 % characteristics of physical and psychological health respectively ($p < 0.05$).

Keywords: tobacco smoking, bronchial asthma, cardiopulmonary system dysfunction, quality of life.

References

1. Chalmers G.W., Macleod K.J., Little S.A., Thomson L.J., McSharry C.P., Thomson N.C. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax*. 2002; 57: 226–30.
2. Jindal S.K. The relationship between tobacco smoke & bronchial asthma. *Indian J. Med. Res.* 2004; 120 (5): 443–453.
3. Piipari R., Jaakkola J.J.K., Jaakkola N.J. Smoking and asthma in adults. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (5): 734–739.
4. Menezes A.M., de Oca M.M., Perez-Padilla R. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest*. 2014; 145: 297–304.
5. Takeda T., Oga T., Niimi A. Relationship between small airway function and health status, dyspnea and disease control in asthma. *Respiration*. 2010; 80: 120–126.

6. Novik A.A., Matveev S.A., Ionova T.I. Otsenka kachestva zhizni bol'nogo v meditsine [Evaluation of patient's quality of life in medicine]. *Klinicheskaya meditsina*. 2000; 2: 10–13 (in Russian).
7. Budnevskiy A.V., Burlachuk V.T., Olysheva I.A. Terapevticheskie podkhody k kontrolyu vospaleniya na urovne melkikh bronkhov pri bronkhial'noy astme [Therapeutic approaches to inflammation control at small bronchi level in bronchial asthma]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2010; 4: 85–94 (in Russian).
8. Burlachuk V.T., Olysheva I.A., Budnevskiy A.V. Sovremennye vozmozhnosti i povysheniya urovnya kontrolya i kachestva zhizni bol'nykh bronkhial'noy astmoy [Modern opportunities, increasing control ration and quality of life in bronchial asthma patients]. *Nauchno-meditsinskiy vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya*. 2012; 49: 52–57 (in Russian).
9. Tribuntseva L.V., Budnevskiy A.V., Razvorotnev A.V. Sistemnyy podkhod k upravleniyu terapiy bol'nykh bronkhial'noy astmoy [Systematic approach to management of patients with bronchial asthma]. *Vrach-aspirant*. 2012; 1.2 (5): 338–342 (in Russian).
10. Chuchalin A.G., red. *Kachestvo zhizni u bol'nykh bronkhial'noy astmoy i khronicheskoy obstruktivnoy bolezniyu legkikh* [Quality of life in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease]. Moscow: Atmosfera; 2004. 256 (in Russian).
11. Vollmer W., Markson L.E., O'Connor E.M. Association asthma control with health care utilization and quality of life. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1999; 160: 1647–1652.
12. Ganyukova N.G., Pospelova T.I., Soldatova G.S. Kachestvo zhizni bol'nykh s bronkhial'noy astmoy [Quality of life of patients with bronchial asthma]. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2007; 1: 15–18 (in Russian).
13. Budnevskiy A.V., Chernov A.V., Ermolova A.V., Tribuntseva L.V. Bronkhial'naya astma v sochetanii s metabolicheskim sindromom: vozmozhnosti dostizheniya kontrolya nad zabolevaniem [Bronchial asthma associated with metabolic syndrome: achieving control over the disease]. *Pul'monologiya*. 2014; (5): 39–45 (in Russian).
14. Chuchalin A.G., Sakharova G.M., Novikov K.Yu. Prakticheskoe rukovodstvo po lecheniyu tabachnoy zavisimosti [Practical guidance on nicotine dependence treatment]. *RMZh*. 2001; 9 (21): 904–911 (in Russian).
15. Belevskiy A.S., editor. *Global'naya strategiya lecheniya i profilaktiki bronkhial'noy astmy (peresmotr 2011 g.)* [Global strategy for bronchial asthma treatment and prevention (Revision of 2011)]. Moscow: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2012. 108 (in Russian).

УДК 616.12-009.72:616.127-005.8
DOI 10.23648/UMBJ.2017.27.7073

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У ПАЦИЕНТОВ ДО 40 ЛЕТ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

А.Л. Чарышкин, Л.В. Матвеева, А.Н. Юдин

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

e-mail: charyshkin@yandex.ru

Цель. Оценка результатов чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у пациентов до 40 лет с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы. ЧКВ с имплантацией 63 стентов проведены у 57 пациентов до 40 лет с ИБС в период с 2012 по 2016 г. ЧКВ выполнялись трансфеморальным и трансрадиальным доступами через гайд-катетер 5 или 6 Fr.

Результаты. Технический успех составил 98,0 %, ангиографический успех – 97 %. Полная реваскуляризация миокарда достигнута у 45 (79 %) пациентов, неполная – у 12 (21 %), учитывая сочетанное поражение коронарного русла. У пациентов отмечалось улучшение сократительной способности левого желудочка на госпитальном этапе с увеличением фракции выброса в среднем с $54,3 \pm 7,9$ до $58,6 \pm 6,4$ %.

Гладкий послеоперационный период наблюдался у 51 (89,5 %) больного, осложненный – у 6 (10,5 %).

В сроки до 4 лет после стентирования коронарных артерий в группе больных со стабильной стенокардией повторно госпитализированы 5 %, в группе с острым коронарным синдромом – 15 %.

Заключение. Необходимо совершенствовать диагностику ИБС у лиц молодого возраста. ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием являются эффективным и достаточно безопасным методом лечения больных с ИБС. Применение ЧКВ на ранних стадиях ИБС улучшает ближайшие и отдаленные результаты лечения.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, чрескожные коронарные вмешательства, имплантация стентов, послеоперационные осложнения.

Введение. По статистическим данным, в современном мире отмечается увеличение количества больных ишемической болезнью сердца (ИБС) на 60–65,5 %, при этом возрастает количество госпитализированных пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в возрасте 30–40 лет и старше 65–70 лет [1–5]. Больные в возрасте до 40 лет составляют 0,4–12 % общей популяции больных ОКС и образуют автономную категорию больных, отличающихся от пациентов старше 40 лет полиморфным генезом острого инфаркта миокарда (ИМ), более агрессивным клиническим течением заболевания, спецификой архитектоники поражения коронарных артерий (КА) и спектром предикторов риска [3, 4, 6–8].

У пациентов до 40 лет реваскуляризация миокарда должна быть направлена на обеспечение социальной реабилитации и продолжительного активного образа жизни [4, 9–12].

Цель исследования. Оценка результатов чрескожных коронарных вмешательств у пациентов до 40 лет с ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы. Проведена оценка результатов чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) с имплантацией 63 стентов у 57 пациентов (89 % мужчин, 11 % женщин) с ИБС до 40 лет, выполненных в ОКБ г. Ульяновска за период с 2012 по 2016 г. Средний возраст больных – $37,0 \pm 0,4$ года. Продолжительность ИБС в среднем составила $3,0 \pm 0,5$ года. У большинства пациентов (67 %) диагностирована стенокардия напряжения II функционального класса (ФК), у 30 % – III ФК, у 3 % – IV ФК.

Доминирующими предикторами риска ИБС в нашем исследовании явились: ИМ в анамнезе – у 5,3 % больных, активное курение – у 89,5 %, избыточный вес и ожирение –

у 83 и 5 % пациентов соответственно, семейный анамнез ИБС – у 84,2 %. Фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) ≤ 35 –40 % выявлена у 3,5 % больных, дисфункция митрального клапана – у 26,3 %, артериальная гипертония – у 93 %, диабет – у 8,8 %, аневризма ЛЖ – у 3 %. Поражение одной КА верифицировано у 79 % больных, двух и более КА – у 17 и 4 % соответственно, стеноз ствола левой

КА – у 1 (1,8 %) пациента. Сочетанное поражение правой КА отмечено у 5,3 % больных.

ЧКВ выполняли трансфеморальным и трансрадиальным доступами через гайд-катетер 5 или 6 Fr. Под местной анестезией пунктировали бедренную (или лучевую) артерию. В просвет сосуда через интродьюсер проводили проводник (рис. 1), а по нему – коронарный катетер (рис. 2).



Рис. 1. Коронарный проводник

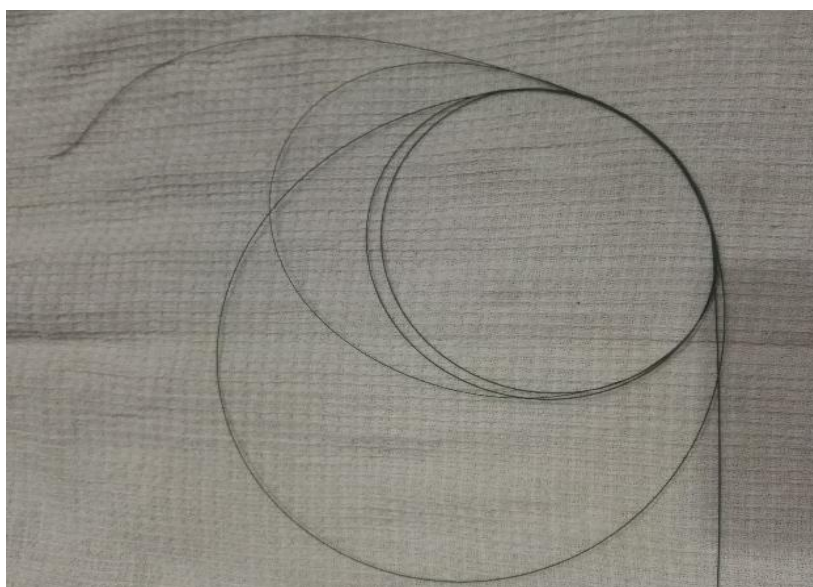


Рис. 2. Коронарный катетер

Интервенционные вмешательства проводили на ангиографическом комплексе Axiom Artis (Siemens) или Allura Xper FD-20 (Philips). Под рентген-контролем систему «проводник-катетер» позиционировали в

устье левой КА. После введения рентгенконтрастного вещества производили серию снимков в необходимых проекциях и выявляли стеноз или окклюзию в коронарных артериях (рис. 3, 4).

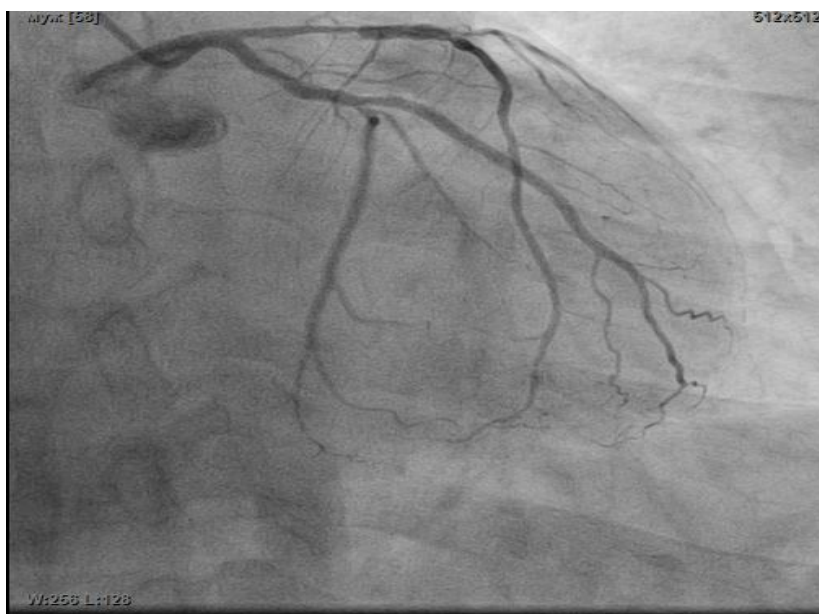


Рис. 3. Стеноз проксимальной трети передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ)

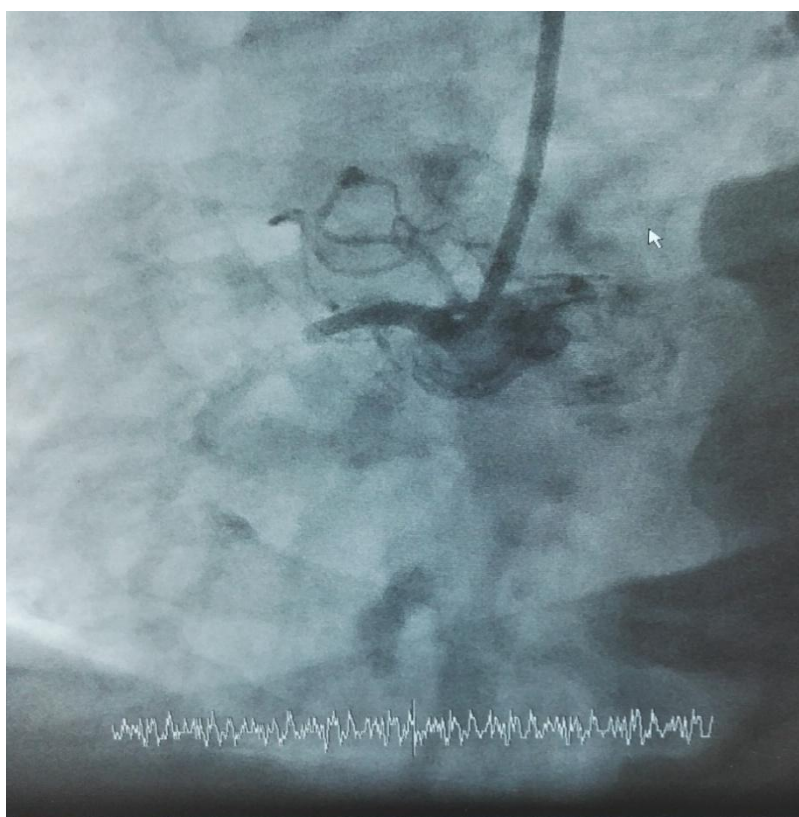


Рис. 4. Окклюзия правой КА

После замены катетера контрастировали правую КА. По завершении исследования диагностические инструменты удаляли из просвета сосуда. Далее проводниковый катетер 6 или 7 Fr позиционировали в устье ко-

ронарной артерии. Коронарный проводник 0,14 дюйма проводили за зону стеноза артерии. По проводнику в области стеноза КА позиционировали коронарный стент (рис. 5, 6).

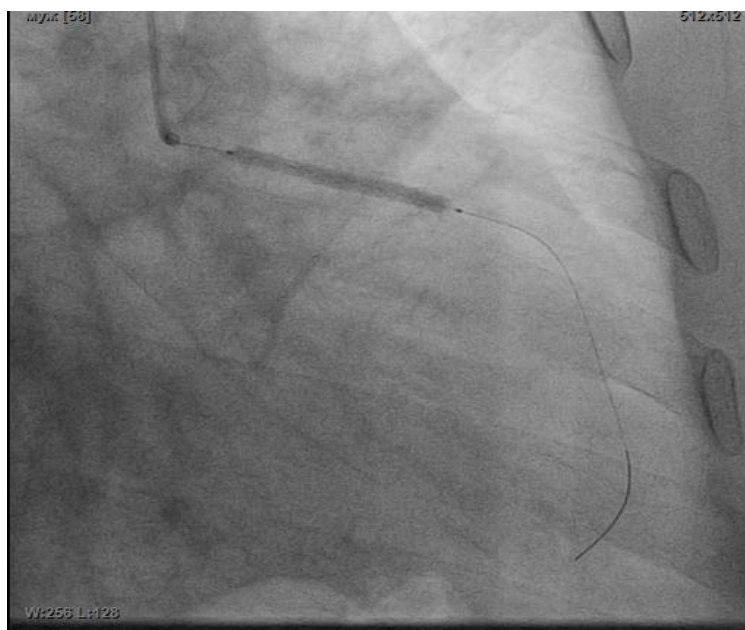


Рис. 5. Проводник проведен в дистальные отделы ПМЖВ.
Позиционирование стента в области стеноза

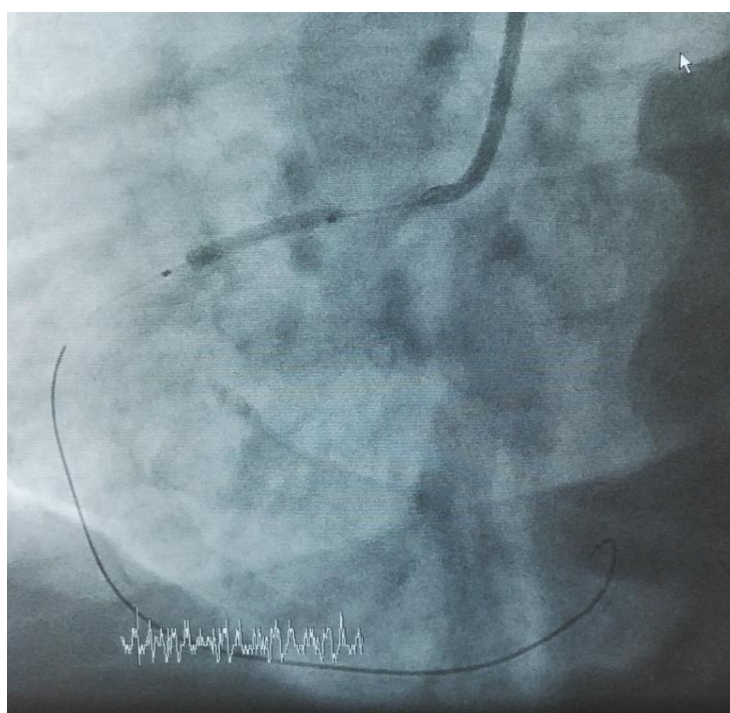


Рис. 6. Проводник проведен в дистальные отделы правой КА.
Позиционирование стента в области стеноза

Имплантацию стента проводили под давлением от 10 до 18 атм в зависимости от ригидности атеросклеротической бляшки (рис. 7, 8).



Рис. 7. Имплантированный стент в проксимальную треть ЛМЖВ

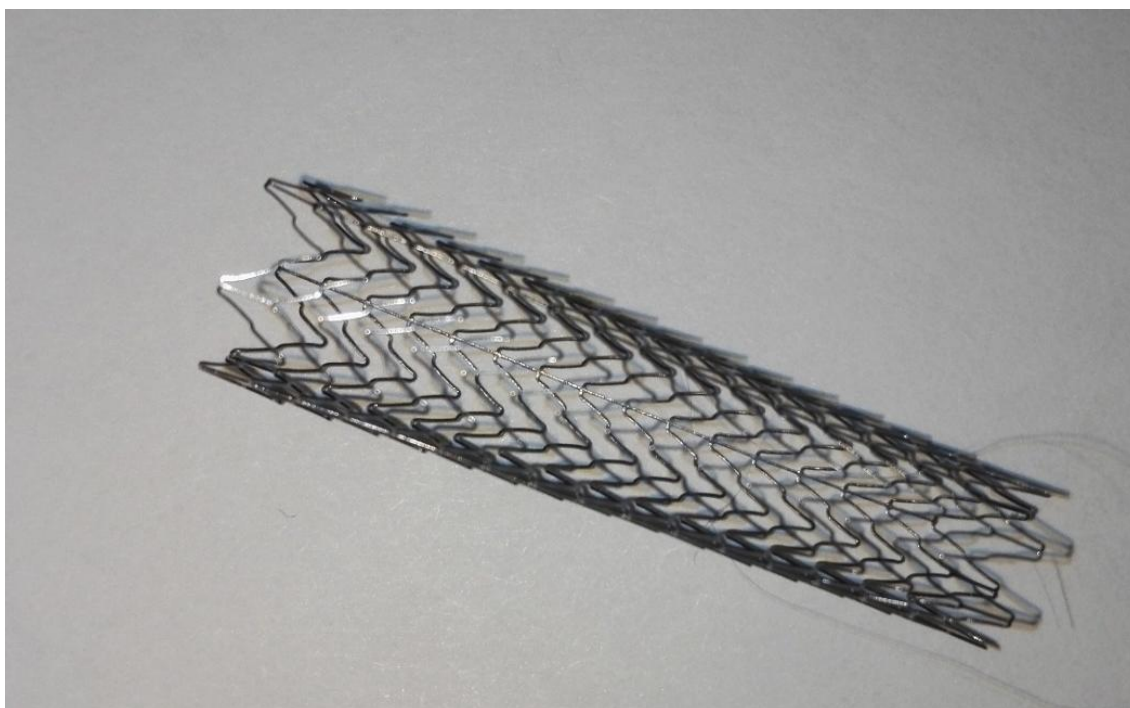


Рис. 8. Вид баллонорасширяемого стента в раскрытом виде

Если после контрольной коронарографии выявлялся остаточный стеноз, проводили постдилатацию баллонами высокого давления. Выполняли контрольную коронарографию,

которой подтверждалось полное раскрытие коронарного стента (рис. 9, 10). Проводили извлечение инструментов. Место пункции прижимали на некоторое время давящей повязкой.



Рис. 9. Контрольная коронарография: полное раскрытие коронарного стента в ПМЖВ

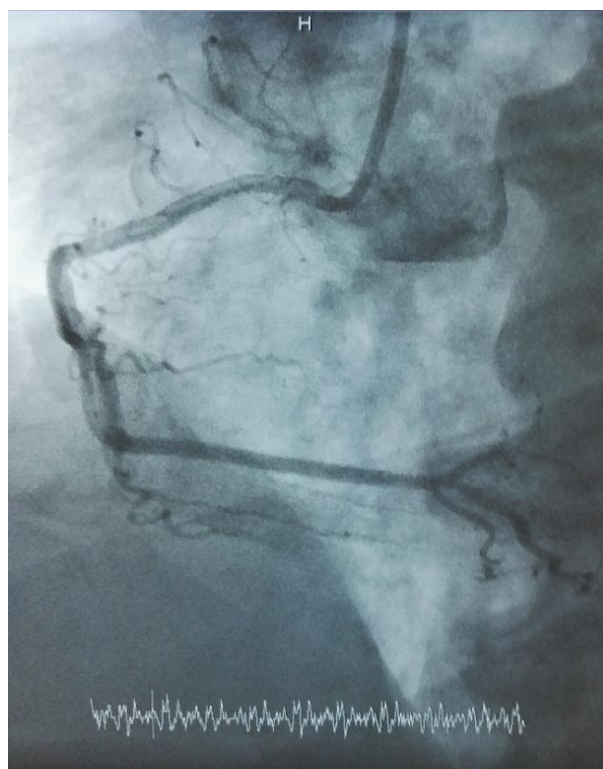


Рис. 10. Контрольная коронарография: правая КА полностью проходима, полное раскрытие коронарного стента в правой КА

В плановом порядке ЧКВ выполнено у 19 % пациентов, в экстренном – у 81 %. Имплантация стента в одну коронарную артерию

проведена 93 % больных, в две – 7 %. При контрольной коронарографии выявлен хороший ангиографический результат (рис. 11).

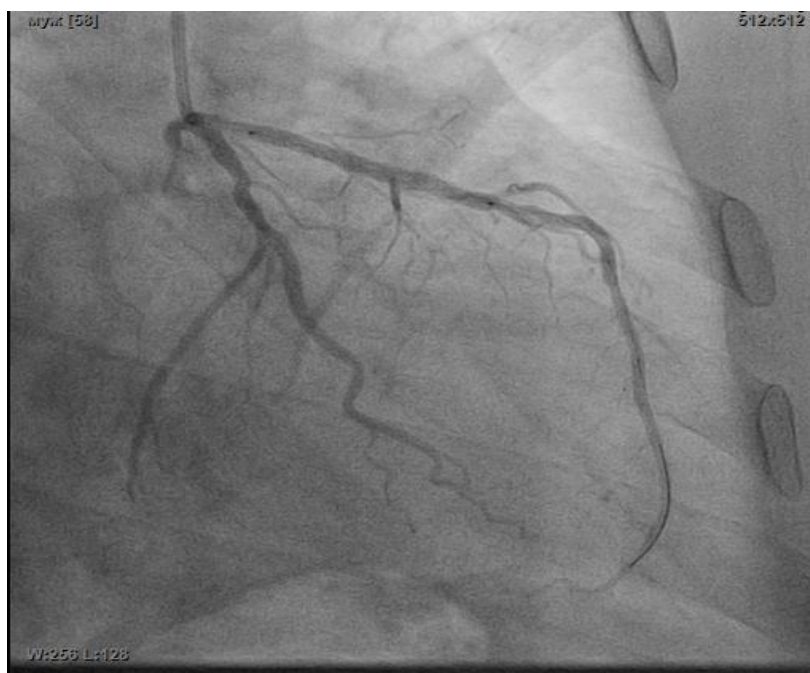


Рис. 11. Контрольная коронарография:
полное раскрытие коронарного стента в ПМЖВ

Статистическая обработка проведена с применением программы Excel. Цифровые данные обработаны методом вариационной статистики. Для оценки разницы вариационных рядов использован *t*-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение. В сроки до 24 ч после госпитализации оперированы 32 (56 %) пациента. Технический успех составил 98,0 %, ангиографический успех – 97 %. Полная реваскуляризация миокарда достигнута у 45 (79 %) пациентов, неполная – у 12 (21 %) пациентов, учитывая сочетанное поражение коронарного русла. После эффективного ЧКВ у пациентов отмечалось улучшение сократительной способности левого желудочка на госпитальном этапе с увеличением фракции выброса в среднем с $54,3 \pm 7,9$ до $58,6 \pm 6,4$ %.

Гладкий послеоперационный период наблюдался у 51 (89,5 %) больного, осложненный – у 6 (10,5 %). Частота больших кардиальных осложнений в госпитальном периоде составила 7 %. Случаев летальных исходов не было. Частота повторных процедур реваскуляризации в течение двух лет наблюдения составила 2 %.

Структура осложнений была следующая: синдром малого сердечного выброса –

у 3 (5,3 %) больных, периоперационный ИМ (с подъемом уровня тропонина I до 158 нг/дл) – у 1 (1,8 %), аневризма общей бедренной артерии в месте пункции – у 2 (3,5 %). Длительность пребывания в реанимации составила в среднем $2, \pm 0,1$ сут. Госпитальной и 30-дневной летальности не отмечено.

Осложненное течение ИБС у пациентов в нашем исследовании обусловлено их несвоевременным обращением с ОКС в кардиохирургические клиники. Количество впервые госпитализированных больных по поводу стабильной стенокардии составило 30 %, по поводу ОКС – 70 %, при этом у 5,3 % данных больных в анамнезе выявлен ИМ.

В сроки до 4 лет после стентирования коронарных артерий в группе больных со стабильной стенокардией повторно госпитализированы 5 %, в группе с ОКС – 15 %.

По данным литературы и нашего исследования, резкое увеличение частоты встречаемости ИБС у лиц молодого возраста представляет собой не только медицинскую, но и экономическую проблему для страны [5–9]. ИБС у людей молодого возраста сопровождается временной или полной инвалидизацией, что обуславливает экономические потери [5–9].

Заключение. Необходимо совершенствовать диагностику ИБС у лиц молодого возраста. ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием явля-

ются эффективным и достаточно безопасным методом лечения больных с ИБС. Применение ЧКВ на ранних стадиях ИБС улучшает ближайшие и отдаленные результаты лечения.

Литература

1. Алишбаева М.М., Виципанов С.А., Виципанов А.С., Никифорова М.А. Хирургическое лечение молодых больных с постинфарктной аневризмой сердца. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2014; 2: 41–43.
2. Бокерия Л.А., Алишбаева М.М., Виципанов С.А., Виципанов А.С., Сокольская Н.О., Амирбеков М.М., Жалилов А.К. Результаты хирургического лечения ишемической болезни сердца у больных молодого (до 45 лет) возраста. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2014; 1: 27–32.
3. Бокерия Л.А., Виципанов С.А., Коваленко О.А., Ирасханов А.К., Виципанов А.С., Бенделиани Н.Г., Зейналов Э.К. Отдаленные результаты хирургической реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца молодого возраста. Анналы хирургии. 2012; 1: 24–28.
4. Махмудов Р.М., Абдуллаев Ф.З., Мамедов В.Ш., Багиров И.М., Гейбатов И.Д., Аббасов Э.Ф., Шихиева Л.С., Кязимзаде Н.Д., Алиев Э.Ш. Госпитальные исходы хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов до 40 лет с острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2015; 1: 16–25.
5. Чарышкин А.Л., Юдин А.Н. Обезболивание и профилактика воспалительных осложнений у больных после срединной стернотомии. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2014; 6: 28–33.
6. Ahmadi S.H., Abbasi S.H., Ugurlucan M., Bina P. Positive family history as the single traditional risk factor for developing extensive very premature coronary artery disease: a case report. J. Teh. Univ. Heart Ctr. 2013; 8 (1): 54–57.
7. Charyshkin A.L., Yudin A.N. The results of treatment of patients after median sternotomy. Life Science Journal. 2014; 11 (11): 342–345.
8. Chua Su-Kiat, Hung Huei-Fong, Shyu Kou-Gi. Acute ST-elevation myocardial infarction in young patients: 15 years of experience in a single center. Clin. Cardiol. 2010; 33 (3): 140–148.
9. Colkesen A.Y., Acil T., Demircan S., Sezgin A.T., Muderrisoglu H. Coronary lesion type, location, and characteristics of acute ST elevation myocardial infarction in young adults under 35 years of age. Coronary Art. Dis. 2008; 19 (5): 345–347.
10. Hosseini S.K., Soleimani A., Salarifar M., Pourhoseini H., Nematipoor E., Abbasi S.H. Demographics and angiographic findings in patients under 35 years of age with acute ST elevation myocardial infarction. J. Teh. Univ. Heart Ctr. 2011; 6 (2): 62–67.
11. Puricel S., Lehner C., Oberhänsli M., Rutz T., Togni M., Stadelmann M. Acute coronary syndrome in patients younger than 30 years – aetiologies, baseline characteristics and long-term clinical outcome. Swiss Med.Wkly. 2013; 143: w13816.
12. Perek B., Jemielity M., Urbanowicz T., Misterski M., Dyszkiewicz W. Clinical profile of patients aged 40 and younger undergoing coronary artery bypass grafting. Pol. Mercur. Lekarski. 2005; 18 (107): 516–520.

EFFICIENCY OF PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS IN MIDDLE-AGED PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

A.L. Charyshkin, L.V. Matveeva, A.N. Yudin

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

e-mail: charyshkin@yandex.ru

*The objective of the study is to estimate the results of percutaneous coronary interventions (PCI) in patients (<40 years of age) with ischemic heart disease (IHD).
Materials and Methods. PCI with implantation of 63 stents was performed in 57 patients under 40 with IHD from 2012 to 2016. PCI was performed by transfemoral and transradial access through guide catheter 5 or 6 Fr.*

Results. Technical success was 98.0 %, and angiographic success was 97 %. Complete myocardial revascularization was achieved in 45 patients (79 %), and incomplete revascularization was observed in 12 patients (21 %), considering the combined lesions of the coronary bed. Patients demonstrated improvement in left ventricle contractility at the hospital stage, with an average increase in the ejection fraction from 54.3 ± 7.9 % to 58.6 ± 6.4 %.

A smooth postoperative period was observed in 51 patients (89.5 %), while 6 patients (10.5 %) suffered from a complicated one.

During a 4-year period after coronary artery stenting 5 % of patients from the group with stable angina were re-hospitalized; and 15 % of patients from the group with acute coronary syndrome were readmitted to hospital.

Conclusion. It is necessary to improve IHD diagnosis in young people. PCI with antiproliferative drug-coated stents is an effective and rather safe method to treat IHD patients. Using PCI at early stages of IHD improves immediate and long-term treatment outcomes.

Keywords: ischemic heart disease, percutaneous coronary interventions, stent implantation, postoperative complications.

References

1. Alshibaya M.M., Vishchipanov S.A., Vishchipanov A.S., Nikiforova M.A. Khirurgicheskoe lechenie molodykh bol'nykh s postinfarktnoy anevrizmoy serdtsa [Surgical treatment of young patients with post-infarction heart aneurysm]. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2014; 2: 41–43 (in Russian).
2. Bokeriya L.A., Alshibaya M.M., Vishchipanov S.A., Vishchipanov A.S., Sokol'skaya N.O., Amirbekov M.M., Zhalilov A.K. Rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya ishemicheskoy bolezni serdtsa u bol'nykh molodogo (do 45 let) vozrasta [Results of surgical treatment of coronary artery disease in young patients (under 45 years of age)]. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2014; 1: 27–32 (in Russian).
3. Bokeriya L.A., Vishchipanov S.A., Kovalenko O.A., Iraskhanov A.K., Vishchipanov A.S., Bendeliyani N.G., Zeynalov E.K. Otdalennye rezul'taty khirurgicheskoy revaskulyarizatsii miokarda u bol'nykh ishemicheskoy bolezniyu serdtsa molodogo vozrasta [Long-term results of surgical myocardial revascularization in young patients with ischemic heart disease]. *Annaly khirurgii*. 2012; 1: 24–28 (in Russian).
4. Makhmudov R.M., Abdullaev F.Z., Mamedov V.Sh., Bagirov I.M., Geybatov I.D., Abbasov E.F., Shikhieva L.S., Kyazimzade N.D., Aliev E.Sh. Gospi'tal'nye iskhody khirurgicheskoy revaskulyarizatsii miokarda u patsientov do 40 let s ostrym koronarnym sindromom i stabil'noy stenokardiey [Hospital outcomes of surgical revascularization of the myocardium in adults under 40 years of age with acute coronary syndrome and stable angina]. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2015; 1: 16–25 (in Russian).
5. Charyshkin A.L., Yudin A.N. Obezbolivanie i profilaktika vospalitel'nykh oslozhneniy u bol'nykh posle sredinnoy sternotomii [Anesthesia and prevention of inflammatory complications in patients after median sternotomy]. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2014; 6: 28–33 (in Russian).
6. Ahmadi S.H., Abbasi S.H., Ugurlucan M., Bina P. Positive family history as the single traditional risk factor for developing extensive very premature coronary artery disease: a case report. *J. Teh. Univ. Heart Ctr*. 2013; 8 (1): 54–57.
7. Charyshkin A.L., Yudin A.N. The results of treatment of patients after median sternotomy. *Life Science Journal*. 2014; 11 (11): 342–345.
8. Chua Su-Kiat, Hung Huei-Fong, Shyu Kou-Gi. Acute ST-elevation myocardial infarction in young patients: 15 years of experience in a single center. *Clin. Cardiol*. 2010; 33 (3): 140–148.
9. Colkesen A.Y., Acil T., Demircan S., Sezgin A.T., Muderrisoglu H. Coronary lesion type, location, and characteristics of acute ST elevation myocardial infarction in young adults under 35 years of age. *Coronary Art. Dis*. 2008; 19 (5): 345–347.
10. Hosseini S.K., Soleimani A., Salarifar M., Pourhoseini H., Nematipoor E., Abbasi S.H. Demographics and angiographic findings in patients under 35 years of age with acute ST elevation myocardial infarction. *J. Teh. Univ. Heart Ctr*. 2011; 6 (2): 62–67.
11. Puricel S., Lehner C., Oberhänsli M., Rutz T., Togni M., Stadelmann M. Acute coronary syndrome in patients younger than 30 years – aetiologies, baseline characteristics and long-term clinical outcome. *Swiss Med. Wkly*. 2013; 143: w13816.
12. Perek B., Jemielity M., Urbanowicz T., Misterski M., Dyszkiewicz W. Clinical profile of patients aged 40 and younger undergoing coronary artery bypass grafting. *Pol. Mercur. Lekarski*. 2005; 18 (107): 516–520.

УДК 616.2-002.1-022-07:616.24-002.2-007.272
DOI 10.23648/UMBJ.2017.27.7074

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ МАКРОФАГОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

И.А. Кузовлева, Я.А. Соцкая

ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»,
г. Луганск, Украина

e-mail: inna.kuzovleva@mail.ru

Цель работы – изучить и проанализировать состояние фагоцитарной активности моноцитов у больных острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Материалы и методы. Нами обследовано 43 пациента с ОРВИ в сочетании с ХОБЛ в возрасте от 23 до 59 лет.

Изучение фагоцитирующей активности макрофагов (ФАМ) осуществляли оригинальным чайничным методом. Подсчитывали следующие показатели ФАМ: фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс, индекс аттракции, индекс переваривания (ИП). Тест торможения миграции макрофагов дермы ставили на модели «кожного окна» (КО) по Rebusk с дополнительным интрадермальным введением в зону КО 0,01 % стерильного раствора фитогемагглютинина.

Результаты. У больных ОРВИ на фоне ХОБЛ достоверно установлены существенные изменения показателей ФАМ, особенно ФЧ и ИП, свидетельствующие как о значительном уменьшении возможностей моноцитов/макрофагов обследованных пациентов к фагоцитозу, так и о незавершенности фагоцитарной реакции, а в целом – о депрессии функциональной активности макрофагально-моноцитарной фагоцитирующей системы (МФС). После завершения курса общепринятой терапии установлена положительная динамика изученных показателей.

Заключение. Курс общепринятой терапии приводит к нормализации показателей ФАМ у обследованных больных, однако лечение не обеспечивает восстановление сниженных показателей активности МФС, а в клиническом плане позволяет достигнуть стойкой ремиссии хронической обструктивной болезни легких.

Ключевые слова: макрофаги, фагоцитарная активность моноцитов, хроническая обструктивная болезнь легких.

Введение. Актуальность проблемы острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) остается значимой в связи с убиквитарностью распространения, полиэтиологичностью и полиморфизмом клинических проявлений; с ОРВИ связано 30–50 % потерь рабочего времени у взрослых и 60–80 % пропусков школьных занятий у детей. Кроме того, быстрая изменчивость возбудителей, естественная восприимчивость, высокая контагиозность и развитие нестойкого иммунного ответа способствуют тому, что каждый ежегодно может заболеть ОРВИ 3–4 и более раз [1–4]. Так, в 2015 г. по статистике на

территории ЛНР было зарегистрировано 48 780 случаев ОРВИ и гриппа; в 2016 г. – 183 267 случаев, показатель заболеваемости составил 12 272,9 на 100 тыс. населения; переболело всего 12,3 % населения. В возрастной структуре заболевших дети и подростки составили 73,2 %, взрослые – 26,8 %. Заболеваемость гриппом и ОРВИ характеризовалась двумя эпидемическими волнами: в январе-феврале 2016 г. и декабре 2016 г. – январе 2017 г. Самый высокий уровень заболеваемости наблюдался в городах Луганск и Ровеньки, где показатели заболеваемости превысили средний по республике в 1,7–1,8 раза. В эпи-

демии было вовлечено 21–22 % населения указанных городов. ОРВИ различаются по виду возбудителя, началу заболевания, по ведущим клиническим симптомам, выраженности интоксикационного синдрома, тяжести температурной реакции, характеру развития осложнений [5].

По данным клинико-эпидемиологических исследований выяснено, что ОРВИ в условиях крупных промышленных регионов с нестабильной экологической ситуацией, в частности в Донбассе, зачастую сочетаются с хронической патологией бронхолегочной системы, так как известно, что респираторные вирусы также способны вызывать обструкцию дыхательных путей и усугублять уже имеющиеся нарушения бронхиальной проходимости, что в 70–80 % случаев приводит к обострению хронических заболеваний, затяжному и рецидивирующему течению инфекций [6–9]. В этом плане весьма актуально вести речь о хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Хроническая обструктивная болезнь легких – это группа часто встречающихся хронических заболеваний, характеризующихся синдромом частично обратимой обструкции и ремодуляции бронхов, вызывающих персистирующее гиперэргическое воспаление, ранним признаком которого является рецидивирующий бронхит, и в дальнейшем приводящих к потере эластичности легочной ткани [10–13].

Установлено, что поражение респираторного тракта приводит к постепенному накоплению гуморальных антител, уровень которых склонен к быстрому снижению, что приводит к повторному инфицированию и в дальнейшем к образованию вторичной иммунной недостаточности [14–17]. При ОРВИ в сочетании с ХОБЛ наблюдаются как качественные, так и функциональные нарушения иммунобиологического гомеостаза, способствующие прогрессированию сочетанной патологии. Следует подчеркнуть, что у больных с хроническими заболеваниями легких наблюдается значительное нарушение местного иммунитета, ослабление функции альвеолярных макрофагов, увеличение количества нейтрофилов в бронхоальвеолярном секрете, а также имеют место системные иммунные ре-

акции, отражающие иммунологический дисбаланс в целом. Поэтому мы посчитали актуальным изучить состояние макрофагального звена иммунитета при острых респираторных вирусных инфекциях на фоне хронической обструктивной болезни легких с целью перспективы коррекции иммунологических нарушений [18].

Цель исследования. Провести анализ показателей макрофагально-моноцитарной фагоцитирующей системы (МФС) исходя из фагоцитарной активности моноцитов (ФАМ) у больных острыми респираторными вирусными инфекциями на фоне хронической обструктивной болезни легких в динамике общепринятого лечения.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 43 пациента с ОРВИ в сочетании с ХОБЛ в возрасте от 23 до 59 лет, из них 18 пациентов женского (42,5 %) и 25 пациентов (57,5 %) мужского пола. Все больные, находившиеся под наблюдением, постоянно проживали в большом промышленном регионе Донбасса при наличии экологически вредных факторов окружающей среды.

Диагноз устанавливался экспертным путем с учетом жалоб, данных анамнеза, клинической картины болезни, результатов комплексного лабораторного и инструментальных исследований, характеризующих состояние дыхательной системы (согласно приказам МЗ Украины № 499 (2014 г.) и № 128 (2007 г.)), и унифицированного биохимического обследования больных. Всем пациентам был проведен анализ смывов из носоглотки молекулярно-генетическим методом (ПЦР) для определения нозологии.

Больные, находившиеся под наблюдением, получали общепринятое лечение в соответствии со Стандартизованными протоколами диагностики и лечения болезней органов дыхания, включающее противовоспалительные нестероидные препараты, муколитики, бронхолитики, антигистаминные препараты, средства симптоматической терапии.

Для реализации цели исследования наряду с общепринятыми в практике пульмонологии и инфекциониста клинико-лабораторными обследованиями у всех больных было проведено дополнительное иммунологическое ис-

следование, направленное на анализ показателей системы фагоцитирующих макрофагов в динамике: до начала лечения и после его завершения (т.е. через 4–5 нед. с момента предыдущего исследования).

Изучение ФАМ осуществляли оригинальным чашечным методом; при этом в качестве тест-объекта использовали живую суточную культуру *Staph. aureus*, штамм 505, который был получен из Института Пастера (Санкт-Петербург). Подсчитывали следующие показатели ФАМ: фагоцитарное число (ФЧ) – количество поглощенных бактериальных клеток на 1 моноцит; фагоцитарный индекс (ФИ) – процент моноцитов, которые принимают участие в фагоцитарной реакции; индекс аттракции (ИА) – число микробных клеток, фиксированных на 100 моноцитах; индекс переваривания (ИП) – процент переваренных микробных клеток от их общего числа, поглощенных 100 моноцитами [19]. Тест торможения миграции макрофагов (ТТММ) дермы ставили на модели «кожного окна» (КО) по Rebutck с дополнительным интрадермальным введением в зону КО 0,01 % стерильного раствора фитогемагглютинаина (ФГА). При этом на поверхности КО фиксировали предметное стекло, которое через 24 ч снимали, подсушивали, фиксировали мазок-отпечаток метанолом или смесью Никифорова, окрашивали по методу Май-Грюнвальда и затем подсчитывали количество А-клеток (макрофагов), которые мигрировали в зону КО, в сопоставлении с аналогичным показателем, но без введения ФГА [20]. Подсчитывали показатель торможения миграции макрофагов в процентах (отмечали наличие парадоксальной стимуляции миграции макрофагов, которая определялась у части больных с наличием нарушений цитокиновой регуляции макрофагального звена иммунитета).

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программы STATISTICA 10. Достоверность различий в группах определяли по t-критерию Стьюдента, критерию Фишера; для анализа таблиц совместимости признаков использовали критерий Пирсона [21].

Результаты и обсуждение. Проведение клинических наблюдений позволило устано-

вить, что у 97 % больных ОРВИ на фоне ХОБЛ имели место жалобы на слабость, недомогание, снижение работоспособности; у 70 % больных температура тела повышалась до субфебрильной, у 15 % обследуемых температура тела повышалась до фебрильных цифр, что сопровождалось ознобом. Головная боль беспокоила 68 % больных, больше 80 % пациентов отмечали ломоту во всем теле, снижение аппетита, у 44 % наблюдалась миалгия. Почти треть больных жаловалась на плохой сон, не обеспечивающий полноценный отдых. Больше чем у половины отмечалась заложенность носа, умеренные или обильные слизистые выделения, у 91 % пациентов – першение в горле, у 23 % – боль в горле. Практически у всех обследованных отмечался сухой приступообразный кашель. ХОБЛ у пациентов на момент обследования была в стадии нестойкой ремиссии, что проявлялось периодическим сухим кашлем (95 %), одышкой как при физической нагрузке (42 %), так и в покое (16 %), затруднением дыхания в ночное время (45 %).

При объективном осмотре у 92 % больных слизистая оболочка ротоглотки была гиперемирована, инъецирована, отечна. У 78 % больных наблюдалась вирусная зернистость задней стенки глотки; увеличение периферических лимфатических узлов отмечено в 28 % случаев. У 85 % больных наблюдалось аускультативно-жесткое дыхание (85 %), сухие хрипы в нижнелатеральных отделах легких (47 %).

Анализ лабораторных данных позволил установить, что в острую фазу болезни в крови наблюдалось изменение уровня лейкоцитов: умеренный лейкоцитоз (57 %), лейкопения (43 %); увеличение скорости оседания эритроцитов более 20 мм/ч (57 %); моноцитоз отмечался у 13 (30,2 %) больных, моноцитопения – у 9 (20,9 %) пациентов, лимфопения – у 19 (44,3 %) чел., нейтрофилез – у 14 (42 %) больных.

По данным результатов рентгенологического исследования органов грудной клетки у большинства обследованных пациентов было выявлено повышение прозрачности легочных полей, усиление и деформация легочного рисунка с линейным пневмофиброзом преиму-

шественно в медиальных зонах, уплощение купола диафрагмы, тяжесть корней легких, рассеянные тени бронхов с утолщенными стенками, увеличение передне-заднего размера грудной клетки, в боковой проекции – значительное увеличение ретростерального пространства.

Проведение специального иммунологического исследования до начала лечения позволило установить четко выраженное снижение всех изученных показателей, свидетельствующее о депрессии функциональных возможностей МФС (табл. 1).

Таблица 1

Показатели ФАМ в крови больных ОРВИ на фоне ХОБЛ до начала общепринятой терапии ($M \pm m$)

Показатели ФАМ	Норма	Значения показателей у больных	p
ФИ, %	26,5±1,8	16,9±0,8	<0,05
ФЧ	4,00±0,05	2,43±0,15	<0,05
ИА, %	14,8±0,2	10,43±0,13	<0,05
ИП, %	25,0±1,2	12,4±0,3	<0,01
ТТММ дермы, %	30,0±1,7	10,6±1,5	<0,01

Примечание. Здесь и далее p – достоверность различий показателей больных относительно нормы.

Данные, приведенные в таблице, свидетельствуют о существенном угнетении всех изученных показателей системы фагоцитирующих макрофагов. Так, ФИ был снижен в среднем в 1,56 раза относительно нормы и составил 16,9±0,8 %; ФЧ в этот период исследования был снижен до 2,43±0,15, что в среднем было в 1,64 раза ниже нормы; показатель ИА был в среднем в 1,41 раза ниже нормы, т.е. понижался до 12,4±0,3 %; показатель ИП понижался до 12,4±0,3 %, что было в среднем в 2 раза ниже соответствующего показателя нормы ($p < 0,01$). ТТММ дермы составил 10,6±1,5 %, т.е. был ниже нормы в 2,8 раза.

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что до начала проведения лечения имеют место существенные изменения показателей ФАМ, свидетельствующие как о значительном уменьшении возможностей моноцитов/макрофагов обследованных пациентов к фагоцитозу, так и о незавершенности фагоцитарной реакции, а в целом – о депрессии функциональной активности МФС.

Повторное исследование ФАМ позволило установить, что после завершения общепринятого лечения у больных ОРВИ на фоне

ХОБЛ в целом показатели функциональной активности МФС оставались достоверно ниже нормы, но отмечена их некоторая оптимизация. Так, ФИ повысился по сравнению с исходным в 1,27 раза и составил в основной группе 21,5±0,9 %, что было в 1,23 раза меньше соответствующего показателя нормы; ФЧ у этих больных повысилось относительно исходного его значения в 1,2 раза, что было в 0,75 раза меньше нормы ($p < 0,05$). ИА повысился до 12,40±0,15 % – меньше нормы в среднем в 1,19 раза ($p < 0,05$). ИП составлял 19,5±0,4 % и был ниже нормы в 1,3 раза ($p < 0,05$). ТТММ составил 19,2±1,6 %, что ниже нормы в 1,8 раза (табл. 2).

В клиническом плане в ходе лечения у больных ОРВИ в сочетании с ХОБЛ отмечались более ранние сроки ликвидации клинической симптоматики основного заболевания, повышались показатели работоспособности; в большинстве случаев достигалась более стойкая ремиссия обострения хронического патологического процесса в легких. Следовательно, проведение общепринятой терапии у больных ОРВИ на фоне ХОБЛ имеет определенное положительное влияние на изученные клинические и иммунологические показате-

ли, в частности на функциональную активность системы макрофагов, но не обеспечивает их полную нормализацию, о чем свидетельствует динамика тестов ФАМ. Поэтому в

дальнейшем мы считаем перспективным изучение нарушений иммунобиологического гомеостаза у больных ОРВИ на фоне ХОБЛ с целью их коррекции.

Таблица 2

**Показатели ФАМ в крови больных ОРВИ на фоне ХОБЛ
после завершения общепринятой терапии ($M \pm m$)**

Показатели ФАМ	Норма	Значения показателей после лечения	p
ФИ, %	26,5±1,8	21,5±0,9	<0,05
ФЧ	4,00±0,05	3,00±0,15	<0,05
ИА, %	14,8±0,2	12,40±0,15	<0,05
ИП, %	25,0±1,2	19,5±0,4	<0,01
ТТММ %	30,0±1,7	19,2±1,5	<0,01

В клиническом плане в ходе лечения у больных ОРВИ в сочетании с ХОБЛ отмечались более ранние сроки ликвидации клинической симптоматики основного заболевания, повышались показатели работоспособности; в большинстве случаев достигалась более стойкая ремиссия обострения хронического патологического процесса в легких. Следовательно, проведение общепринятой терапии у больных ОРВИ на фоне ХОБЛ имеет определенное положительное влияние на изученные клинические и иммунологические показатели, в частности на функциональную активность системы макрофагов, но не обеспечивает их полную нормализацию, о чем свидетельствует динамика тестов ФАМ. Поэтому в дальнейшем мы считаем перспективным изучение нарушений иммунобиологического гомеостаза у больных ОРВИ на фоне ХОБЛ с целью их коррекции.

Выводы:

1. У больных ОРВИ на фоне ХОБЛ клиническая картина характеризовалась наличием симптомов интоксикации, катаральных проявлений, лихорадкой, симптомами обструкции дыхательных путей.

2. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки у большинства пациентов выявлялось усиление и деформация легочного рисунка с линейным пневмофиброзом преимущественно в медиальных участках на фоне диффузного пневматоза, усиление и тяжесть корней легких, уплощение купола диафрагмы.

3. Проведение иммунологического исследования позволило выявить существенное ослабление функциональной активности макрофагов/моноцитов, отражающее незавершенность фагоцитоза у больных с данной коморбидной патологией, что характеризовалось существенным снижением всех изученных показателей.

4. Курс общепринятой терапии приводит к нормализации показателей ФАМ у обследованных больных, однако лечение не обеспечивает восстановление сниженных показателей активности МФС, а в клиническом плане позволяет достигнуть стойкой ремиссии хронической обструктивной болезни легких.

5. В дальнейшем планируется исследовать состояние показателей клеточного иммунитета у больных ОРВИ на фоне ХОБЛ.

Литература

1. Купченко А.Н., Понежева Ж.Б. Современные принципы диагностики и лечения ОРВИ. Архивъ внутренней медицины. 2016; 1 (27): 6–12.
2. Еришов Ф.И., Шульдяков А.А., Романцов М.Г., Рамазанова К.Х., Шульдякова О.Г. Совершенствование профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций. Саратовский научно-медицинский журнал. 2013; 9 (3): 492–495.
3. Сергеева И.В., Камзалакова Н.И., Тихонова Е.П., Булыгин Г.В. Патогенез острых вирусных инфекций и гриппа. Практическая медицина. 2012; 6 (61): 47–50.
4. Лыткина И.Н., Малышев Н.А. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения. Лечащий врач. 2010; 10: 65–69.
5. Львов Н.И. Острые респираторные заболевания: руководство по инфекционным болезням: в 2 кн. СПб.: Фолиант; 2011. 2 (III). 122.
6. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Леценко И.В., Мещерякова Н.Н. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Российское респираторное общество. Пульмонология. 2014; 3: 15–54.
7. Княженская Н.П., Баранова И.А., Фабрика М.П., Белевский А.С. Новые возможности лечения и профилактики ОРВИ у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2012; 3 (46): 37–40.
8. Белевский А.С., ред. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.): пер. с англ. М.: Российское респираторное общество; 2014. 92.
9. Терешин В.А., Пересадин Н.А., Соцкая Я.А., Круглова О.В., Дьяченко Т.В. Эффективность лечения пациентов с частыми ОРВИ на фоне хронических болезней ЛОР-органов. Практическая медицина. 2013; 5 (74): 166–169.
10. Дьяченко Т.В., Пересадин Н.А. Эффективность применения антигомотоксичных препаратов у больных с хронической патологией бронхолегочной патологии и лор-органов. Украинський медичний альманах. 2010; 13 (3): 75–79.
11. Пересадин Н.А., Дьяченко Т.В. Реабилитология. Стратегия и тактика эффективного восстановления здоровья. Луганск: Знання; 2004. 480 с.
12. Ватутин Н.Т., Смирнова А.С., Тарадин Г.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких: определение, эпидемиология, патофизиология, клиника и лечение. Архивъ внутренней медицины. 2015; 6 (26): 3–13.
13. Demedts I.K., Brusselle G.G., Vermaelenetal K.Y. Identification and characterization of human pulmonary dendritic cells. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2005; 32: 177–184.
14. Keynan Y., Card C.M., McLaren P.J. The role of regulatory T-cells in chronic and acute viral infections. Clin. Infect. Dis. 2008; 46 (7): 1046–1052.
15. Соминина А.А., Банников А.И., Зарубаев В.В., Писарева М.М. Лабораторная диагностика острых респираторных и других вирусных инфекций. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия. СПб.; 2003: 70–91.
16. Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Перемены как повод для обсуждения. Вестник современной клинической медицины. 2015; 8 (1): 62–69.
17. Юренев Г.Л., Юренева-Тхоржевская Т.В. Бронхообструктивный синдром при острых респираторных вирусных инфекциях: причины и последствия. Практическая пульмонология. 2014; 1: 22–29.
18. Ерохина В.В., Романова Л.К., ред. Клеточная биология легких в норме и при патологии: руководство для врачей. М.; 2000. 496.
19. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Гаврилова Л.А. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови. Лабораторное дело. 1989; 8: 121–122.
20. Векслер Х.М., Кейш Я.Д. Принципы современных подходов к изучению функционального состояния макрофагов в клинической практике. Рига: Зинатне; 1989: 11–18.
21. Козлов А.П., Попов Н.Н. Медицинская статистика: учебное пособие. Харьков: ХНУ; 2006. 88.

PHAGOCYTIC ACTIVITY OF MACROPHAGES IN PATIENS WITH ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS ASSOCIATED WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

I.A. Kuzovleva, Ya.A. Sotskaya

Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Ukraine

e-mail: inna.kuzovleva@mail.ru

The aim of the work is to study and analyze the state of phagocytic activity of monocytes in patients with acute respiratory viral infections (ARVI) associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Materials and Methods. We examined 43 patients aged 23–59 with ARVI associated with COPD. The phagocytic activity of macrophages (PAM) was studied by an original cup method. We conducted the following PAM indices: phagocytic number (PN), phagocytic index (PI), attraction index (AI), digestion index (DI). Macrophage Migration Inhibition Test (MMIT) of the dermis was conducted using Rebuck skin window (SW) technique with additional intradermal injection of 0.01 % sterile phytohemagglutinin (PHA) into the SW zone.

Results. In patients with ARVI associated with COPD significant changes in PAM, especially in PN and DI were observed. These changes indicate both a significant decrease of phagocytic activity of monocytes/macrophages and unfinished phagocytic reaction. In general, these changes indicate depression of functional activity of mononuclear phagocyte system (MPS). Upon standard treatment the positive dynamics in analyzed indicators was observed.

Conclusion. Standard treatment contributes to normalization of PAM indices in patients. However, such treatment does not increase the reduced rates of MPS activity, and leads to a stable remission of chronic obstructive pulmonary disease.

Keywords: macrophages, phagocytic activity of monocytes, chronic obstructive pulmonary disease.

References

1. Kupchenko A.N., Ponezheva Zh.B. Sovremennyye printsipy diagnostiki i lecheniya ORVI [Modern principles of ARVI diagnosis and treatment]. *Arkhiv" vnutrenney meditsiny*. 2016; 1 (27): 6–12 (in Russian).
2. Ershov F.I., Shul'dyakov A.A., Romantsov M.G., Ramazanova K.Kh., Shul'dyakova O.G. Sovershenstvovanie profilaktiki i lecheniya ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy [Progress in prevention and treatment of acute respiratory viral infections]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2013; 9 (3): 492–495 (in Russian).
3. Sergeeva I.V., Kamzalakova N.I., Tikhonova E.P., Bulygin G.V. Patogenez ostrykh virusnykh infektsiy i grippa [Pathogenesis of acute viral infections and influenza]. *Prakticheskaya meditsina*. 2012; 6 (61): 47–50 (in Russian).
4. Lytkina I.N., Malyshev N.A. Profilaktika i lechenie grippa i ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy sredi epidemiologicheskimi znachimymi gruppami naseleniya [Prevention and treatment of influenza and acute respiratory viral infections among epidemiologically relevant groups]. *Lechashchiy vrach*. 2010; 10: 65–69 (in Russian).
5. L'vov N.I. *Ostrye respiratornye zabolevaniya* [Acute respiratory infections]: rukovodstvo po infektsionnym boleznyam: 2 parts. St. Petersburg: Foliant; 2011. 2 (III). 122 (in Russian).
6. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Meshcheryakova N.N. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Federal guidelines for diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo. *Pul'monologiya*. 2014; 3: 15–54 (in Russian).
7. Knyazhenskaya N.P., Baranova I.A., Fabrika M.P., Belevskiy A.S. Novye vozmozhnosti lecheniya i profilaktiki ORVI u patsientov s khronicheskimi obstruktivnymi zabolevaniyami legkikh [New possibilities of treatment and prevention of ARVI in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2012; 3 (46): 37–40 (in Russian).

8. Belevskiy A.S. *Global'naya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh (peresmotr 2011 g.): per. s angl.* [Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Revised 2011): trans. from English]. Moscow: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2014. 92 (in Russian).
9. Tereshin V.A., Peresadin N.A., Sotskaya Ya.A., Kruglova O.V., D'yachenko T.V. Effektivnost' lecheniya patsientov s chastymi ORVI na fone khronicheskikh bolezney LOR-organov [Efficacy of treating patients with ARVI associated with chronic diseases of upper respiratory tract]. *Prakticheskaya meditsina*. 2013; 5 (74): 166–169 (in Russian).
10. D'yachenko T.V., Peresadin N.A. Effektivnost' primeneniya antigomotoksichnykh preparatov u bol'nykh s khronicheskoy patologiei bronkhologichnoy patologii i lor-organov [Efficacy of antihomotoxic drugs in patients with chronic bronchopulmonary pathology and chronic diseases of upper respiratory tract]. *Ukrains'kiy medichniy al'manakh*. 2010; 13 (3): 75–79 (in Russian).
11. Peresadin N.A., D'yachenko T.V. Reabilitologiya. *Strategiya i taktika effektivnogo vosstanovleniya zdorov'ya* [Recreation therapy. Strategy and tactics of effective health recovery]. Lugansk: Znanie; 2004. 480 (in Russian).
12. Vatutin N.T., Smirnova A.S., Taradin G.G. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh: opredelenie, epidemiologiya, patofiziologiya, klinika i lechenie [Chronic obstructive pulmonary disease: definition, epidemiology, pathophysiology, characteristics and treatment]. *Arkhiv" vnutrenney meditsiny*. 2015; 6 (26): 3–13 (in Russian).
13. Demedts I.K., Brusselle G.G., Vermaelen K.Y. Identification and characterization of human pulmonary dendritic cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2005; 32: 177–184.
14. Keynan Y., Card C.M., McLaren P.J. The role of regulatory T-cells in chronic and acute viral infections. *Clin. Infect. Dis*. 2008; 46 (7): 1046–1052.
15. Sominina A.A., Bannikov A.I., Zarubaev V.V., Pisareva M.M. *Laboratornaya diagnostika ostrykh respiratornykh i drugikh virusnykh infektsiy. Gripp i drugie respiratornye virusnye infektsii: epidemiologiya, profilaktika, diagnostika i terapiya* [Laboratory diagnosis of acute respiratory and other viral infections. Influenza and other respiratory viral infections: epidemiology, prevention, diagnosis and therapy]. St. Petersburg; 2003: 70–91 (in Russian).
16. Vizel' A.A., Vizel' I.Yu., Amirov N.B. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh (KhOBL). Peremeny kak povod dlya obsuzhdeniya [Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Change as an opportunity for discussion]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2015; 8 (1): 62–69 (in Russian).
17. Yurenev G.L., Yureneva-Tkhorzhevskaya T.V. Bronkhoobstruktivnyy sindrom pri ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiyakh: prichiny i posledstviya [Bronchial obstruction in acute respiratory viral infections: causes and consequences]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014; 1: 22–29 (in Russian).
18. Erokhina V.V., Romanova L.K. *Kletochnaya biologiya legkikh v norme i pri patologii: rukovodstvo dlya vrachey* [Cellular lungs biology: Physician's manual]. Moscow; 2000. 496 (in Russian).
19. Frolov V.M., Peresadin N.A., Gavrilova L.A. Opredelenie fagotsitarnoy aktivnosti monotsitov perifericheskoy krovi [Phagocytic activity of peripheral blood monocytes]. *Laboratornoe delo*. 1989; 8: 121–122 (in Russian).
20. Veksler Kh.M., Keysh Ya.D. *Printsipy sovremennykh podkhodov k izucheniyu funktsional'nogo sostoyaniya makrofagov v klinicheskoy praktike* [Modern approaches to functional state of macrophages in clinical practice]. Riga: Zinatne; 1989: 11–18 (in Russian).
21. Kozlov A.P., Popov N.N. *Meditsinskaya statistika: uchebnoe posobie* [Medical statistics: textbook]. Khar'kov: KhNU; 2006. 88 (in Russian).

УДК 616.34-007.43-089.85
DOI 10.23648/UMBJ.2017.27.7075

ГЕРНИОПЛАСТИКА В ДНЕВНОМ СТАЦИОНАРЕ ПОЛИКЛИНИКИ

И.И. Прохоров¹, В.С. Морозов², А.В. Смолькина²

¹ГУЗ «Городская поликлиника № 4», г. Ульяновск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

e-mail: asu_pol4@mail.ru

Цель. Изучение уровня и структуры заболеваемости грыжами населения района обслуживания ГУЗ «Городская поликлиника № 4» за 2001–2015 гг. Анализ проведенных в дневном хирургическом стационаре поликлиники грыжесечений в целях улучшения результатов лечения грыж.

Материалы и методы. Изучались статистические отчёты ГУЗ «Городская поликлиника № 4» г. Ульяновска, а также протоколы операций хирургического дневного стационара за 2001–2015 гг. Проводилось обследование пациентов после герниопластики в отдалённом послеоперационном периоде.

Результаты. В период 2001–2015 гг. заболеваемость грыжами составляла 9,2, болезненность – 52,9 на 10 000 населения. В дневном стационаре поликлиники выполнено 400 грыжесечений у 387 пациентов. Заболеваемость грыжами у мужчин была в 4 раза выше, чем у женщин, паховыми грыжами – в 7 раз выше. Паховые грыжи составляли 68,5 % от общего количества грыж.

С 2010 г. для пластики паховых, пупочных грыж и грыж белой линии живота применялись жёсткие полипропиленовые сетки Optomesh. Удобными в работе являются сетки Optomesh Thin Light MA-271-OPMT-019 (для мужчин) и MA-271-OPMT-020 (для женщин) размером 45×100 мм, имеющие необходимую форму и размеры для пластики пахового канала.

При пластике задней стенки пахового канала по Трабукко и Бассини рецидивы грыж не выявлены. Выводы. Для успешного лечения паховых грыж, снижения риска рецидивов необходима коррекция глубокого пахового кольца и поперечной фасции как дополнение к основному методу герниопластики. Атензионная бесшовная комбинированная герниопластика с применением жёсткой полипропиленовой сетки – метод выбора при лечении паховых грыж, множественных грыж белой линии живота, пупочной грыжи в сочетании с грыжей белой линии живота. Для паховой герниопластики эффективны жёсткие анатомически скорректированные сетки Optomesh Thin Light MA-271-OPMT-019 (для мужчин) и MA-271-OPMT-020 (для женщин) размером 45×100 мм. Амбулаторная хирургия сводит до минимума риск госпитальной инфекции, экономически обоснована, удовлетворяет запросы пациентов.

Ключевые слова: грыжа, грыжесечение, герниопластика эндопротезами, метод Трабукко.

Введение. Актуальность темы исследования обусловлена высокой заболеваемостью грыжами и их осложнениями [1–5]. В современной хирургии количество оперативных вмешательств на органах брюшной полости увеличивается, вместе с тем растёт и число больных грыжами [6–9].

Под воздействием экономических и социальных факторов в Европе и России развивается амбулаторная герниология, что позволяет помочь большему числу больных [10, 11]. При выборе метода и места лечения учитываются анатомические особенности, произведенные грыжей изменения, общее со-

стояние пациента и ряд социальных факторов. Оперативное вмешательство также носит индивидуальный характер и зависит в первую очередь от особенностей хирургической анатомии [12, 13].

Паховая грыжа является одним из самых распространённых хирургических заболеваний [14, 15]. Предрасполагающими факторами к возникновению косых паховых грыж являются расширение глубокого пахового кольца, ослабление передней стенки пахового канала, большой паховый промежуток; прямых паховых грыж – высокий паховый промежуток, ослабление поперечной фасции,

апоневроза наружной косой мышцы живота и увеличение поверхностного пахового кольца [16, 17]. При проведении радикальной операции большое внимание должно быть уделено тщательной ревизии задней стенки пахового канала с целью последующего её анатомически и биомеханически обоснованного укрепления [15, 16]. Основными принципами хирургического лечения паховых грыж являются полное вскрытие пахового канала, высокое удаление грыжевого мешка, восстановление глубокого отверстия пахового канала до нормальных размеров, восстановление поперечной фасции, низведение после этого боковых мышц живота за их сухожильную часть и влагалища прямой мышцы с применением ослабляющего разреза на нём в случае натяжения в швах, использование связки Купера, сшивание фасций и апоневрозов, образование дубликатуры апоневроза наружной косой мышцы, аллопластика и аутопластика [16, 18]. В XXI в. широкое распространение получила атензионная герниопластика. Хирург обязан владеть различными видами эффективных операций и уметь грамотно выбрать оптимальный в каждом конкретном случае способ пластики грыж любой локализации [10, 18]. Таким образом, исследование возможностей амбулаторного хирургического лечения грыж остается актуальным и открытым вопросом.

Цель исследования. Изучение уровня и структуры заболеваемости грыжами населения района обслуживания ГУЗ «Городская поликлиника № 4» г. Ульяновска за 2001–2015 гг. Анализ проведенных в дневном хирургическом стационаре поликлиники гры-

жесечений в целях улучшения результатов лечения грыж.

Материалы и методы. Изучались статистические отчёты ГУЗ «Городская поликлиника № 4» г. Ульяновска, а также протоколы операций хирургического дневного стационара за 2001–2015 гг. Проводилось обследование пациентов после герниопластики в отдалённом послеоперационном периоде.

Результаты и обсуждение. Анализ обращений пациентов позволил установить, что в период 2001–2015 гг. заболеваемость грыжами составляла 9,2, болезненность – 52,9 на 10 000 населения района обслуживания ГУЗ «Городская поликлиника № 4» г. Ульяновска. В дневном стационаре было выполнено 400 грыжесечений у 387 пациентов. При этом наибольшее количество грыжесечений (68,5 %) проведено по поводу паховых грыж (табл. 1).

Аналогичная ситуация, по данным основоположника герниопластики А.П. Крымова (1929 г.), наблюдалась в начале XX в. [16]: в структуре заболеваемости грыжами лидирующие позиции также занимали паховые грыжи (рис. 1). Однако в настоящее время реже по сравнению с 1929 г. встречаются бедренные грыжи и чаще – пупочные и грыжи белой линии живота. Данных за 1929 г. по послеоперационным и рецидивным грыжам нет (сегодня – 4 %).

По нашим данным, пик заболеваемости приходится на возраст от 50 до 60 лет как у мужчин, так и у женщин (рис. 2). В начале XX в. грыжи чаще встречались в более молодом возрасте – 30–40 лет [16]. Таким образом, лечение паховых грыж остается актуальным до настоящего времени.

Таблица 1

Структура заболеваемости грыжами в 2001–2015 гг., n (%)

	Паховые	Пупочные	Бедренные	Белой линии живота	Поясничные	Рецидивные и послеоперационные	Всего
Мужчины	241 (76,0)	56 (17,7)	1 (0,3)	8 (2,5)	-	11 (3,5)	317 (100)
Женщины	33 (39,8)	30 (36,1)	4 (4,8)	10 (12,1)	1 (1,2)	5 (6,0)	83 (100)
Всего	274 (68,5)	86 (21,5)	5 (1,2)	18 (4,5)	1 (0,3)	16 (4,0)	400 (100)

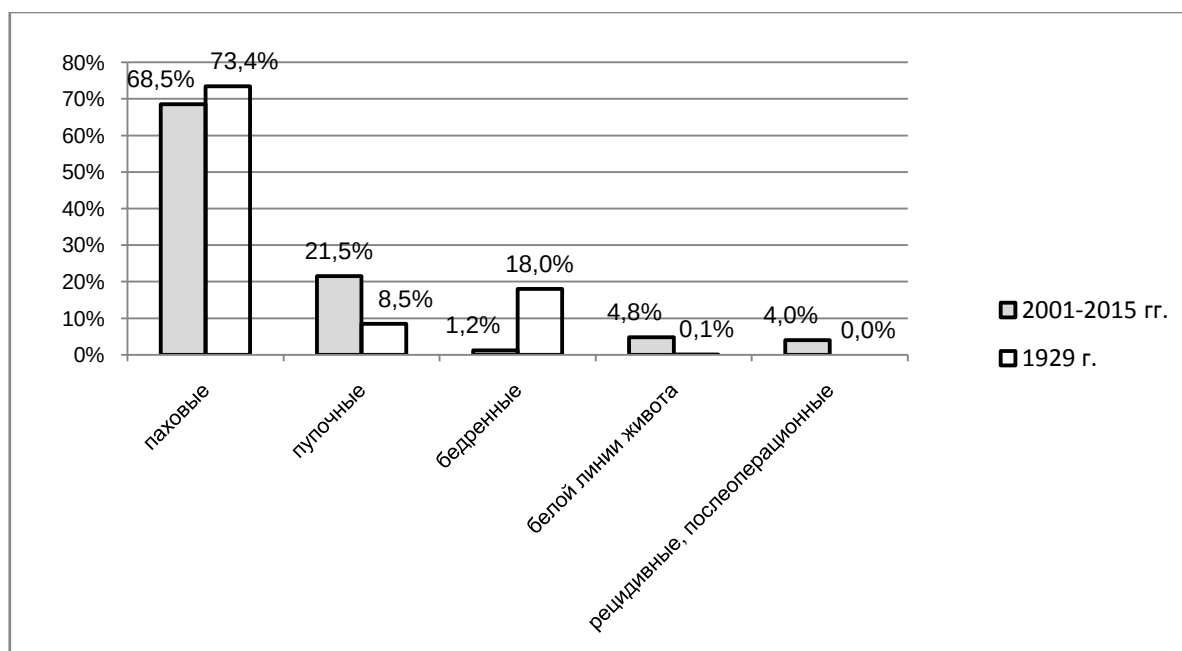


Рис. 1. Сравнительная характеристика распределения грыж по виду в 1929 и 2001–2015 гг. [16]

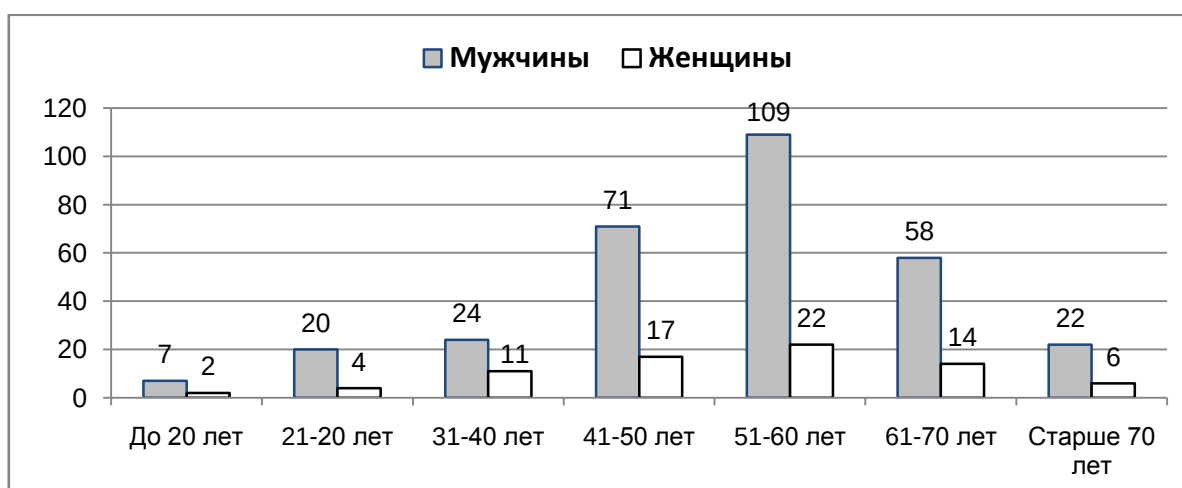


Рис. 2. Сравнительная характеристика распределения больных грыжами по возрасту и полу

В период 2001–2015 гг. заболеваемость грыжами у мужчин была в 4 раза выше, чем у женщин, паховыми грыжами – в 7 раз выше. Косые паховые грыжи отмечались у 168 чел.: 30 (17,9 %) женщин и 138 (82,1 %) мужчин; прямые паховые грыжи – у 106 чел.: 3 (2,8 %) женщин и 103 (97,2 %) мужчин; скользящие паховые грыжи – у 9 (3,3 %).

Критериями для принятия решения о проведении хирургического лечения грыж в условиях дневного стационара являлись: возможность проведения операции под мест-

ной анестезией, прогноз сложности операции, отсутствие тяжелой сопутствующей патологии, возможность ухода и наблюдения за пациентом в послеоперационном периоде, наличие необходимых бытовых условий и желания пациента.

Критерии исключения: наличие мерцательной аритмии, стойкой артериальной гипертензии, ожирения, психических заболеваний, некомпенсированного сахарного диабета.

Все операции проводились под местной анестезией. Дренирование ран выполнялось

при пупочных и больших пахово-мошоночных грыжах. Наличие имплантата не являлось показанием для дренирования раны. Послеоперационный период – активный, с ранним вставанием пациентов в первый день. Антибактериальная терапия проводилась при наличии дренажей и комбинированной герниопластики. Парентерального введения медикаментов в домашних условиях не требовалось.

После операции пациенты находились в отделении 2–4 ч, затем санитарным транспортом в сопровождении операционной бри-

гады доставлялись домой. Первые две перевязки осуществлялись на дому, затем – в поликлинике.

Оперативная пластика передней стенки пахового канала выполнялась 55 (20,1 %) пациентам (30 женщинам и 25 молодым мужчинам); пластика задней стенки пахового канала – 219 (79,9 %) больным. Герниопластика местными тканями проводилась в 93,5 % случаев, комбинированная пластика – в 6,5 %. У 13 пациентов оперированы 2 и более рядом расположенные грыжи (табл. 2).

Таблица 2

Виды сочетанных операций

Диагноз	Количество
Паховая грыжа + кисты круглой связки матки	4
Паховая грыжа + гигантская липома брюшной стенки, закрывавшая грыжу	1
Пупочная грыжа + грыжи белой линии живота	10
Множественные грыжи белой линии живота	2
Пупочная грыжа + послеоперационная грыжа	1

Внутрибольничная инфекция, госпитализация в круглосуточный стационар, летальность в послеоперационном периоде отсутствовали.

При лечении паховых грыж вне зависимости от основного вида герниопластики выполнялись коррекция глубокого пахового кольца до размеров семенного канатика и пластика поперечной фасции. При выборе оптимального варианта операции в каждом конкретном случае руководствовались прежде всего оценкой анатомо-хирургического состояния задней стенки пахового канала, формой и положением пахового промежутка, величиной грыжевых ворот (глубокого пахового кольца) и состоянием поперечной фасции. Именно эти образования определяют анатомическую и функциональную прочность пахового канала.

Физиологическая роль глубокого пахового кольца заключается в активном противостоянии колебаниям внутрибрюшного давления. Идущие в паховый канал образования

(сосуды, нервы, семявыносящий проток или круглая связка матки) концентрируются в медиальной части глубокого пахового кольца, предварительно проходя через его нижнемедиальный край. При операции глубокое паховое кольцо сужено, края латерального отдела кольца пришиты к оболочке семенного канатика (рис. 3).

Можно фиксировать культи грыжевого мешка к мышцам передней брюшной стенки по Баркеру.

Пластика поперечной фасции непрерывным швом или узловыми швами с иссечением её избытка или без иссечения представлена на рис. 4.

Далее выполнялась основная пластика передней стенки по Жирару–Спасокукоцкому–Кимбаровскому или задней стенки пахового канала. Для укрепления задней стенки применялись модификации методик Постемпского, Бассини, Марьянчика, Крымова, Киршнера, Трабукко, Лихтенштейна.

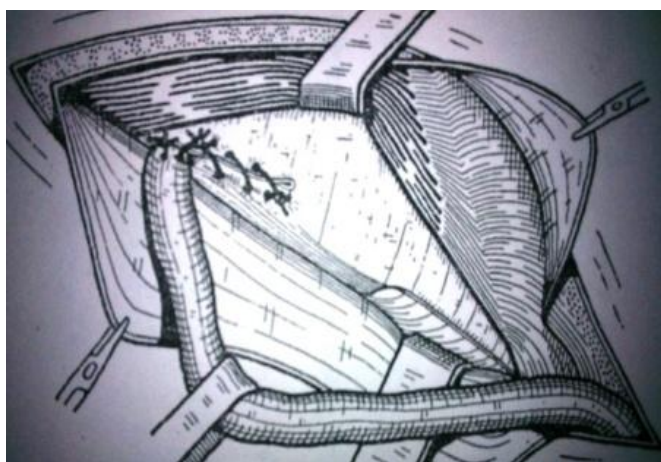


Рис. 3. Укрепление внутреннего пахового кольца



Рис. 4. Пластика поперечной фасции

На основании хирургического опыта мы изменяли методику Бассини: после подшивания мышц к пупартовой связке ушивали апоневроз с дубликатурой по Мартынову под семенным канатиком.

С 2010 г. для пластики паховых, пупочных грыж и грыж белой линии живота применялись жёсткие полипропиленовые сетки Optomesh. Удобными в работе оказались сетки Optomesh Thin Light MA-271-OPMT-019 (для мужчин) и MA-271-OPMT-020 (для

женщин), имеющие необходимую форму и размеры (45×100 мм) для пластики пахового канала (рис. 5, справа). Применялись сетки и большего размера, требующие затрат времени на моделирование по ходу операции.

Плотные и жёсткие эндопротезы (рис. 5, слева) быстро фиксируются к тканям, хорошо сохраняют форму, не смещаются без фиксации, не дают осложнений, требуют меньший размер имплантата, анатомически скорректированные заготовки экономят время.



Рис. 5. Применяемые эндопротезы

По мнению некоторых авторов, достаточно удачной является герниопластика по Трабукко [19, 20]. Технику операции Трабукко при паховых грыжах в ходе накопления хирургического опыта мы несколько изменили: удаляем грыжевой мешок; выполняем пластику глубокого пахового кольца, поперечной фасции местными тканями; одним

швом фиксируем имплантат к лонному бугорку (связке Купера) под семенным канатиком, проходящим через окно в верхней части сетки; восстанавливаем апоневроз наружной косой мышцы живота над эндопротезом, под семенным канатиком.

При множественных грыжах белой линии живота и их сочетании с пупочной гры-

жей применялся бесшовный метод Трабукко, заключающийся в перекрытии всех грыжевых ворот одной жёсткой сеткой sublay без фиксации и последующем ушивании грыжевых ворот край в край.

Пупочная герниопластика выполнялась по Мейо послойно с максимальным сохранением местных тканей для пластики. Применялась и жёсткая сетка sublay без фиксации, onlay с фиксацией 1–2 швами.

При поясничной грыже треугольника Пети выполнялась мышечная герниопластика (аллопластику в то время не применяли).

Бедренные грыжи оперировались по Бассини.

В ближайшем послеоперационном периоде были выявлены следующие осложнения: гематомы послеоперационной раны (незначительные поверхностные, не повлиявшие на сроки и исходы лечения) – в 4 случаях; синдром Лайелла (после обработки послеоперационного рубца раствором бриллиантового зелёного через 2 нед. после операции) – в 1 случае.

Рецидивы грыж в сроки от 1 до 9 лет наблюдались в 9 (2,3 %) случаях: паховые грыжи – 6 (2,2 %), из них при пластике передней стенки – 2 (3,6 %) через 1–2 года после операции, при пластике задней стенки – 4 (1,8 %) через 5–9 лет после операции; послеоперационные грыжи – 2 (12,5 %) через 1 год после операции; пупочные грыжи – 1 (1,2 %). Следует отметить, что большинство пациентов не нуждались в приёме анальгетиков, за исключением однократного внутримышечного

введения раствора кеторола через 2 ч после операции, перед транспортировкой домой.

Проведение хирургического лечения грыж в дневном стационаре способствовало активизации больного в послеоперационном периоде с ранним вставанием с постели – в первый день для транспортировки домой, что способствовало профилактике тромбозно-сосудистых осложнений.

Выводы:

1. Для успешного лечения паховых грыж, снижения риска рецидивов необходима коррекция глубокого пахового кольца и поперечной фасции как дополнение к основному методу герниопластики.

2. Атензионная бесшовная комбинированная герниопластика с применением жёсткой полипропиленовой сетки является методом выбора при лечении паховых грыж, множественных грыж белой линии живота, сочетания пупочной грыжи с грыжей белой линии живота.

3. Для паховой герниопластики эффективны жёсткие анатомически скорректированные сетки Optomesh Thin Light MA-271-OPMT-019 (для мужчин) и MA-271-OPMT-020 (для женщин) размером 45×100 мм.

4. При пластике задней стенки пахового канала по Трабукко и Бассини в описанных модификациях рецидивы грыж не выявлены.

5. Амбулаторная хирургия сводит до минимума риск госпитальной инфекции, экономически обоснована, удовлетворяет запросы пациентов.

Литература

1. Никольский В.И., Титова Е.В., Самородова А.А., Феоктистов Я.Е. Изучение качества жизни пациентов после протезирующей герниопластики. *Новости хирургии*. 2016; 24 (1): 19–25.
2. Hallen M. Male infertility after mesh hernia repair: A prospective study. *Surgery*. 2011; 2: 179–184.
3. Junge K. Damage to the spermatic cord by the Lichtenstein and TAPP procedures in a pig model. *Surg. Endosc.* 2011; 1: 146–152.
4. Junge K. Influence of mesh materials on the integrity of the vas deferens following Lichtenstein hernioplasty: an experimental model. *Hernia*. 2008; 12: 621–626.
5. Kiladze M. Modified Lichtenstein hernioplasty prevents male infertility. *Ann. Ital. Chir.* 2009; 4: 305–309.
6. Мидленко В.И., Смолькина А.В., Зайцев А.В., Морозов В.С., Шабаев Р.М. Эпидемиологическая характеристика экстренной хирургической патологии в Ульяновской области. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; 6. URL: www.science-education.ru/120-15785.
7. Чарышкин А.Л., Фролов А.А. Сравнительные результаты герниопластики у больных с большими послеоперационными вентральными грыжами. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2014; 1: 55–63.

8. Breuing K. Incisional ventral hernias: review of the literature and recommendations regarding the grading and technique of repair. *Surgery*. 2010; 48 (3): 544–558.
9. Чарышкин А.Л., Фролов А.А. Проблемы герниопластики у больных с послеоперационными вентральными грыжами. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2015; 2: 40–47.
10. Тимошин А.Д., Юрасов А.В., Шестаков А.Л., Фёдоров Д.А. Современные методы хирургического лечения паховых грыж. М.: Российская академия медицинских наук; 2003. 28.
11. Смолькина А.В., Прохоров И.И., Алимова Р.И., Нуртдинова Г.И. Хирургия грыж в амбулаторных условиях. Современные проблемы науки и образования. 2015; 3. URL: www.science-education.ru/123-17367.
12. Pelissier E. P. Transinguinal preperitoneal repair with the Polysoft patch: prospective evaluation of recurrence and chronic pain. *Hernia*. 2008; 1: 51–56.
13. Kubalak G. Mesh repair for midline ventral hernia without lateral fixation of the mesh. *Am. Surg.* 2011; 77 (6): 743–746.
14. Бабурин А.Б., Федаев А.А., Логинов В.И., Романов Р.В., Паршиков В.В. Открытые ненатяжные вмешательства по поводу паховых грыж у мужчин молодого возраста. Современные проблемы науки и образования. 2012; 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=6993>.
15. Koning G.G. The transrectus sheath preperitoneal mesh repair for inguinal hernia: technique, rationale, and results of the first 50 cases. *Hernia*. 2012; 3: 295–299.
16. Крымов А.П. Учение о грыжах. Ленинград: Практическая медицина; 1929. 551.
17. Maillart J.F. Transinguinal preperitoneal groin hernia repair using a preperitoneal mesh preformed with a permanent memory ring: a good alternative to Lichtenstein's technique. *Hernia*. 2011; 1: 289–295.
18. Koning G.G. The transinguinal preperitoneal hernia correction vs. Lichtenstein's technique; is TIPP top? *Hernia*. 2011; 1: 19–22.
19. Коровкин В.А., Стеньшин А.С., Назаров С.Б., Захаров И.Ю. Опыт применения ненатяжного метода пластики грыж по Трабукко. *Герниология*. 2006; 2 (10): 21–22.
20. Федоров И.В., Поздеев О.К., Федоров А.Л., Рамазанов Э.М. Герниопластика по Трабукко в лечении паховых грыж. *Практическая медицина*. 2011; 2 (49): 96–98.

HERNIOPLASTY IN THE DAY PATIENT FACILITY

I.I. Prokhorov¹, V.S. Morozov², A.V. Smol'kina²

¹Municipal Clinical Hospital № 4, Ulyanovsk, Russia;

²Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

e-mail: asu_pol4@mail.ru

Objective. The goal of the study is to examine hernia incidence and morbidity pattern in adult population assigned to Municipal Clinical Hospital № 4 (Ulyanovsk) from 2001 to 2015. In order to improve the results of hernia treatment, the study was also aimed at analyzing hernia repair conducted in the day patient facility.

Materials and Methods. The authors studied statistical reports of Municipal Clinical Hospital № 4 (Ulyanovsk), as well as protocols (from 2001 to 2015) of surgical department of the day patient facility. Patients in the remote postoperative period who underwent hernioplasty were examined.

Results. During 2001–2015 hernia incidence was 9.2, and morbidity rate was 52.9 per 10,000 people. Day patient facility carried out 400 hernia repairs in 387 patients. Hernia incidence in men was 4 times more, than in women; inguinal hernia incidence in men was 7 times more. Inguinal hernia accounted for 68.5 % of the total hernia number.

Since 2010, rigid polypropylene mesh Optomesh has been used for plastics of inguinal, umbilical hernias and abdominal white line hernias. Optomesh Thin Light MA-271-OPMT-019 (for men) and MA-271-OPMT-020 (for women), 45×100 mm, are convenient in work because of the optimal shape and dimensions for the inguinal canal plastics.

If the plastic reconstruction of the posterolateral abdominal wall was conducted by the Trabucco and Bassini method, reherniation has not been revealed.

Conclusion. To treat inguinal hernias successfully and to reduce the incidence of recurrent disease, correction of the deep inguinal ring and transverse fascia is necessary as an addition to hernioplasty. Sutureless combined hernioplasty with rigid polypropylene mesh is the best method to treat inguinal hernias, multiple abdominal white line hernias, and combination of umbilical hernia with abdominal white line

hernia. For inguinal hernioplasty, rigid anatomical Optomesh Thin Light mesh MA-271-OPMT-019 (for men) and MA-271-OPMT-020 (for women), 45×100 mm, are effective. Outpatient surgery minimizes risks of hospital-acquired infection, it is economically justified, and it satisfies patients' requests.

Keywords: *hernia, hernia repair, hernioplasty using meshed endoprosthesis Trabucco method.*

References

1. Nikol'skiy V.I., Titova E.V., Samorodova A.A., Feoktistov Ya.E. Izuchenie kachestva zhizni patsientov posle proteziruyushchey gernioplastiki [Life quality in patients after prosthetic hernioplasty]. *Novosti khirurgii*. 2016; 24 (1): 19–25 (in Russian).
2. Hallen M. Male infertility after mesh hernia repair: A prospective study. *Surgery*. 2011; 2: 179–184.
3. Junge K. Damage to the spermatic cord by the Lichtenstein and TAPP procedures in a pig model. *Surg. Endosc*. 2011; 1: 146–152.
4. Junge K. Influence of mesh materials on the integrity of the vas deferens following Lichtenstein hernioplasty: an experimental model. *Hernia*. 2008; 12: 621–626.
5. Kiladze M. Modified Lichtenstein hernioplasty prevents male infertility. *Ann. Ital. Chir*. 2009; 4: 305–309.
6. Midlenko V.I., Smol'kina A.V., Zaytsev A.V., Morozov V.S., Shabaev R.M. Epidemiologicheskaya kharakteristika ekstreynoy khirurgicheskoy patologii v Ul'yanovskoy oblasti [Epidemiological characteristics of emergent surgical pathology in Ulyanovsk region]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014; 6. Available at: www.science-education.ru/120-15785 (in Russian).
7. Charyshkin A.L., Frolov A.A. Sravnitel'nye rezul'taty gernioplastiki u bol'nykh s bol'shimi posleoperatsionnymi ventral'nymi gryzhami [Comparative results of hernia repair in patients with large postoperative ventral hernias]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2014; 1: 55–63 (in Russian).
8. Breuing K. Incisional ventral hernias: review of the literature and recommendations regarding the grading and technique of repair. *Surgery*. 2010; 48 (3): 544–558.
9. Charyshkin A.L., Frolov A.A. Problemy gernioplastiki u bol'nykh s posleoperatsionnymi ventral'nymi gryzhami [Hernia repair problems in patients with postoperative ventral hernias]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2015; 2: 40–47 (in Russian).
10. Timoshin A.D., Yurasov A.V., Shestakov A.L., Fedorov D.A. *Sovremennye metody khirurgicheskogo lecheniya pakhovykh gryzh* [Modern methods of surgical treatment of inguinal hernias]. Moscow: Rossiyskaya akademiya meditsinskikh nauk; 2003. 28 (in Russian).
11. Smol'kina A.V., Prokhorov I.I., Alimova R.I., Nurtidinova G.I. Khirurgiya gryzh v ambulatornykh usloviyakh [Hernia surgery on an outpatient basis]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 3. Available at: www.science-education.ru/123-17367 (in Russian).
12. Pelissier E. P. Transinguinal preperitoneal repair with the Polysoft patch: prospective evaluation of recurrence and chronic pain. *Hernia*. 2008; 1: 51–56.
13. Kubalak G. Mesh repair for midline ventral hernia without lateral fixation of the mesh. *Am. Surg*. 2011; 77 (6): 743–746.
14. Baburin A.B., Fedaev A.A., Loginov V.I., Romanov R.V., Parshikov V.V. Otkrytye nenatyazhnye vmeshatel'stva po povodu pakhovykh gryzh u muzhchin molodogo vozrasta [Open tension-free inguinal hernioplasty in young men]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2012; 5. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=6993> (in Russian).
15. Koning G.G. The transrectus sheath preperitoneal mesh repair for inguinal hernia: technique, rationale, and results of the first 50 cases. *Hernia*. 2012; 3: 295–299.
16. Krymov A.P. *Uchenie o gryzhakh* [Celology]. Leningrad: Prakticheskaya meditsina; 1929. 551 (in Russian).
17. Maillart J.F. Transinguinal preperitoneal groin hernia repair using a preperitoneal mesh preformed with a permanent memory ring: a good alternative to Lichtenstein's technique. *Hernia*. 2011; 1: 289–295.
18. Koning G. G. The transinguinal preperitoneal hernia correction vs. Lichtenstein's technique; is TIPP top? *Hernia*. 2011; 1: 19–22.
19. Korovkin V.A., Sten'shin A.S., Nazarov S.B., Zakharov I.Yu. Opyt primeneniya nenatyazhnogo metoda plastiki gryzh po Trabukko [Experiments with tension-free hernioplasty by Trabucco method]. *Gerniologiya*. 2006; 2 (10): 21–22 (in Russian).
20. Fedorov I.V., Pozdeev O.K., Fedorov A.L., Ramazanov E.M. Gernioplastika po Trabukko v lechenii pakhovykh gryzh [Trabucco hernioplasty in treating inguinal hernias]. *Prakticheskaya meditsina*. 2011; 2 (49): 96–98 (in Russian).

УДК 618.173:616.71-007.234+615.356:575
DOI 10.23648/UMBJ.2017.27.7076

АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА RS9594738 (C>T) ГЕНА TNFSF11 С ОСТЕОПОРОЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПОСТМЕНОПАУЗЫ

Э.А. Майлян

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк, Украина

e-mail: mea095@yandex.ru

Цель – изучить ассоциации генотипов и аллелей полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 с остеопоротическими изменениями поясничных позвонков L1–L4 у женщин в зависимости от длительности постменопаузы.

Материалы и методы. Обследовано 483 женщины в постменопаузу. Остеоденситометрия поясничных позвонков L1–L4 выполнялась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Полиморфизм rs9594738 гена TNFSF11 изучался методом ПЦР в режиме реального времени.

Результаты. Установлено наличие достоверных различий в частотах обнаружения генотипов и аллелей полиморфизма rs9594738 гена TNFSF11 между здоровыми женщинами, пациентами с остеопорозом и остеопенией поясничных позвонков L1–L4 как в общей группе обследованных лиц ($p=0,003$ и $p<0,001$ соответственно), так и в подгруппах женщин с длительностью постменопаузы 6–10 лет ($p=0,025$ и $p=0,003$ соответственно) и 11–15 лет ($p=0,031$ и $p=0,007$ соответственно). И в общей группе, и в вышеуказанных подгруппах защитным эффектом обладают генотип CC и аллель C, а генетическим предиктором постменопаузального остеопороза является аллель T. В группах же лиц, имеющих срок после последней менструации до 6 лет и более 15 лет, частота регистрации полиморфных вариантов гена TNFSF11 не имеет ассоциаций с остеопоротическими изменениями поясничных позвонков L1–L4 ($p>0,05$).

Заключение. Полученные данные целесообразно использовать при разработке критериев для выявления предрасположенности к постменопаузальному остеопорозу и повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: ген TNFSF11, полиморфизм rs9594738, остеопороз, женщины, постменопауза.

Введение. Остеопороз относится к широко распространенным заболеваниям человека и в структуре заболеваемости занимает одно из ведущих мест наряду с болезнями сердечно-сосудистой системы, злокачественными опухолями и травмами [1]. Среди известных видов заболевания наибольшую медицинскую и социально-экономическую значимость имеет постменопаузальный остеопороз. Постменопаузальный остеопороз в России, как и в других регионах мира, представляет одну из важнейших проблем здравоохранения. Подтверждением этому являются данные, свидетельствующие о том, что в России остеопороз выявляется у каждой третьей женщины старше 50 лет [2]. Следствием остеопороза являются низкоэнергетические переломы, среди которых вертебральные ком-

прессионные переломы составляют около 50 % [1]. В силу указанных обстоятельств основными задачами системы здравоохранения должны стать ранняя диагностика остеопороза на этапе отсутствия осложнений и назначение патогенетической терапии пациентам с высоким риском переломов [1, 2].

Остеопороз является мультифакторным заболеванием, а доля генетической составляющей в его этиопатогенезе достигает 60–80 % [3, 4]. Поэтому одним из путей реализации программы борьбы с остеопорозом является поиск генетических предикторов заболевания, разработка и внедрение в медицинскую практику критериев выявления женщин с высоким риском развития патологии. Одним из генов-кандидатов остеопороза является ген TNFSF11, кодирующий белок

RANKL. Молекулы RANKL – важный компонент системы RANKL-RANK-OPG-сигнализации, которая играет ключевую роль в обеспечении баланса между образованием и резорбцией костной ткани [5]. Выявлено несколько мутаций гена TNFSF11, одной из которых является полиморфизм rs9594738 (C>T). К настоящему времени выполнен ряд исследований, направленных на изучение роли данного полиморфизма в формировании остеопороза и возникновении переломов [6–9]. Однако полученные результаты имеют определенные противоречия. Одной из причин данных противоречий могут быть возрастные особенности обследованных лиц, в т.ч. несоответствие в различных работах групп женщин по длительности постменопаузального периода. Необходимо отметить, что влияние сроков после наступления менопаузы на ассоциации полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 с остеопорозом не изучалось.

Цель исследования. Изучить ассоциации генотипов и аллелей полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 с остеопенией и остеопорозом на уровне поясничных позвонков L1–L4 у женщин в зависимости от длительности постменопаузы.

Материалы и методы. При выполнении работы было обследовано 483 женщины в постменопаузальный период. Возраст женщин определялся в пределах от 38 до 87 лет ($61,0 \pm 0,5$ года), а длительность постменопаузы – от 1 до 40 лет ($12,00 \pm 0,49$ года). Критериями исключения при отборе женщин на обследование являлись получение заместительной гормональной и антиостеопоротической терапии, применение глюкокортикостероидных препаратов. Также исключались пациенты с наличием овариоэктомии, эндокринных и метаболических расстройств, гематологических заболеваний, неопластических состояний, хронических заболеваний почек и печени, аутоиммунной патологии, системных заболеваний соединительной ткани, хронических воспалительных заболеваний.

Денситометрия костной ткани в зоне поясничных позвонков L1–L4 выполнялась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Для этого использовались

денситометры Discovery W QDR Series X-Ray Bone Densitometer (HOLOGIC Inc., США) и Prodigy (GE Medical Systems LUNAR, США). Диагноз устанавливался на основании значений Т-критерия. Его показатели до $-1,0$ стандартного отклонения от пиковой костной массы считались нормальными. Более низкие значения Т-критерия соответствовали остеопении (от $-2,5$ до $-1,0$ стандартного отклонения) и остеопорозу ($-2,5$ стандартного отклонения и ниже).

Выделение ДНК из лейкоцитов крови и детекция полиморфизма rs9594738 гена TNFSF11 осуществлялись с помощью соответствующих наборов производства «ДНК-Технология» (Москва, РФ) методом ПЦР в режиме реального времени. Учет реакции производился на амплификаторе детектирующем ДТ-96 («ДНК-Технология», Москва, РФ).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программ MedStat и STATISTICA for Windows 6.0 (StatSoft, Inc.). Достоверность различий в распределении генотипов и аллелей между группами оценивалась при помощи χ^2 (таблицы сопряженности $k \times m$) и методом углового преобразования Фишера с учетом поправки Йейтса. Соответствие распределения данных закону Hardy–Weinberg [10] оценивалось с помощью критерия χ^2 . Степень ассоциации генотипа и аллелей с остеопенией и остеопорозом рассчитывалась по величине отношения шансов (OR) с учетом 95 % доверительного интервала (95 % CI). Отличия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Изучение ассоциаций полиморфизма rs9594738 гена TNFSF11 с развитием остеопороза и остеопении выполнялось как в общей группе женщин, так и в выделенных подгруппах лиц с различной длительностью постменопаузы (до 6 лет, 6–10 лет, 11–15 лет, более 15 лет). Необходимо отметить, что распределение генотипов вышеуказанного полиморфизма как в общей группе, так и среди женщин всех подгрупп соответствовало закону Hardy–Weinberg (табл. 1). При этом удельный вес обладателей генотипов CC (от 23,5 до 41,8 %), CT (от 43,6 до 54,2 %) и TT (от 14,6 до 27,0 %) между подгруппами существенно не изменялся ($p > 0,05$).

Таблица 1

**Соответствие закону Hardy–Weinberg распределения
генотипов полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11
у обследованных женщин с различной длительностью постменопаузы**

Генотипы полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11	Установленные частоты генотипов		Ожидаемые частоты генотипов		p
	абс.	%	абс.	%	
В общей группе женщин в постменопаузу (n=483)					
CC	139	28,8	138,9	28,8	0,983
CT	240	49,7	240,2	49,7	
TT	104	21,5	103,9	21,5	
В подгруппе женщин с длительностью постменопаузы до 6 лет (n=107)					
CC	27	25,2	28,3	26,4	0,623
CT	56	52,3	53,4	50,0	
TT	24	22,5	25,3	23,6	
В подгруппе женщин с длительностью постменопаузы 6–10 лет (n=110)					
CC	46	41,8	44,6	40,5	0,549
CT	48	43,6	50,9	46,3	
TT	16	14,6	14,5	13,2	
В подгруппе женщин с длительностью постменопаузы 11–15 лет (n=100)					
CC	27	27,0	25,0	25,0	0,424
CT	46	46,0	50,0	50,0	
TT	27	27,0	25,0	25,0	
В подгруппе женщин с длительностью постменопаузы более 15 лет (n=166)					
CC	39	23,5	42,5	25,6	0,276
CT	90	54,2	83,0	50,0	
TT	37	22,3	40,5	24,4	

Анализ распределения генетических маркеров в общей группе женщин показал наличие достоверных различий в частотах обнаружения генотипов ($p=0,003$) и аллелей ($p<0,001$) полиморфизма rs9594738 гена TNFSF11 между здоровыми женщинами, пациентами с остеопорозом и остеопенией поясничных позвонков L1–L4 (табл. 2). Выявленные различия были обусловлены генетическими особенностями женщин, имеющих остеопороз. Так, среди лиц с остеопорозом

поясничных позвонков отмечено существенное снижение носителей генотипа CC по сравнению со здоровыми женщинами ($OR=0,40$; 95 % CI (0,23–0,69); $p=0,001$) и увеличение числа обладателей генотипа TT по сравнению как с пациентами, имеющими остеопению ($OR=1,78$; 95 % CI (1,05–3,02); $p=0,048$), так и с обследуемыми контрольной группы ($OR=2,36$; 95 % CI (1,37–4,06); $p=0,003$). Изучение частот аллелей показало, что при остеопорозе реже выявлялся аллель

С и чаще – аллель Т, чем при остеопении (OR=0,66; 95 % CI (0,47–0,91); $p=0,015$ и OR=1,52; 95 % CI (1,10–2,11); $p=0,015$ соот-

ветственно) и у здоровых женщин (OR=0,52; 95 % CI (0,37–0,72); $p<0,001$ и OR=1,94; 95 % CI (1,40–2,68); $p<0,001$ соответственно).

Таблица 2

Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 в постменопаузальный период у здоровых женщин и у женщин с остеопенией и остеопорозом на уровне поясничных позвонков L1–L4

Генотипы и аллели	Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 среди женщин						P
	с остеопорозом		с остеопенией		здоровых		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
CC	23	18,4	49	28,5	67	36,0	0,003
CT	63	50,4	88	51,2	89	47,9	
TT	39	31,2	35	20,3	30	16,1	
C	109	43,6	186	54,1	223	59,9	<0,001
T	141	56,4	158	45,9	149	40,1	

На следующем этапе статистической обработки полученных данных был произведен анализ связей полиморфных вариантов гена TNFSF11 с остеопоротическими изменениями поясничных позвонков L1–L4 в зависимости от длительности у обследованных женщин постменопаузального периода. В результате было установлено, что в группах женщин, имеющих срок после последней менструации до 6 лет и более 15 лет, частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs9594738 гена TNFSF11 не имела ассоциаций ($p>0,05$) с остеопоротическими изменениями поясничных позвонков (табл. 3, 4). Различия в распределении генетических маркеров между здоровыми женщинами и пациентами с остеопорозом и остеопенией были выявлены ($p<0,05$) только в подгруппах лиц с длительностью постменопаузы 6–10 и 11–15 лет. Причем эти ассоциации были обусловлены, как и в общей группе, особенностями генетического профиля пациентов с остеопорозом. Так, женщины с остеопорозом,

которые были обследованы спустя 6–10 лет после последней менструации, по сравнению с контрольной группой имели более редкую регистрацию генотипа CC (OR=0,19; 95 % CI (0,06–0,57); $p=0,005$) и аллеля C (OR=0,30; 95 % CI (0,15–0,61); $p=0,002$) при повышенной встречаемости аллеля T (OR=3,13; 95 % CI (1,63–6,74); $p=0,002$). Аналогичные связи были характерны и для женщин с длительностью постменопаузы 11–15 лет. Как и в предыдущей группе, генетическим фактором риска развития остеопороза явилось наличие аллеля T (OR=3,16; 95 % CI (1,53–6,51); $p=0,003$), а защитным – генотипа CC (OR=0,19; 95 % CI (0,06–0,60); $p=0,009$) и аллеля C (OR=0,32; 95 % CI (0,15–0,65); $p=0,003$). Причем в обеих группах женщин (с длительностью постменопаузы 6–10 и 11–15 лет) частота обнаружения генотипа TT имела близкую к статистической значимости тенденцию к увеличению при остеопорозе ($p=0,086$ и $p=0,081$ соответственно).

Таблица 3

Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 у здоровых женщин и у женщин с остеопенией и остеопорозом на уровне поясничных позвонков L1–L4 с длительностью постменопаузы до 6 лет и 6–10 лет

Генотипы и аллели	Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 среди женщин						P
	с остеопорозом		с остеопенией		здоровых		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
с длительностью постменопаузы до 6 лет (n=107)							
CC	4	23,5	10	26,3	13	25,0	0,980
CT	10	58,8	19	50,0	27	51,9	
TT	3	17,7	9	23,7	12	23,1	
C	18	52,9	39	51,3	53	51,0	0,980
T	16	47,1	37	48,7	51	49,0	
с длительностью постменопаузы 6–10 лет (n=110)							
CC	5	19,2	14	38,9	27	56,3	0,025
CT	14	53,9	17	47,2	17	35,4	
TT	7	26,9	5	13,9	4	8,3	
C	24	46,2	45	62,5	71	74,0	0,003
T	28	53,8	27	37,5	25	26,0	

Таблица 4

Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 у здоровых женщин и у женщин с остеопенией и остеопорозом на уровне поясничных позвонков L1–L4 с длительностью постменопаузы 11–15 лет и более 15 лет

Генотипы и аллели	Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 среди женщин						P
	с остеопорозом		с остеопенией		здоровых		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
с длительностью постменопаузы 11–15 лет (n=100)							
CC	6	15,0	8	24,2	13	48,2	0,031
CT	19	47,5	17	51,6	10	37,0	
TT	15	37,5	8	24,2	4	14,8	
C	31	38,8	33	50,0	36	66,7	0,007
T	49	61,2	33	50,0	18	33,3	
с длительностью постменопаузы более 15 лет (n=166)							
CC	8	19,1	17	26,2	14	23,7	0,357
CT	20	47,6	35	53,8	35	59,3	
TT	14	33,3	13	20,0	10	17,0	
C	36	42,9	69	53,1	63	53,4	0,259
T	48	57,1	61	46,9	55	46,6	

Обсуждение. В структуре заболеваемости по показателям социально-экономической и медицинской значимости остеопороз является ведущей патологией костно-мышечной системы. Причем подавляющее большинство случаев заболевания и связанных с ними низкоэнергетических переломов приходится на женщин в постменопаузальный период. В решении проблемы постменопаузального остеопороза важное место отводится предупреждению и ранней диагностике заболевания [1, 2], а в достижении вышеуказанных целей приобретают научную и практическую значимость молекулярно-генетические методы исследования [11].

Одним из известных к настоящему времени генов-кандидатов остеопороза является ген TNFSF11. Выполненный нами анализ результатов, полученных в общей группе обследованных женщин ($n=483$), показал, что генетическими предикторами постменопаузального остеопороза являются генотип ТТ и аллель Т полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11, а защитным эффектом обладают генотип СС и аллель С. Эти данные согласуются с выводами, сделанными рядом других исследователей, которые также обнаружили аналогичные ассоциации и подтвердили роль вышеуказанного полиморфизма в формировании остеопороза поясничных позвонков [6, 7]. В других же работах влияния полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 на минеральную плотность костной ткани обнаружено не было [9].

Причинами данных противоречий могут быть недостаточное количество наблюдений в отдельных работах, различия характеристик обследованных лиц: расовые, возрастные, по условиям географического проживания, уровню потребления витамина D и кальция и т.д. Несоответствие результатов может быть обусловлено и влиянием такого фактора, как длительность постменопаузы. Известно, что с увеличением срока после наступления менопаузы повышается риск развития остеопороза [12]. Поэтому длительность постменопаузы

может влиять на фенотипические проявления генетической предрасположенности, усиливая или, наоборот, ослабляя эффекты полиморфизмов того или иного гена-кандидата постменопаузального остеопороза. Это нашло подтверждение и в нашей работе. Несмотря на выявленные ассоциации генотипов и аллелей полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 в общей группе женщин, не были обнаружены связи вышеуказанного полиморфизма с формированием остеопороза поясничных позвонков L1–L4 у женщин в течение первых 5 лет после последней менструации и спустя 16 лет и более. Возможно, что ранние сроки постменопаузы являются еще недостаточными для реализации влияния полиморфных вариантов гена TNFSF11 на состояние костной ткани, а уже в поздние сроки роль изученной мутации может быть нивелирована другими генетическими или внешними факторами. Поэтому при использовании полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 в качестве прогностического маркера развития постменопаузального остеопороза необходимо результаты генетического тестирования оценивать дифференцированно в зависимости от длительности постменопаузального периода.

Заключение. Таким образом, в общей группе обследованных наличие у женщин генотипа ТТ и аллеля Т полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 сочетается с повышенным риском развития постменопаузального остеопороза поясничных позвонков L1–L4, а генотип СС и аллель С обладают защитным эффектом ($p<0,05$). При этом ассоциаций полиморфных вариантов вышеуказанного гена TNFSF11 с остеопоротическими изменениями не установлено ($p>0,05$) в подгруппах женщин с длительностью постменопаузы менее 6 лет и более 15 лет. Полученные данные целесообразно использовать при разработке критериев для выявления предрасположенности к постменопаузальному остеопорозу и повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

Литература

1. Зоткин Е.Г., Серпов В.Ю. Проблемы и перспективы в оказании медицинской помощи пациентам с остеопорозом. Вестник Росздравнадзора. 2016; 4: 53–57.

2. Лесняк О.М. Международные научные проекты в области остеопороза: общие усилия, одна цель. Российский семейный врач. 2016; 20 (2): 43–46. DOI: 10.17816/RFD2016243-46.
3. Хусаинова Р.И., Хуснутдинова Э.К. Молекулярно-генетические основы остеопороза. Биомика. 2014; 6 (1): 24–51.
4. Urano T., Inoue S. Genetics of osteoporosis. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2014; 452 (2): 287–293. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.07.141.
5. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Иммунологические аспекты постменопаузального остеопороза. Боль. Суставы. Позвоночник. 2013; 3: 21–26.
6. Юренева С.В., Донников А.Е., Бордакова Е.В., Якушевская О.В., Сметник А.А., Трофимов Д.Ю. Клинико-прогностическое значение молекулярно-генетических факторов при постменопаузальном остеопорозе. Остеопороз и остеопатии. 2015; 1: 3–6.
7. Dastgheib S.A., Gartland A., Tabei S.M., Omrani G.R., Teare M.D. A Candidate Gene Association Study of Bone Mineral Density in an Iranian Population. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2016; 7: 141. DOI: 10.3389/fendo.2016.00141.
8. Guo Y., Wang J.T., Liu H., Li M., Yang T.L., Zhang X.W., Liu Y.Z., Tian Q., Deng H.W. Are bone mineral density loci associated with hip osteoporotic fractures? A validation study on previously reported genome-wide association loci in a Chinese population. Genet. Mol. Res. 2012; 11 (1): 202–210. DOI: 10.4238/2012.January.31.1.
9. Tu P., Duan P., Zhang R.S., Xu D.B., Wang Y., Wu H.P., Liu Y.H., Si L. Polymorphisms in genes in the RANKL/RANK/OPG pathway are associated with bone mineral density at different skeletal sites in post-menopausal women. Osteoporos. Int. 2015; 26 (1): 179–185. DOI: 10.1007/s00198-014-2854-7.
10. Rodriguez S., Gaunt T.R., Day I.N. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. Am. J. Epidemiol. 2009; 169 (4): 505–514. DOI: 10.1093/aje/kwn359.
11. Майлян Э.А., Майлян Д.Э. Основы молекулярной генетики и генетические факторы риска заболеваний женщин. Медицинский вестник Юга России. 2016; 1: 33–40.
12. Фомина Л.А., Зябрева И.А. Эпидемиологические аспекты остеопороза и остеопении. Верхневолжский медицинский журнал. 2014; 12 (4): 21–25.

TNFSF11 GENE RS9594738 (C>T) POLYMORPHISM ASSOCIATIONS WITH OSTEOPOROSIS DEPENDING ON POSTMENOPAUSAL PERIOD

E.A. Maylyan

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

e-mail: mea095@yandex.ru

The goal of the study is to examine TNFSF11 gene RS9594738 (C>T) polymorphism associations of genotypes and alleles with osteoporotic changes of L1–L4 lumbar vertebrae in women, depending on the postmenopausal period.

Materials and Methods. During the study 483 postmenopausal women were examined. Osteodensitometry of L1–L4 lumbar vertebrae was performed by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). Real-time PCR was carried out to analyze TNFSF11 gene RS9594738 polymorphism.

Results. We found out significant differences in detection rate of genotypes and alleles of TNFSF11 gene RS 9594738 polymorphism in healthy women, patients with L1–L4 lumbar vertebrae osteoporosis and osteopenia both in the general test group ($p=0.003$ and $p<0.001$, respectively) and in subgroups of women with a 6–10 year postmenopausal period ($p=0.025$ and $p=0.003$, respectively) and 11–15 year postmenopausal period ($p=0.031$ and $p=0.007$, respectively). Both in the general test group and in the above-mentioned subgroups, CC genotype and C allele have a protective effect, while T allele is the genetic predictor of postmenopausal osteoporosis. In groups of women with 6–15 year postmenopausal period, sampling rate of TNFSF11 gene is not associated with osteoporotic changes in L1–L4 lumbar vertebrae ($p>0.05$).

Conclusion. The obtained data can be used for developing criteria to identify predisposition to postmenopausal osteoporosis and to increase the efficacy of therapeutic and preventive activity.

Keywords: TNFSF11 gene, RS9594738 polymorphism, osteoporosis, women, postmenopause.

References

1. Zotkin E.G., Serpov V.Yu. Problemy i perspektivy v okazanii meditsinskoy pomoshchi patsientam s osteoporozom [Problems and prospect of health care for patients with osteoporosis]. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2016; 4: 53–57 (in Russian).
2. Lesnyak O.M. Mezhdunarodnye nauchnye proekty v oblasti osteoporoza: obshchie usiliya, odna tsel' [International research projects in osteoporosis: common efforts, one goal]. *Rossiyskiy semeynyy vrach*. 2016; 20 (2): 43–46. DOI: 10.17816/RFD2016243-46 (in Russian).
3. Khusainova R.I., Khusnutdinova E.K. Molekulyarno-geneticheskie osnovy osteoporoza [Genetics of osteoporosis]. *Biomika*. 2014; 6 (1): 24–51 (in Russian).
4. Urano T., Inoue S. Genetics of osteoporosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014; 452 (2): 287–293. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.07.141.
5. Povoroznyuk V.V., Reznichenko N.A., Maylyan E.A. Immunologicheskie aspekty postmenopauzal'nogo osteoporoza [Immunologic aspects of postmenopausal osteoporosis]. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik*. 2013; 3: 21–26 (in Russian).
6. Yureneva S.V., Donnikov A.E., Bordakova E.V., Yakushevskaya O.V., Smetnik A.A., Trofimov D.Yu. Kliniko-prognosticheskoe znachenie molekulyarno-geneticheskikh faktorov pri postmenopauzal'nom osteoporoze [Clinical and prognostic significance of molecular genetic factors in postmenopausal osteoporosis]. *Osteoporoz i osteopatii*. 2015; 1: 3–6 (in Russian).
7. Dastgheib S.A., Gartland A., Tabei S.M., Omrani G.R., Teare M.D. A Candidate Gene Association Study of Bone Mineral Density in an Iranian Population. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2016; 7: 141. DOI: 10.3389/fendo.2016.00141.
8. Guo Y., Wang J.T., Liu H., Li M., Yang T.L., Zhang X.W., Liu Y.Z., Tian Q., Deng H.W. Are bone mineral density loci associated with hip osteoporotic fractures? A validation study on previously reported genome-wide association loci in a Chinese population. *Genet. Mol. Res.* 2012; 11 (1): 202–210. DOI: 10.4238/2012.January.31.1.
9. Tu P., Duan P., Zhang R.S., Xu D.B., Wang Y., Wu H.P., Liu Y.H., Si L. Polymorphisms in genes in the RANKL/RANK/OPG pathway are associated with bone mineral density at different skeletal sites in post-menopausal women. *Osteoporos. Int.* 2015; 26 (1): 179–185. DOI: 10.1007/s00198-014-2854-7.
10. Rodriguez S., Gaunt T.R., Day I.N. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 169 (4): 505–514. DOI: 10.1093/aje/kwn359.
11. Maylyan E.A., Maylyan D.E. Osnovy molekulyarnoy genetiki i geneticheskie faktory riska zabolevaniy zhenshchin [Fundamentals of molecular genetics and genetic risk factors in women's diseases]. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii*. 2016; 1: 33–40 (in Russian).
12. Fomina L.A., Zyabreva I.A. Epidemiologicheskie aspekty osteoporoza i osteopenii [Epidemiological aspects of osteoporosis and osteopenia]. *Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 12 (4): 21–25 (in Russian).

УДК 616.831-053.32-036.882-08
DOI 10.23648/UMBJ.2017.27.7077

ВОЗМОЖНОСТИ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРИНАТОЛОГИИ

Л.И. Захарова, С.А. Тупикова

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Самара, Россия

e-mail: kdbsamgmu@yandex.ru

Новым подходом к улучшению нервно-психического здоровья детей является обеспечение оптимального протекания перинатального нейроонтогенеза. Актуальность этой проблемы связана с увеличением числа детей, рождающихся глубоко недоношенными, а также перенесшими патологию в перинатальном периоде. Ведется поиск ранних причин девиантного развития нервной системы начиная с перинатального периода. Среди этих причин – хроническая интоксикация, соматическая и инфекционная патология, нарушения питания беременной, патологическое течение беременности.

В работе описан современный патоморфоз перинатального повреждения мозга в связи с недоношенностью, персистенцией герминального матрикса, развитием внутрижелудочковых и субэпендимальных кровоизлияний. Уделяется большое внимание ранней профилактике ретардации нервно-психического развития начиная с перинатального периода. Описан синдром нейро-кардиореспираторной депрессии плода и новорождённого. Представлены современные данные о возможностях комплексной нейропротекторной терапии в перинатологии для обеспечения физиологического течения всех этапов перинатального нейроонтогенеза у недоношенных и доношенных детей. Приведены собственные данные об особенностях материнского анамнеза у 90 женщин с преждевременными родами в низкие гестационные сроки, об особенностях мозгового кровотока у глубоко недоношенных детей при развитии внутрижелудочковых кровоизлияний I степени. Обсуждены дискуссионные вопросы о сроках и методах применения фармакологических нейропротекторных средств и естественных метаболитов. Приведены новые данные о нейропрограммирующей роли питания в перинатальном периоде.

Ключевые слова: перинатальный нейроонтогенез, недоношенные и доношенные дети, субэпендимальные и внутрижелудочковые кровоизлияния, мозговой кровоток, нейропротекторы, нейродиетология.

Регулирующая роль ЦНС у плода и новорождённого возможна лишь при правильном протекании процессов перинатального нейроонтогенеза. Хронологическая схема развития мозга (нейрогенеза) учитывает фазы экспрессии специфических рецепторов и химического фенотипа, формирование эфферентных проекций, афферентных проекций (синаптогенез), гематоэнцефалического барьера из капиллярного эндотелия [1].

Все стимулы мозга у эмбриона/плода (глубоко недоношенные дети «недалеки» от этого этапа онтогенеза) направлены на будущее и формируются с «избытком» [2, 3]. Если абстрагироваться от крупных врожденных пороков развития (ВПР) ЦНС, современный патоморфоз патологии нервной системы в

виде нейродисонтогенеза, высокой частоты субэпендимальных/перивентрикулярных кровоизлияний и ретардации развития, как правило, связан с недоношенностью, так как при этом укорачивается этап пренатального онтогенеза. Кроме того, определенное влияние имеют факторы, приводящие к преждевременным родам [4].

Среди них велика роль медико-социальных факторов. При изучении материнского анамнеза у 90 женщин с преждевременными родами в низкие гестационные сроки нами установлена наиболее частая совокупность медико-социальных факторов риска, опосредующих наступление преждевременных родов, и среди них управляемая причина – поздняя постановка на учёт по беременности в

30 % случаев. Эти женщины вступают в беременность неподготовленными, не планируя её.

Такое небрежное отношение к своему здоровью и к правам своего новорождённого остро диссонирует с современными достижениями перинатальной медицины: «Мы много знаем, но недостаточно информируем женщин, разрешаем им оставаться невежественными или недостаточно требовательными к выполнению наших назначений» [5].

Нейродисонтогенезу способствует описанный С.П. Бабкиным синдром нейрокардио-респираторной депрессии плода. Так, при форсировании родов (акушерская «активность») наступает рассогласование в развитии функциональных звеньев родов, развивается дисциркуляторно-геморрагический синдром в системе «роженица-плацента-плод». При обезболивании родов, навязывании роженице интенсивных произвольных натуживаний происходит урежение и расслабление схваток, рефлекторных потуг [6]. Всё это приводит к слабости гистерической реакции плода как защитной реакции. Поскольку гистерия плода – это охранительное торможение, опосредуемое адаптивными стрессовыми гормонами, опиоидными нейропептидами, эндорфинами рождающегося плода и рождающей матери, фетальный гистерический дистресс способствует большей ранимости структур мозга в интранатальном периоде. В описываемый синдром входит и затруднение оттока по яремным венам плода (об этом известно ещё из работ А.Ю. Ратнера), что приводит к дисциркуляторным расстройствам как на уровне плаценты, так и на уровне головного мозга плода и новорождённого.

Продолжая это направление исследования, мы изучили гистоморфологию последов 45 глубоко недоношенных детей (<34 нед. гестации), перенесших внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) I степени в первые сутки жизни [7]. При этом мы выявили преобладание отклонений в плацентарно-плодовом кровотоке и предположили связь этих отклонений с развитием в данной группе детей в первые сутки жизни ВЖК (субэпендимального кровоизлияния) и кровоизлияний в перивентрикулярную область (*locus minoris resistentio*).

Следует отметить, что пери- и интравентрикулярные кровоизлияния I степени в первые сутки жизни некоторые авторы рассматривают как «функцию гестационного возраста» [8]; по нашему мнению, они входят в синдром ранней постнатальной дезадаптации глубоко недоношенных детей [9].

Изучая дополнительные патогенетические факторы развития ВЖК I степени у глубоко недоношенных детей в первые сутки жизни, С.А. Тупикова по данным НСДГ установила, что ему предшествует состояние объемной гиперперфузии мозговой гемодинамики: сочетание повышенного индекса резистентности и скорости кровотока в мозговых артериях со сниженной скоростью оттока по вене Галена [10].

Исследуя последующее влияние ВЖК I степени на дальнейшее нервно-психическое развитие глубоко недоношенных детей, следует учитывать возможность возникновения воспаления эпендимы, а также синдромов вегето-висцеральных, вегето-сосудистых нарушений; в долгосрочном анамнезе рассматривается также связь ВЖК с синдромом Паркинсона.

Так, при очаговых поражениях (некрозах или кровоизлияниях) в перивентрикулярной области происходит ремоделирование головного мозга с замещением некротизированной ткани: образуются новые аксоны, которые обходят очаг повреждения, что является компенсаторной реакцией незрелого мозга. В эксперименте показана перестройка в проекции кортикоспинального и кортикоталамического тракта с усилением противоположного полушария [11].

Однако камбиальные (стволовые) клетки, располагающиеся в самом глубоком эпендимальном слое боковых желудочков и направляющиеся в субэпендимальную зону с последующей миграцией в области повреждения, могут превращаться в астроциты и участвовать в образовании глиального рубца [12].

По степени чувствительности к гипоксии и инфекции в перинатальном периоде на первом месте находятся олигодендроглия, гиппокамп (аккумулятор памяти), зрительная кора, затем пре- и постцентральные извилины, *formatio reticularis*.

Обсуждая роль церебральной ишемии, необходимо отметить, что это – приобретённый синдром с клиническими и лабораторными признаками острого повреждения мозга из-за асфиксии (гипоксемии) и метаболического ацидоза. Однако манифестация гипоксически-ишемического поражения ЦНС может быть отсрочена от эпизода гипоксии или ишемии, а само явление гипоксии не всегда очевидно. Следует учитывать слабость гibernации новорождённого как охранительного торможения, опосредуемого стрессовыми адаптивными гормонами, опиоидными нейропептидами, эндорфинами (благодаря которому новорождённый «защищается» от шоковых перемен в процессе ранней постнатальной адаптации).

Ряд причин способствует нарушению ауторегуляции мозгового кровотока после рождения: высокая, стимулированная осмотром или манипуляциями активность ребёнка (чрезвычайно опасно при очень низкой и экстремально низкой массе тела); продлённая ИВЛ, особенно в жёстких режимах вентиляции; пневмоторакс (за счёт повышения внутригрудного и венозного давления); гипотермия; постишемическое усиление интенсивности мозгового кровотока (реперфузия); генерализованные инфекции с выраженной системной воспалительной реакцией; неадекватная реакция мозговой и внутрисердечной гемодинамики на гемодинамически значимый открытый артериальный проток и его закрытие [13]. Следовательно, в этих ситуациях с нейропротекторной целью необходимо динамическое мониторирование мозговой гемодинамики, причем доступным методом является эходоплерография, которая позволяет индивидуально подходить к длительности вазопрессорной терапии в периоде ранней неонатальной адаптации [10].

Хорошо изучены каскадно-триггерные реакции, приводящие к повреждению нейронов: это накопление глутаминовой и аспарагиновой аминокислот, активация N-methyl-D-aspartate (NDMA) и L-amino-hydroxyl-methyl-isoxizole-propionate (AMPA) рецепторов в связи с повышением внутриклеточного кальция, пероксидация клеточных мембран с участием NA/K-АТФазы, с аутолизом и некро-

зом нервных клеток. Возрастание перекисного окисления липидов ведёт к разрушению наружных и внутренних клеточных мембран, в частности мембран митохондрий. Следует подчеркнуть, что это может быть результатом энергодифицита в антенатальном периоде. В фазе реперфузии (через 6–24 ч) развивается новая стадия апоптоза нейронов. Все эти факты подтверждают необходимость нейропротекторной терапии [14]. В связи с этим была обоснована концепция раннего фармакологического вмешательства в каскад инициированных ишемией процессов, которые могут в ряде случаев предотвратить или существенно снизить тяжесть повреждения нервной ткани и улучшить неврологический прогноз [13, 15–17].

Установлены механизмы развития нейрональных повреждений – некроз и апоптоз. Некроз развивается после тяжёлой перенесённой гипоксии и обусловлен повышением внутриклеточной концентрации кальция с активацией протеонуклеолиза и других повреждающих путей.

Апоптоз начинается с появления в мембране клетки пузырьков, сморщивания оргanelл и цитоплазмы, уплотнения хроматина ядра с последующей фрагментацией ДНК на 180–200 частей [11]. Такая растянутая во времени «запрограммированная» смерть нейронов формирует риск развития феномена отсроченных неврологических нарушений, коррелирует с тяжестью неврологических и познавательных дисфункций в катамнезе. Это также обосновывает необходимость восстановительного лечения.

Этапы нейропротекции в перинатологии соответствуют периодам перинатального нейроонтогенеза.

Первый этап начинается с корректного ведения запланированной беременности и включает обязательный трёхмесячный курс фолиевой кислоты («работающая» перинатальная технология в снижении ВПР ЦНС); пролонгацию гестации; своевременное лечение гестозов; корректное ведение родов (максимально щадящее, под контролем партограммы) [6].

Для решения проблемы нейродисонтогенеза также необходимы неврологическая

ориентация неонатолога и педиатра; недопущение перехода ВЖК I степени в более тяжёлые формы, для чего следует учитывать гемодинамическую ситуацию по НСДГ и индивидуальную длительность курсов этамзилата натрия, витамина К [18]. Необходимо также учитывать нейротрофические аспекты питания (нейродиетологию) в течение всего перинатального периода и первого года жизни, осуществлять психолого-педагогическое сопровождение семьи [19].

Кроме того, необходима ранняя нейротрофная терапия с повторными курсами в скорректированном возрасте 2–4 мес.

Это связано с тем, что после рождения определяющим для всего дальнейшего психомоторного развития ребёнка является период с 48-й по 56-ю нед. постконцептуального возраста [3, 20]. В этом периоде происходит «большая неврологическая трансформация» со сменой регуляции моторики с экстрапирамидной на пирамидную, впервые могут формироваться спастические парезы и параличи. Снижаются ингибирующие влияния на ретикулярную формацию, что способствует повышению частоты синдрома внезапной смерти (может проявиться положительный эффект от мидокалма). Максимум образования синапсов, ветвления дендритов, количества аксонов, потребления глюкозы головным мозгом на 1-м году жизни также приходится на период в 48–56 нед., что обосновывает необходимость повторных курсов нейротрофной терапии.

Ведётся дискуссия о правомочности использования медикаментозных средств с нейропротекторной целью в остром периоде повреждений мозга у новорожденных. По нашему мнению и мнению многих авторов, они показаны только при выполнении протокола «Принципы стабилизации клинического состояния новорождённого после перенесённой асфиксии» (РАСПМ, 2005), т.е. при достижении стабильной гемодинамики и оксигенации. Это необходимое и достаточное условие для проникновения нейротропных лекарственных средств. В настоящее время оптимизация терапии новорождённых в критических состояниях в первые часы и разработка их последующего лечения становятся при-

оритетным направлением в современной перинатальной медицине.

В восстановительном периоде применение нейропротекторной терапии менее дискуссионно и, учитывая накопление нейротрофических нарушений и растянутую во времени «запрограммированную» смерть нейронов (апоптоз), признается большинством авторов.

Кроме того, изучается эффективность применения нейропротекторов на предупредительном уровне (антенатально).

По данным научной литературы (уровень доказательности «С»), антенатальная нейропротекция до родов необходима при хронической гипоксии и задержке внутриутробного развития плода [21], а также в период «терапевтического окна» (первые 6–100 ч жизни). Эффективно применение солей янтарной кислоты [14, 22], ацетилцистеина как донатора глутатиона (при накоплении свободных радикалов он является антиоксидантом, снижает хемотаксис Le, повышает синтез NO).

Мелатонин профилактирует накопление в нервной ткани свободных радикалов, что показано в экспериментальных исследованиях и в клинических условиях – при асфиксии. При применении мелатонина снижается уровень малонового диальдегида как индикатора оксидативного стресса [23].

Улучшение доставки и усвоения кислорода тканями мозга при внутриутробном страдании плода доказано при применении $MgSO_4$ не только в качестве токолитика, но и для снижения внутриклеточной концентрации кальция, а также при применении токолитиков атосибан, ритодрин («внутриутробная реанимация») [24]. Изучается нейропротективная роль аллопуринола. Доказана положительная роль антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома в снижении частоты неврологических нарушений у новорождённых и детей раннего возраста [24].

Применение эритропоэтина оказывает антиапоптотический и нейротрофический эффекты [25, 26].

Сеансы гипотермии применяются как синергическая стратегия в лечении тяжёлой асфиксии у доношенных новорождённых [27, 28].

Таким образом, своевременное фармакологическое вмешательство в каскад инициированных гипоксией процессов может предупредить повреждение клеток мозга, ограничить очаг поражения, улучшить неврологический исход [29].

Изучаются подходы к клеточной терапии. К 7 мес. гестации «исчерпывается» нейроглия, остаются только клетки герминального матрикса в таламо-каудальной вырезке, но даже после рождения клетки нейроглии обнаруживаются в подслизистой носовых ходов. Поэтому возможна генная и клеточная терапия плода [30].

Доказательная база данных о нейротрофических эффектах у новорождённых детей касается следующих препаратов: витамин Е (однако у нас нет хорошей лекарственной формы, кроме Vitalipid N, вводимого в/в в составе интралипида); барбитураты (нет парентеральной формы); кофеин-цитрат (в России только кофеин-бензоат). В отношении актовегина, солкосерила, кортексина, получаемых из мозга крупного рогатого скота, есть отдалённая опасность возникновения прионовых болезней (спонгиозной энцефалопатии). В локальных исследованиях показана эффективность «Цитофлавина» у недоношенных новорождённых в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [15].

Необходимо подчеркнуть, что методики назначения лекарственных средств новорождённым не должны быть рутинными и экстраполированными из схем применения у детей более старшего возраста; особенно это касается недоношенных детей, учитывая тотальную незрелость ферментов и белково-синтетической функции печени [31].

Ещё с ранних этапов развития клинической неонатологии и работ К.А. Сотниковой, Т.А. Поляковой и других авторов медикаментозные методики в периоде ранней постнатальной адаптации новорождённых предполагали достижение следующих эффектов: торможение, ощелачивание, замещение, индукция созревания.

В нашей клинической практике в неонатологических отделениях успешно применяются метаболические лекарственные препараты, усиливающие интенсивность обменных

процессов на клеточном уровне и разрешённые Фармкомитетом России для применения с первых дней жизни: левокарнитин («Элькар»), витамины группы В, производные янтарной кислоты («Цитофлавин»); в восстановительном периоде – нейтропротектор и нейрометаболит с ноотропным действием «Пантогам». Об этом свидетельствуют также данные [32–34].

Нейропрограммирующая роль питания в перинатальном периоде получает всё большее подтверждение, поскольку «концентрация гормонов, нейротрансмиттеров и метаболитов в критические периоды развития плода способна перепрограммировать развитие мозга, метаболизм и репродуктивную функцию ребёнка и взрослого» [35].

Целевое вмешательство, проводимое в «окно возможностей» (дотация определённых нутриентов во время беременности и первых двух лет жизни), может корректировать процессы метилирования генов и предотвращать негативные воздействия на здоровье человека.

При этом преимущества грудного вскармливания признаются всеми и не зависят от генетической базы. Так, изучение когнитивных показателей у детей (14 мес. и 4 лет) показало, что носители гомозиготных аллелей rs174468, не получавшие грудного вскармливания, имели дефицит когнитивных функций, что соответствует пониженному действию $\Delta 5$ -десатуразы ($p=0,020$). В то же время минорный аллель rs174627 (ассоциированный с низкой активностью $\Delta 5$ - и высокой активностью $\Delta 6$ -десатуразы в молозиве) коррелирует с более высокими показателями когнитивной функции ребёнка [36].

Хорошо известно, что дефицит питания в первые месяцы после рождения способствует нарушению роста мозга: его размеров, толщины коркового вещества, количества нейронов, – а также замедляет процессы миелинизации, нарушает морфологию дендритов.

Это лежит в основе нарушения нервно-психического развития детей.

Весьма своевременны разработанные в последние годы высокотехнологичные молочные смеси, позволяющие обогатить диету недоношенных детей белком и длинноцепо-

чечными полиненасыщенными жирными кислотами (ДЦПНЖК), – фортификатор грудного молока, пре-смеси с большим содержанием белка. Их использование приводит к увеличению роста мозга и улучшению когнитивных функций даже в отдалённом катамнезе у подростков. Рост мозга и познавательная функция напрямую связаны с потреблением белка в течение неонатального периода у недоношенных детей.

Обогащение смесей для недоношенных детей ДЦПНЖК является особенно необходимым, поскольку только в последнем триместре беременности происходит наиболее активная аккумуляция докозагексаеновой (DHA) и арахидоновой (ARA) жирных кислот в липидах головного мозга и зрительного анализатора плода. К моменту рождения у доношенных и особенно недоношенных де-

тей нет достаточной зрелости ферментов, участвующих в синтезе ДЦПНЖК. Установлено сниженное содержание ДЦПНЖК в тканях ЦНС у недоношенных детей.

В то же время при грудном вскармливании содержание докозагексаеновой кислоты в мембранах эритроцитов выше, чем у детей, получавших стандартную смесь без DHA.

Таким образом, только при использовании всех достижений перинатальной медицины, клинической фармакологии и нутрициологии, а также только при внимательном отношении женщин к своему здоровью и к правам своего новорождённого может быть обеспечено физиологическое течение всех этапов перинатального нейроонтогенеза и нормальные темпы нервно-психического развития детей, как доношенных, так и недоношенных.

Литература

1. Угрюмов М.В. Нейроденегеративные заболевания: от генома до целостного организма. Когнитивные функции и их регуляции в норме и при патологии. М.; 2014. 843.
2. Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Понятишин А.Е. Неврология недоношенных детей. М.: МЕДпресс-информ; 2010. 352.
3. Скворцов И.А. Неврология развития. М.: Литтера; 2008. 563.
4. Захарова Л.И., Тузикова С.А., Кольцова Н.С. Современный патоморфоз ПП ЦНС в раннем неонатальном периоде. Актуальные проблемы педиатрии: материалы XVII конгресса педиатров России с международным участием. М.; 2014. 340.
5. Тузикова С.А., Захарова Л.И. Обоснование программы прогнозирования развития ВЖК у глубококондоношенных детей. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015; 9 (2): 297–304.
6. Савельева Г.М., Шалина Р.И. Преждевременные роды (диагностика, тактика ведения). Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучения. 2015; 1 (7): 31–39.
7. Тузикова С.А., Захарова Л.И., Росляков А.В., Разживина А.В. Особенности гистоморфологии последствий у глубоко кондоношенных детей с разными вариантами постнатальной дисадаптации. Здоровье семьи – 21 век: электронное периодическое издание. 2014; 2 (2): 169–178. URL: <http://th-21.perm.ru/download> (дата обращения: 02.02.2014).
8. Ramenghi L.A. Neonatal Intensive Care Unit – «Gaslini» Childrens Hospital – Genoa Italy. J. Perinat. Med. 2013; 41: 136.
9. Тузикова С.А., Захарова Л.И., Кольцова Н.С. Problems of modern technology in prevention of perinatal intraventricular hemorrhage in very preterm infants in the early neonatal period. J. Perinat. Med. 2013; 295.
10. Тузикова С.А., Захарова Л.И. Особенности мозгового кровотока у глубококондоношенных детей в динамике неонатального периода. Медицинский альманах. 2014; 2 (32): 111–114.
11. Власюк В.В. Патология головного мозга у новорождённых и детей раннего возраста. М.: ООО «Логосфера»; 2014. 288.
12. Николс Д.Г. От нейрона к мозгу. М.: Либерком; 2011. 671.
13. Володин Н.Н. Неонатология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 848.
14. Рогаткин С.О., Людковская Е.В., Володин Н.Н. Лечение детей, перенесших перинатальную гипоксию в периоде ранней неонатальной адаптации. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2005; 4: 37–40.

15. Рогаткин С.О., Володин М.Г., Дегтярева М.Г. Современный подход к церебропротекторной терапии недоношенных новорожденных в условиях ОРИТ. М.; 2010. 24.
16. Perlman J.M. Neurology: neonatology questions and controversies. Saunders Elsevier; 2008. 225.
17. Raju Tonse N.K., Ariago R.L., Higgins R. Research in Neonatology for the 21st Century: Executive Summary of the National Institute of Child Health and Human Development-American Academy of Pediatrics Workshop. Part I: Academic Issues. Pediatrics. 2005; 115: 468–474.
18. Тушикова С.А. Ранняя постнатальная дисадаптация глубоконедоношенных детей с позиции гестационных особенностей некоторых показателей гемостаза и мозгового кровотока. Аспирантский вестник Поволжья. 2014; 1–2: 142–148.
19. Захарова Л.И., Печкуров Д.В., Кольцова Н.С. Амбулаторная неонатология. Формирование здоровья ребёнка первого года жизни: практическое руководство для врачей-педиатров первичного звена здравоохранения, врачей общей практики, семейных врачей. Самара: ГБОУ ВПО «СамГМУ» Минздрава России; 2014: 254.
20. Volpe J.J. Neurology of the Newborn. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. 1042.
21. Rees S., Harding R., Walker D. The biological basis of injury and neuroprotection in the fetal and neonatal brain. Int. J. Dev. Neurosci. 2011; 29 (6): 551–563.
22. Черняховский О.Б., Кулакова Н.И., Кузнецова В.А., Кушнин С.М. Особенности перинатального периода у доношенных и недоношенных новорождённых с внутрижелудочковыми кровоизлияниями гипоксического генеза. М.; 2008: 59–63.
23. Miller S.L., Yan E., Castillo-Melendez M., Jenkins B.G., Walker D.W. Melatonin provides neuroprotection in the late-gestation fetal sheep brain in response to umbilical cord occlusion. Dev. Neurosci. 2005; 27: 200.
24. Кулаков В.И., Вихляева Е.М., Байбарина Е.Н., Колдер Э., Макилвейн Дж. Перинатальный аудит при преждевременных родах. М.: Водолей Publishers; 2005. 224.
25. Ozturk E., Demirbilek S., Dut A. Kadir, Saricicek V., Gulec M., Akyol O. Antioxidant properties of propofol and erythropoietin after closed head injury in rats. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2005; 29: 922–927.
26. Bierer R., Peceny M.C., Hantenberger C.N., Ohis R.K. Erythropoietin conception and neurodevelopmental outcome in preterm infants. Pediatrics. 2006; 118: 635–640.
27. Cilio M.R., Ferriero D.M. Sinergistic neuroprotective therapies with hypothermia. Semin. Fetal Neonatal Med. 2010; 15: 293–298.
28. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Смирнова А.А. Асфиксия доношенных новорожденных. Комплексная терапия с использованием краниocereбральной гипотермии. Акушерство и гинекология. 2015; 4: 19–24.
29. Бараинёв Ю.И. Перинатальная неврология. М.: Триада X; 2005. 672.
30. Кулакова В.И., Бараинёва Ю.И. Новорожденные высокого риска. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 528.
31. Порецкова Г.Ю. Особенности белково-синтетической функции печени у недоношенных новорождённых детей при физиологическом и осложнённом течении постнатальной адаптации: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара; 2004. 23.
32. Яцык Г.В. Алгоритмы диагностики, лечения и реабилитации перинатальной патологии маловесных детей. М.; 2002. 96.
33. Дементьева Г.М., Рюмина И.И., Фролова М.И. Выхаживание глубоконедоношенных детей: современные состояния проблемы. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2004; 3: 60–66.
34. Демьянова Т.Г., Григорьянц Л.Я., Авдеева Т.Г., Румянцев А.Г. Наблюдение за глубоко недоношенными детьми на первом году жизни. М.: Медпрактика; 2006. 148.
35. Боровик Т.Э., Ладодо К.С. Клиническая диетология детского возраста: руководство для врачей. М.: МИА; 2015. 720.
36. Morales E., Bustamante M., Gonzalez J.R. Genetic variants of the FADS gene cluster and ELOVL gene family, colostrums LCPUFA levels, breastfeeding, and child cognition. PLoS One. 2011; 6: 171–181.

OPPORTUNITIES OF NEUROPROTECTIVE THERAPY FOR PERINATOLOGY

L.I. Zakharova, S.A. Tupikova

Samara State Medical University, Samara, Russia

e-mail: kdbsamgmu@yandex.ru

A new approach to neuropsychic health gain in children is to ensure optimal perinatal neuro-ontogenesis development. The relevance of this problem is associated with the increase in the number of premature babies and those with perinatal pathology. The authors search for early causes of neurological deviant development since the perinatal period. Chronic intoxication, somatic and infectious pathology, malnutrition during pregnancy, and pregnancy disorders are among these causes.

The work describes modern pathomorphosis of perinatal brain damage due to preterm birth, germinal matrix persistence, subependymal and intraventricular hemorrhages. Much attention is paid to early prevention of retardation in neuropsychic development, beginning with the perinatal period. The syndrome neuro-cardio-respiratory depression in fetus and newborn is described. The article presents modern data on the possibilities of complex neuroprotective therapy in perinatology in order to ensure the physiological flow of perinatal neuro-ontogenesis in preterm and full-term infants. The authors present their own data on maternal history in 90 women with preterm delivery at low gestational age and on cerebral blood flow in extremely preterm infants under the development of intraventricular hemorrhage (grade 1). They also touch upon the problems dealing with administration of pharmacological neuroprotective agents and natural metabolites. The article presents new data on neuroprogramming role of nutrition in the perinatal period.

Keywords: perinatal neuroontogenesis, preterm (premature) and full-term infants, subependymal and intraventricular hemorrhages, cerebral blood flow, neuroprotective agents, neurodietology.

References

1. Ugryumov M.V. *Neyrodenegerativnye zabolevaniya: ot genoma do tselostnogo organizma. Kognitivnye funktsii i ikh regulyatsii v norme i pri patologii* [Neurodegenerative disease: from genome to the complete organism. Cognitive functions and their regulation in health and disease]. Moscow; 2014. 843 (in Russian).
2. Pal'chik A.B., Fedorova L.A., Ponyatishin A.E. *Nevrologiya nedonoshennykh detey* [Neurology of preterm infants]. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 352 (in Russian).
3. Skvortsov I.A. *Nevrologiya razvitiya* [Neurology of development]. Moscow: Littera; 2008. 563 (in Russian).
4. Zakharova L.I., Tupikova S.A., Kol'tsova N.S. *Sovremennyy patomorfoz PP TsNS v rannem neonatal'nom periode. [Modern pathomorphosis of CNS perinatal affection in the early neonatal period]. Aktual'nye problemy pediatrii: materialy XVII kongressa pediatrov Rossii s mezhdunarodnym uchastiem* [Topical issues in pediatrics: Proceedings of the 27th Congress of Russian pediatricians]. Moscow; 2014. 340 (in Russian).
5. Tupikova S.A., Zakharova L.I. *Obosnovanie programmy prognozirovaniya razvitiya VZhK u glubokonedonoshennykh detey* [Forecasting the development of IVH in extremely premature children]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2015; 9 (2): 297–304 (in Russian).
6. Savel'eva G.M., Shalina R.I. *Prezhdevremennyye rody (diagnostika, taktika vedeniya)* [Premature delivery (diagnostics, tactics)]. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniya*. 2015; 1 (7): 31–39 (in Russian).
7. Tupikova S.A., Zakharova L.I., Roslyakov A.V., Razzhivina A.V. *Osobennosti gistomorfologii posledov u gluboko nedonoshennykh detey s raznymi variantami postnatal'noy disadaptatsii* [Peculiarities of placental histomorphology in extremely premature infants with different types of postnatal disadaptation]. *Zdorov'e sem'i – 21 vek: elektronnoe periodicheskoe izdanie*. 2014; 2 (2): 169–178. Available at: <http://th-21.perm.ru/download> (accessed: 02.02.2014) (in Russian).

8. Ramenghi L.A. Neonatal Intensive Care Unit – «Gaslini» Childrens Hospital – Genoa Italy. *J. Perinat. Med.* 2013; 6: 136.
9. Tupikova S.A., Zakharova L.I., Kol'tsova N.S. Problems of modern technology in prevention of perinatal intraventricular hemorrhage in very preterm infants in the early neonatal period [Modern technology in prevention of perinatal intraventricular hemorrhage in extremely premature infants during the early neonatal period]. *J. Perinat. Med.* 2013; 295 (in Russian).
10. Tupikova S.A., Zakharova L.I. Osobennosti mozgovogo krvotoka u glubokonedonoshennykh detey v dinamike neonatal'nogo perioda [Peculiarities of cerebral blood flow in extremely premature infants in the neonatal period]. *Meditinskiy al'manakh.* 2014; 2 (32): 111–114 (in Russian).
11. Vlasyuk V.V. *Patologiya golovnogogo mozga u novorozhdennykh i detey rannego vozrasta* [Brain pathology in newborns and infants]. Moscow: Logosfera; 2014. 288 (in Russian).
12. Nikols D.G. *Ot neyrona k mozgu* [From neuron to brain]. Moscow: Liberkom; 2011. 671 (in Russian).
13. Volodin N.N. *Neonatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Neonatology. National manual]. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 848 (in Russian).
14. Rogatkin S.O., Lyudkovskaya E.V., Volodin N.N. Lechenie detey, perenesших perinatal'nyu gipoksiyu v periode ranney neonatal'noy adaptatsii [Treatment of children with perinatal hypoxia in the early neonatal adaptation period]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2005; 4: 37–40 (in Russian).
15. Rogatkin S.O., Volodin M.G., Degtyareva M.G. *Sovremennyy podkhod k tserebroprotektornoy terapii nedonoshennykh novorozhdennykh v usloviyakh ORIT* [Modern approach to cerebroprotective therapy of premature infants in ICU]. Moscow; 2010. 24 (in Russian).
16. Perlman J.M. *Neurology: neonatology questions and controversies.* Saunders Elsevier; 2008. 225.
17. Raju Tonse N.K., Ariago R.L., Higgins R. Research in Neonatology for the 21st Century: Executive Summary of the National Institute of Child Health and Human Development-American Academy of Pediatrics Workshop. Part I: Academic Issues [Research in Neonatology for the 21st Century: Executive Summary of the National Institute of Child Health and Human Development-American Academy of Pediatrics Workshop. Part I: Academic Issues]. *Pediatrics.* 2005; 115: 468–474.
18. Tupikova S.A. Rannaya postnatal'naya disadaptatsiya glubokonedonoshennykh detey s pozitsii gestatsionnykh osobennostey nekotorykh pokazateley gemostaza i mozgovogo krvotoka [Early postnatal disadaptation in extremely premature infants considering gestational characteristics of hemostasis and cerebral blood flow]. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya.* 2014; 1–2: 142–148 (in Russian).
19. Zakharova L.I., Pechkurov D.V., Kol'tsova N.S. *Ambulatornaya neonatologiya. Formirovanie zdorov'ya rebenka pervogo goda zhizni: prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachey-pediatrov pervichnogo zvena zdavookhraneniya, vrachey obshchey praktiki, semeynykh vrachey* [Outpatient neonatology. Formation of healthy lifestyle in infants: Practical guide for pediatricians (primary health care), general practitioners, and family doctors]. Samara: GBOU VPO «SamGMU» Minzdrava Rossii; 2014. 254 (in Russian).
20. Volpe J.J. *Neurology of the Newborn.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. 1042.
21. Rees S., Harding R., Walker D. The biological basis of injury and neuroprotection in the fetal and neonatal brain [The biological basis of injury and neuroprotection in the fetal and neonatal brain]. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2011; 29 (6): 551–563.
22. Chernyakhovskiy O.B., Kulakova N.I., Kuznetsova V.A., Kushnir S.M. *Osobennosti perinatal'nogo perioda u donoshennykh i nedonoshennykh novorozhdennykh s vnutrizheludochkovymi krovoizliyaniyami gipoksicheskogo geneza* [Peculiarities of the perinatal period in premature and mature infants with hypoxic intraventricular hemorrhage]. Moscow; 2008: 59–63 (in Russian).
23. Miller S.L., Yan E., Castillo-Melendez M., Jenkins B.G., Walker D.W. Melatonin provides neuroprotection in the late-gestation fetal shepp brain in response to umbilical cord occlusion [Melatonin neuroprotection in the late-gestation fetal brain shepp in response to umbilical cord occlusion]. *Dev. Neurosci.* 2005; 27: 200.
24. Kulakov V.I., Vikhlyaeva E.M., Baybarina E.N., Kolder E., *Makilveyn Dzh. Perinatal'nyy audit pri prezhddevremennykh rodakh* [Perinatal audit in premature delivery]. Moscow: Vodoley Publishers; 2005. 224 (in Russian).
25. Ozturc E., Demirbilek S., Dut A., Kadir., Saricicek V., Gulec M., Akyol O. Antioxidant properties of propofol and erythropoietin after closed head injury in rats [Antioxidant properties of propofol and erythropoietin after closed head injury in rats]. *Prog. NeuroPsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2005; 29: 922–927.

26. Bierer R., Peceny M.C., Hantenberger C.N., Ohis R.K. Erythropoietin conception and neurodevelopmental outcome in preterm infants [Erythropoietin conception and severe neurodevelopmental outcome in preterm infants]. *Pediatrics*. 2006; 118: 635–640.
27. Cilio M.R., Ferriero D.M. Sinergistic neuroprotective therapies with hypothermia [Sinergistic neuroprotective therapies with hypothermia]. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2010; 15: 293–298.
28. Savel'eva G.M., Shalina R.I., Smirnova A.A. Asfiksiya donoshennykh novorozhdenykh. Kompleksnaya terapiya s ispol'zovaniem kraniotserebral'noy gipotermii [Asphyxia in full-term newborns. Complex therapy with craniocerebral hypothermia]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; 4: 19–24 (in Russian).
29. Barashnev Yu. I. *Perinatal'naya nevrologiya* [Perinatal neurology]. Moscow: Triada Kh; 2005. 672 (in Russian).
30. Kulakova V.I., Barashneva Yu.I. *Novorozhdennye vysokogo riska* [High-risk newborns]. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. 528 (in Russian).
31. Poretskova G.Yu. *Osobennosti belkovo-sinteticheskoy funktsii pecheni u nedonoshennykh novorozhdennykh detey pri fiziologicheskom i oslozhnennom techenii postnatal'noy adaptatsii* [Characteristics of liver protein-synthetic function in premature infants with physiological and complicated periods of postnatal adaptation]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Samara; 2004. 23 (in Russian).
32. Yatsyk G.V. *Algoritmy diagnostiki, lecheniya i reabilitatsii perinatal'noy patologii malovesnykh detey* [Diagnostics, treatment and rehabilitation of perinatal pathology in underweight children]. Moscow; 2002. 96 (in Russian).
33. Dement'eva G.M., Ryumina I.I., Frolova M.I. Vykazhivanie glubokonedonoshennykh detey: sovremennye sostoyaniya problemy. [Nursing of extremely premature babies: state-of-the-art]. *Pediatrics im. G.N. Speranskogo*. 2004; 3: 60–66 (in Russian).
34. Dem'yanova T.G., Grigor'yants L.Ya., Avdeeva T.G., Rumyantsev A.G. *Nablyudenie za gluboko nedonoshennymi det'mi na pervom godu zhizni*. [Monitoring of extremely premature newborns during the first year of life]. Moscow: Medpraktika; 2006. 148 (in Russian).
35. Borovik T.E., Ladodo K.S. *Klinicheskaya dietologiya detskogo vozrasta: rukovodstvo dlya vrachey* [Clinical nutrition for infants: Physician's manual]. Moscow: MIA; 2015. 720 (in Russian).
36. Morales E., Bustamante M., Gonzalez J.R. Genetic variants of the FADS gene cluster and ELOVL gene family, colostrums LCPUFA levels, breastfeeding, and child cognition. *PLoS One*. 2011; 6: 171–181.

УДК 618.35:616-056.52

DOI 10.23648/UMBJ.2017.27.7078

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА У БЕРЕМЕННЫХ С ОЖИРЕНИЕМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Н.И. Кан¹, Т.А. Федорина², Д.Р. Николаева-Балл¹, Л.Н. Ванина¹

¹ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», г. Самара, Россия

e-mail: kannina1947@mail.ru

Цель – изучить особенности функционального состояния фетоплацентарного комплекса в зависимости от формы ожирения и развития метаболического синдрома.

Материалы и методы. Исследовали состояние фетоплацентарного комплекса у 229 женщин, из них 46 – с нейроэндокринным ожирением (НЭО), 41 – с алиментарно-конституциональным (АКО), 20 женщин без ожирения; а также 85 – с метаболическим синдромом (МС) и 37 женщин без метаболического синдрома. Ультразвуковую фето- и плацентометрию, доплерометрию сосудов матки и пуповины осуществляли на ультразвуковых аппаратах HDJ-3000 и Aloka SSD-650. Морфологическое исследование плацент проводили по методу А.П. Милованова и А.И. Брусиловского в модификации Е.П. Калашниковой. Для оценки роста и развития плода использовали перцентильную оценку ультразвуковой биометрии.

Результаты. У беременных с ожирением увеличиваются показатели систоло-диастолического отношения (СДО) в артерии пуповины с 28 нед. беременности на 17,3 %, после 36 нед. – на 33,8 %, что указывает на риск антенатального поражения плода.

Плаценты женщин с НЭО имеют морфологические признаки активации плацентарных гормонов в 53,3 % случаев в форме патологической незрелости ворсин; у женщин с АКО в 67,9 % имеет место угнетение синтеза плацентарных гормонов, сочетающееся в 57,1 % случаев с маловодием.

При МО показатели СДО в маточных артериях превышают показатели нормы в 75,3 % случаев, в артериях пуповины – в 57,7 %, в аорте плода – в 62,4 %.

Заключение. У каждой второй женщины с НЭО снижена скорость кровотока в пуповине плода, нарушено формирование ворсинчатого дерева, что указывает на развитие вторичной плацентарной недостаточности. При АКО выявлены деструктивные изменения, ишемия плаценты, склерозирование и фиброз стромы, что является признаком первичной декомпенсированной плацентарной недостаточности.

При МО на ранних этапах беременности отмечены выраженные реологические нарушения в межворсинчатом пространстве и ангиоматозные изменения в ворсинах с выключением терминальных ворсин из плацентарного обмена.

Ключевые слова: адаптивные реакции, метаболический синдром, беременность, преэклампсия, система «мать-плод».

Введение. ВОЗ рассматривает ожирение как эпидемию, охватившую миллионы людей. У женщин с ожирением значительно повышается частота осложненного течения беременности, родов и антенатальных повреждений плода, обусловленных формированием плацентарной недостаточности [1–3].

При ожирении, особенно абдоминального типа, наблюдаются гормональные и метаболические нарушения, объединенные в понятие «метаболический синдром» (МС). Распространенность МС, по данным ВОЗ, дости-

гает 20 % среди взрослого населения. При метаболическом синдроме патогенетическим механизмом развития осложнений беременности, в частности преэклампсии и хронической плацентарной недостаточности со сниженным плодово-плацентарным кровотоком, является дисфункция эндотелия и протромботический эффект, в т.ч. и в сосудах плаценты [4–6].

Современное представление о морфофункциональных признаках фетоплацентарной недостаточности (ФПН) основано на

оценке состояния компенсаторно-приспособительных реакций плаценты [7]. При ожирении снижаются объем и масса плаценты [8], кровоток в зависимости от степени ожирения [9]. Однако сведения о функциональном состоянии фетоплацентарного комплекса при ожирении и метаболическом синдроме у матери достаточно противоречивы.

Цель исследования. Изучение особенностей функционального состояния фетоплацентарного комплекса в зависимости от формы ожирения и развития метаболического синдрома.

Материалы и методы. Абдоминальный тип ожирения определяли по отношению объемов талии и бедра (ОТ/ОБ>0,85). Для верификации МС использовали критерии Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, 2005).

Изучали особенности функционального состояния фетоплацентарного комплекса у 229 женщин, из них 46 чел. с нейроэндокринным ожирением (НЭО), 41 чел. с алиментарно-конституциональным ожирением (АКО), 20 женщин без ожирения, 85 чел. с МС и 37 женщин без МС.

Ультразвуковую фето- и плацентометрию, доплерометрию сосудов матки и пуповины в 50 исследованиях осуществляли на ультразвуковых аппаратах HDJ-3000 и А1ока SSD-650, снабженных доплерометрическим

блоком пульсовой волны. Изучали кривые скорости кровотока в артерии пуповины и аорте плода, в маточных артериях с расчетом систоло-диастолического отношения (СДО) и индекса резистентности: $IP = A - B/A$, где А – максимальная систолическая скорость кровотока, В – конечная диастолическая скорость кровотока.

Морфологическое исследование плаценты проводили по методу А.П. Милованова и А.И. Брусиловского (1987) в модификации Е.П. Калашниковой (1988).

Для исследования роста и развития плода использовали перцентильную (П) оценку его ультразвуковой (УЗ) биометрии.

Математическую обработку данных производили методами описательной статистики с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Office Excel 7.0 и STATISTICA 8.0.

Результаты. Динамика отклонения биометрических значений у беременных с ожирением от значений, характерных для популяции, представлена на рис. 1.

Кривая роста бипариетального размера головы (БПР) от 17 до 32 нед. расположена ниже 50П популяционного уровня и в эти же сроки от 24 до 48 % наблюдений – ниже 25П, что является признаком гипотрофии плода; в 33–36 нед. кривая роста соответствовала 54П (34,4–71,2), затем наблюдалось снижение до 37П (23,5–55,1).

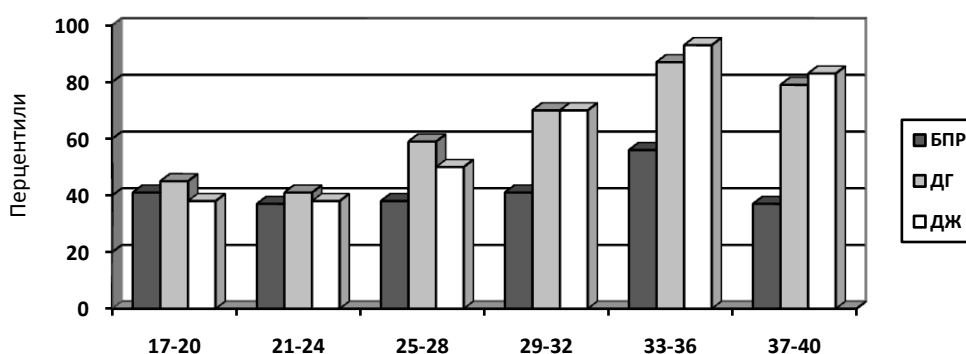


Рис. 1. Динамика УЗ-размеров плода у беременных с ожирением

Анализ динамики диаметра груди (ДГ) плода выявил отставание в сроки с 17 до 25 нед. беременности (медиана показателя от 25 до 50П), с 26 до 28 нед. показатели соответствовали 50П (38,1–48,4), у беременных

с НЭО данный показатель превосходил популяционное значение (больше 75П).

При анализе кривых роста диаметра живота (ДЖ) плода было отмечено, что до 24 нед. беременности показатели медианы

находились ниже 50П (37,2–78,1). К 27 нед. ДЖ плодов у матерей с АКО достигали медианы 51П (27,1–75,1), в то время как у беременных с НЭО дальнейший рост параметра вплоть до родоразрешения продолжал увеличиваться.

Аналогично предыдущим параметрам с ранних сроков гестации до 29 нед. 20–36 %

всех измерений ДЖ находились ниже уровня 25П, что является характерным признаком гипотрофии плода и плацентарной недостаточности у беременных с АКО.

Показатели кровотока в артерии пуповины (табл. 1) свидетельствовали о состоянии сосудистого сопротивления периферического русла плаценты

Таблица 1

Показатели СДО в артерии пуповины у беременных с ожирением

Группа	Срок гестации		
	21–27 нед.	28–36 нед.	37–40 нед.
НЭО, n=46	3,81 (3,44–4,81)	3,78* (3,10–4,33)	3,48** (3,09–4,05)
АКО, n=41	3,41 (3,17–3,76)	3,14* (2,87–3,65)	3,05** (2,70–3,51)
Контрольная группа, n=20	3,22 (2,3–3,92)	2,95 (2,63–3,10)	2,60 (2,30–2,95)

Примечание. Достоверность различий с контрольной группой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$. Далее обозначения те же.

У беременных с ожирением с 28 нед. гестации выявлялось достоверное ($p < 0,05$) увеличение показателей СДО, что отражало снижение плацентарной перфузии и наличие выраженной плацентарной недостаточности. У беременных с ожирением и без него разница значений данного показателя составляла 17,3 % ($p = 0,05$) до 36 нед., 33,8 % ($p < 0,001$) –

после 36 нед., что свидетельствовало о нарастании тяжести нарушений в системе «мать-плацента-плод» и указывало на повышение риска антенатального поражения плода.

Доплерограмма кровотока в артерии пуповины у женщин с ожирением в 36 нед. представлена на рис. 2.

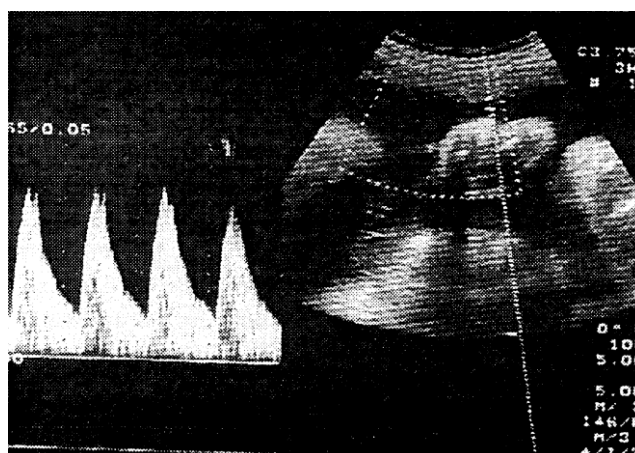


Рис. 2. Доплерограмма кровотока в артерии пуповины у женщины с ожирением (беременность 36 нед.)

Нулевой и отрицательный диастолический кровоток в артерии пуповины у беременных с ожирением (как признак критиче-

ского кровотока) был выявлен в 38,9 % наблюдений при антенатальной гибели плода и постнатальной гибели новорожденного.

Изучение состояния кровотока в аорте плода показало достоверное ($p<0,05$) повышение показателя СДО с 28 нед. гестации (табл. 2).

У 80 % беременных с АКО с 28 нед. беременности показатели СДО в аорте плода

превышали верхние границы контрольной группы ($p<0,001$) и были достоверно ($p<0,01$) выше аналогичных показателей беременных с НЭО. Такая выраженная декомпенсация плодово-плацентарного кровообращения возникла на фоне преэклампсии.

Таблица 2

Показатели СДО в аорте плода у беременных с ожирением

Группа	Срок гестации		
	21–27 нед.	28–36 нед.	37–40 нед.
НЭО, n=46	6,03 (5,01–6,65)	6,05* (5,55–6,77)	5,78** (5,32–6,71)
АКО, n=41	5,96 (4,56–6,47)	5,85* (5,12–6,53)	5,64** (5,30–6,54)
Контрольная группа, n=20	5,65 (5,12–6,53)	4,85 (4,41–5,71)	4,31 (4,19–5,28)

Параллельно с увеличением срока гестации возрастала и степень нарушения гемодинамики у плода. В 28–36 нед. разница в значениях данного показателя у беременных с ожирением и без него составляла 24,7 %, после 36 нед. гестации достигала 30,9 %, что свидетельствовало о нарастании признаков страдания плода (рис. 3).

В 27,8 % наблюдений было выявлено критическое состояние кровотока и имели место антенатальная гибель плода и постнатальная гибель новорожденного. Наличие нулевого или отрицательного диастолического компонента кровотока в аорте плода сви-

детельствовало о критическом состоянии фетоплацентарного комплекса.

Показатели СДО и ИР маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока у беременных с МС представлены в табл. 3.

Отмечено повышение СДО в артерии пуповины у 57,7 % беременных с МС и у 67,6 % женщин без МС. Повышение СДО в аорте плода зафиксировано у 62,4 % женщин с МС и только у 43,2 % в группе без МС. У 36,5 % плодов женщин с МС показатели аортального кровотока сочетались с изменениями пуповинного кровотока.

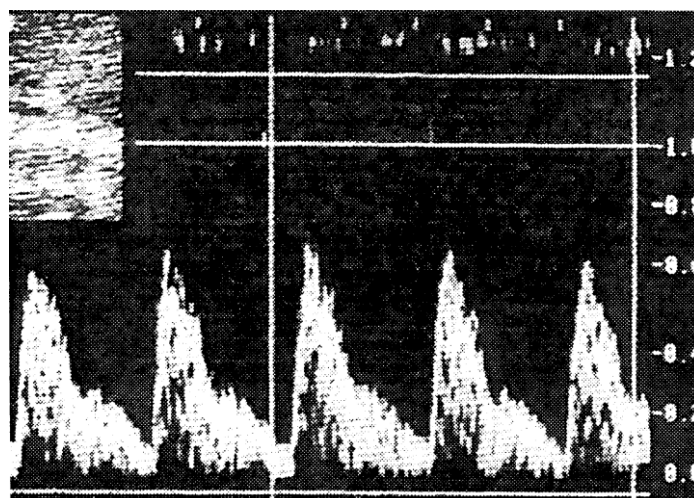


Рис. 3. Доплерограмма кровотока в грудной аорте плода у женщины с ожирением (беременность 34 нед.)

Таблица 3

Показатели СДО и ИР маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока

Показатель	МС, n=85				Без МС, n=37			
	Маточная артерия		Артерия пуповины	Аорта плода	Маточная артерия		Артерия пуповины	Аорта плода
	левая	правая			левая	правая		
СДО	2,04±0,22	2,17±0,32	2,57±0,09*	6,50±0,57*	1,93±0,15	1,98±0,23	2,49±0,12	5,94±0,02
ИР	0,48±0,03	0,49±0,04	0,61±0,01*	0,83±0,01*	0,48±0,03	0,47±0,05	0,59±0,02	0,82±0,02

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

Таким образом, у беременных с метаболическим синдромом выявлены нарушения маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотоков, формирующие плацентарную недостаточность и способствующие развитию постгипоксических осложнений у новорожденных.

Сравнение доплерометрических показателей нарушений кровотока с биофизическим профилем плода показало достоверное уменьшение окружности живота ($p < 0,05$), что является признаком гипотрофии плода и проявлением плацентарной недостаточности у беременных с МС.

Проведенный микроскопический анализ плацент позволил разделить их на три подгруппы по типам эндокринной активности эпителиальных и вневорсинчатых структур: с морфофункциональными признаками активации синтеза плацентарных гормонов (37); с относительно нормальным уровнем гормональной функции синцитиотрофобласта ворсин и вневорсинчатых структур (33); с признаками угнетения эндокринной функции плаценты (28). В контрольной группе было 20 наблюдений.

У пациенток с НЭО плацента имела морфологические признаки активации синтеза плацентарных гормонов. Макроскопически плацентарная ткань была избыточно полнокровна, с небольшими по объему межворсинчатыми кровоизлияниями, подчеркнутым рисунком котиледонов. В большинстве наблюдений (53,3 %) преобладал вариант патологи-

ческой незрелости. Доминировали ворсины с умеренной васкуляризацией стромы и уменьшением объема межворсинчатого пространства (рис. 4).

В 26,7 % наблюдений диагностировано преобладание промежуточных незрелых ветвей; в 13,3 % – вариант относительной незрелости ворсин. При электронно-микроскопическом исследовании незрелые ворсины имели утолщенный эпителиальный слой, выраженную плотную сеть микроворсинок на поверхности синцитиотрофобласта, гипертрофированную гранулярную сеть (рис. 5).

В плодных капиллярах видно выбухание ядерной зоны в просвет капилляра и множественные цитоплазматические отростки (рис. 6), микроскопические псевдокисты.

Имели место и реологические нарушения. В незрелой строме ворсинчатого дерева отмечены изменения сосудистой сети компенсаторного характера.

Морфологический тип угнетения синтеза плацентарных гормонов выявлен в 67,9 % плацент женщин с АКО и в 32,1 % случаев при НЭО. Ворсинчатое дерево плаценты незрелое. Отмечено диссоциированное развитие котиледонов (30,8 %) и доминирование промежуточных дифференцированных ворсин со слабой васкуляризацией. Вариантом патологической незрелости оказались случаи, когда преобладали промежуточные незрелые ворсины с четко обозначенными стромальными каналами и клетками Кашенко–Гофбауэра в их просветах (рис. 7).

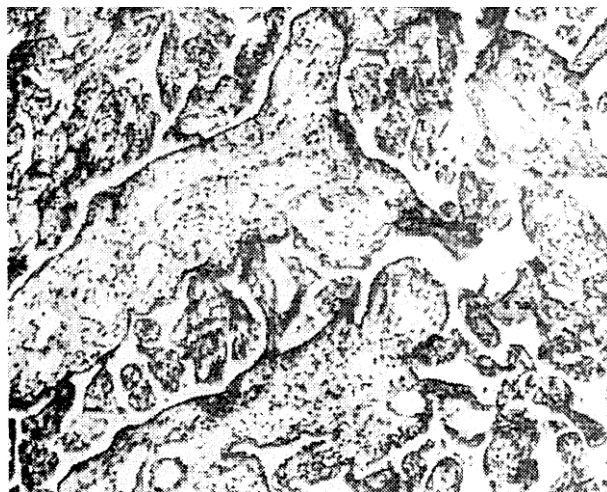


Рис. 4. Преобладание промежуточных ворсин с небольшим числом терминальных ветвей (окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 63$)

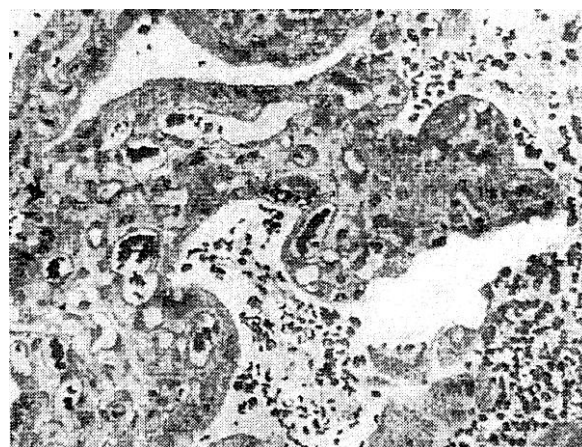
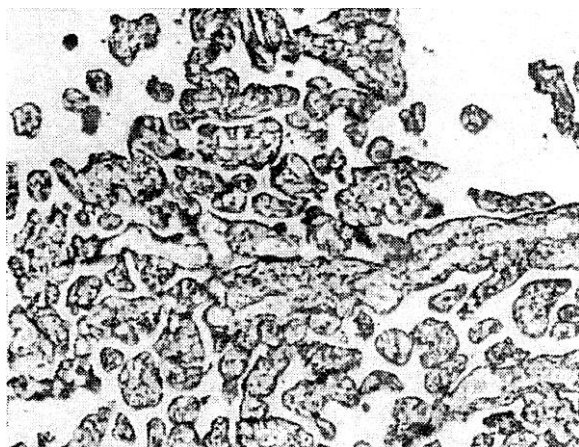


Рис. 5. Ветвление многочисленных терминальных ворсин в плацентах женщин с ожирением

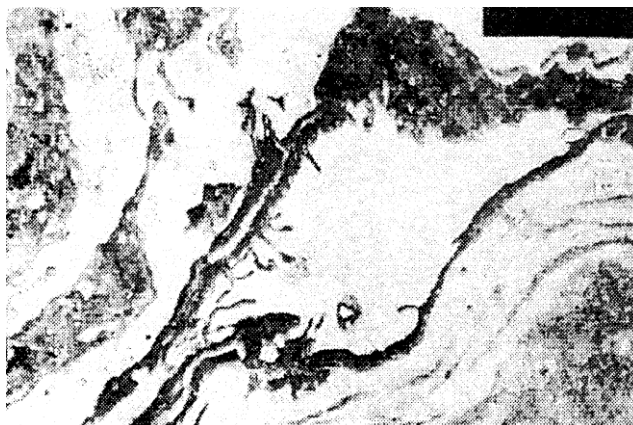


Рис. 6. Продольный срез узкого капилляра, неравномерная толщина эндотелиального слоя, многочисленные выросты в просвет, перикапиллярный склероз (электроннограмма, ув. $\times 2500$)



Рис. 7. Компенсаторный ангиоматоз в плацентах у женщин с ожирением: терминальные ворсины с широкими синусоидами, заполненными эритроцитами плода (окраска гематоксилином)

Наблюдались участки с обширными скоплениями межворсинчатого фибринолиза, псевдоинфарктов, выявлялись функциональные зоны при сближении промежуточных дифференцированных и терминальных ворсин, которые не участвовали в маточно-плацентарной циркуляции. Отмечено значительное урежение поверхностного слоя микроворсинок и истончение цитоплазмы синцитиотрофобласта с обеднением органелл. В ядрах синцитиотрофобласта обнаруживался некроз. Выявлены изменения в плодных ка-

пиллярах и эритроцитах, изменение их формы, что косвенно характеризует нарушение эритропоза гипоксической природы у плода.

Микроскопическое исследование плацент у беременных с МС показало наличие ангиоматоза ворсин (рис. 8) и реологических нарушений в межворсинчатом пространстве (рис. 9). При морфологическом исследовании плацент женщин с МС отмечалась более тяжелая фетоплацентарная недостаточность на более ранних этапах беременности относительно женщин с ожирением.

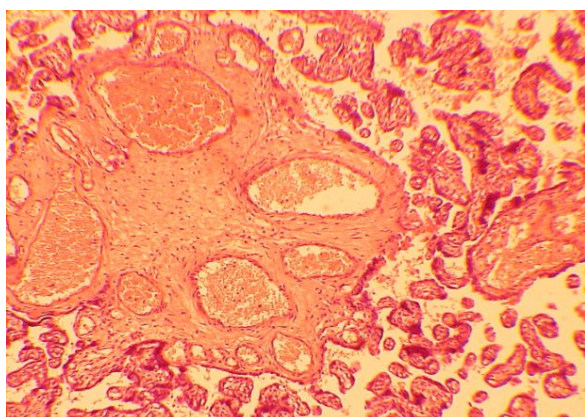


Рис. 8. Ангиоматоз опорной ворсины (ув. $\times 100$)

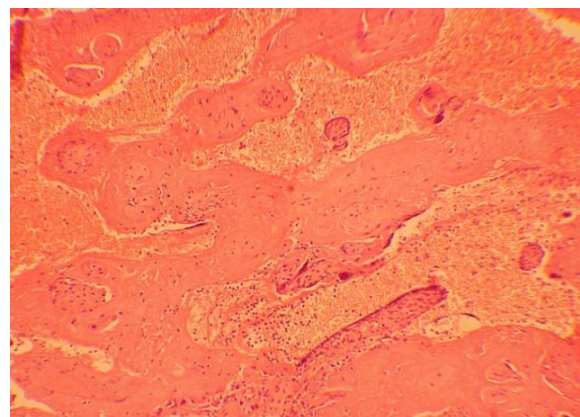


Рис. 9. Межворсинчатое кровоизлияние (ув. $\times 100$)

Обсуждение. Наиболее частым осложнением у беременных с ожирением является развитие хронической плацентарной недостаточности и гипоксии внутриутробного плода. В плацентах преобладают циркуляторные нарушения, обусловленные снижением скорости кровотока и отеком тканей [2], явления склероза [4]. Морфологическим субстратом компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации следует признать усиление васкуляризации ворсин, образование синцитиальных узлов, пролиферации ворсин для уменьшения риска формирования синдрома задержки развития плода из-за сниженного маточно-плацентарного кровотока.

Оценивая гемодинамические показатели при доплерометрическом исследовании характера внутриплацентарного и плодово-плацентарного кровотока, мы отметили, что нулевые значения диастолического кровотока в аорте плода ассоциируются с аналогичными изменениями кровотока в пуповине плода. Нулевой диастолический кровоток в аорте плода обнаружен в 30,9 % случаев ($p=0,05$), в артерии пуповины – в 38,9 % ($p=0,05$). Данный показатель отражает увеличение периферического сопротивления с 28 нед. гестации. Повышение СДО с 28 нед. гестации наблюдалось у 80 % женщин с АКО ($p<0,01$). Состояние кровотока в грудном отделе нисходящей ветви аорты плода отражает состояние компенсаторно-приспособительных механизмов центральной гемодинамики плода в ответ на снижение плацентарной перфузии. Патологические показатели аортального кровотока в сочетании с изменениями пуповинного кровотока не позволяют рассчитывать на рождение ребенка в удовлетворительном состоянии (в 30 % развивается гипотрофия плода при АКО, в 100 % – внутриутробная гипоксия независимо от формы ожирения). По данным других авторов, при ожирении нарушения состояния фетоплацентарного комплекса выявлены у 70,1 % женщин, нарушения маточно-плацентарного кровотока – у 31,1 % [1, 8].

У беременных с метаболическим синдромом при преэклампсии выявлены более выраженные нарушения маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотоков. Об этом свидетельствуют данные доплерометрии: СДО

в артерии пуповины выше на 3,2 % ($p<0,05$), чем в группе без МС; СДО в аорте плода в группе с МС выше на 9,4 % ($p<0,05$) относительно группы женщин без МС, беременность которых также осложнилась преэклампсией.

Результаты проведенных нами морфологических исследований плацент свидетельствуют о формировании в них инволютивно-дистрофических и циркуляторных нарушений. Наиболее ранними признаками проявления плацентарной недостаточности следует признать изменения в сосудах децидуальной оболочки: спазм спиральных артерий и явления стаза, атероматоз с жировым повреждением и некрозом стенок. Подобные изменения существенно уменьшают приток крови в межворсинчатые пространства, способствуют развитию ишемии плаценты и образованию инфарктов. При морфометрическом исследовании обнаружено снижение в 2 раза объема сосудистого русла плодовой части плаценты, уменьшение объема хориального эпителия периферического трофобласта, отложение фибриноида и трансформация терминальных ворсин. Наличие полнокровных фибриноидных изменений отечных и склерозированных ворсин приводит к выключению их из трансплацентарного обмена [6, 7].

Гемодинамические расстройства сопровождаются образованием геморрагических инфарктов, псевдоинфарктов в базальной и хориальных пластинках, тромбов в базальной пластинке и межворсинчатом пространстве. Неполноценность васкуляризации развития хориального дерева плаценты приводит к снижению ее функциональной активности, нарушению синтеза и метаболизма гормонов, что проявляется в медленном увеличении диаметра капилляров и их количества в терминальных отделах ворсин.

Таким образом, в плацентах женщин с ожирением повышаются показатели сосудистого сопротивления, причем более выражено при АКО. Увеличение сопротивления терминальной сосудистой сети плаценты и спазм периферических сосудов – это механизм компенсаторной централизации кровообращения плода в условиях сниженной плацентарной перфузии, кислородного и метаболического дефицита.

Развитие хронической плацентарной недостаточности при ожирении проявляется замедленным созревaniem ворсин, диссоциированным развитием ворсинчатого хориона, наличием инволютивно-дистрофических изменений. Полученные нами данные подтверждаются другими исследователями [10–12]. Нами выделены 3 типа плацент: с «активацией», с «угнетением» и «нормальным» синтезом плацентарных гормонов. У каждой второй женщины с НЭО обнаружен тип «активации» синтеза плацентарных гормонов (нарушения формирования ворсинчатого дерева со II триместра беременности), что характеризуется выраженной патологической незрелостью ворсин в 53,3 % случаев. Компенсаторно-приспособительные реакции в плацентах выражались в гиперплазии концевых ворсин, возрастании числа синцитиокапиллярных мембран, синцитиальных узелков пролиферативного типа, увеличении числа микроворсин. Значительный объем реологических нарушений при относительно слабой выраженности компенсаторного ангиоматоза в терминальных ворсинах указывает на тяжелую степень вторичной плацентарной недостаточности, оцениваемой в 2,3 балла (при 5-балльной шкале).

Плаценты с признаками «угнетения» синтеза плацентарных гормонов наблюдали у 67,9 % женщин с АКО с ранних сроков гестации в сочетании с гипотрофией плода в 72 % случаев. В плацентах были признаки нарушения созревания ворсинчатого дерева со слабой васкуляризацией, нарушением развития котиледонов и другими дефектами плацентации. Обнаружены обширные участки микропатологии на уровне ультраструктурных изменений плацентарного барьера: деструктивные изменения с развитием ишемии, гипоксии отдельных участков плаценты; утолщение базальной мембраны хориального синтиция, снижение числа микроворсинок,

отложение фибриноида в децидуальной оболочке, склерозирование и фиброз стромы, что указывает на декомпенсированную первичную плацентарную недостаточность.

У женщин с МС по данным микроскопического исследования плацент выявили сформированную фетоплацентарную недостаточность. Об этом свидетельствует наличие в плацентах ангиоматоза ворсин и реологических нарушений в межворсинчатом пространстве.

Заключение. Обобщая результаты проведенных исследований, следует указать на несомненную роль ожирения и метаболического синдрома в формировании хронической плацентарной недостаточности, что оказывает неблагоприятное влияние на течение гестационного процесса, внутриутробное развитие плода и перинатальные осложнения. Новорожденные представляют группу риска по формированию высокой частоты ближайших и отдаленных неонатальных осложнений и требуют адекватной терапии и медико-генетического консультирования.

При ожирении и метаболическом синдроме гемодинамические расстройства проявляются снижением скорости кровотока в пуповине плода, нарушением формирования ворсинчатого дерева у каждой второй женщины с НЭО, что свидетельствует о вторичной плацентарной недостаточности; при АКО – деструктивными изменениями с развитием ишемии плаценты, склерозированием и фиброзом стромы, что указывает на первичную декомпенсированную плацентарную недостаточность.

У женщин с метаболическим синдромом на ранних этапах беременности отмечены выраженные реологические нарушения в межворсинчатом пространстве и ангиоматозные изменения в ворсинах с исключением терминальных ворсин из плацентарного обмена.

Литература

1. Бериханова Р.Р. Особенности течения беременности, родов, послеродового периода у пациенток с метаболическим синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград; 2009. 25.
2. Кан Н.И. Репродуктивное здоровье женщин при ожирении: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2004. 50.

3. Mahizir D. Maternal obesity in females born small: Pregnancy complications and offspring disease risk in. *Mol. Nutr. Food Res.* 2015; 14.
4. Кан Н.И., Потатуркина-Нестерова Н.И., Николаева-Балл Д.Р. Метаболический синдром: пути профилактики репродуктивных потерь. Ульяновск: УлГУ, 2013. 92.
5. Репина М.А., Кузьмина-Крутецкая С.Р., Айламазян Э.К., ред. Метаболический синдром у женщин: методические рекомендации. СПб.: Изд-во Н-Л; 2011. 80.
6. Ray J.G. Metabolic syndrome and the risk of placental dysfunction. *Can.* 2005; 27 (12): 1095–1101.
7. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод: руководство для врачей. М.: Медицина; 1999. 448.
8. Карелина О.Б. Фетоплацентарная недостаточность у женщин с гипоталамическим синдромом: диагностика, перинатальные исходы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск; 2008. 24.
9. Николаева-Балл Д.Р., Кан Н.И. Особенности маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока у женщин с метаболическим синдромом. *Гинекология.* 2014; 15: 789–803.
10. Лукьянова Е.В., Михайлова О.И., Тютюник В.Л. Состояние фетоплацентарного комплекса при различных вариантах нарушений формирования ворсинчатого дерева. *Акушерство и гинекология.* 2011; 1: 27–31.
11. Серов В.Н., Кан Н.И., Богданова Е.А. Ожирение и здоровье женщины. М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН; 2005. 184.
12. Сидорова И.С. Акушерство: руководство для практикующих врачей. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2013. 1048.

FUNCTIONAL STATE OF FETOPLACENTAL COMPLEX IN PREGNANT WOMEN WITH OBESITY AND METABOLIC SYNDROME

N.I. Kan¹, T.A. Fedorina², D.R. Nikolaeva-Ball¹, L.N. Vanina¹

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

²Samara State Medical University, Samara, Russia

e-mail: kannina1947@mail.ru

The objective of the study is to examine the characteristics of functional state of fetoplacental complex according to the type of obesity and development of metabolic syndrome.

Materials and Methods. The state of the fetoplacental complex was studied in 229 women, including 46 women with neuroendocrine obesity (NEO), 41 women with the alimentary-constitutional obesity (ACO), and 20 non-obese women. Besides, metabolic syndrome (MS) was observed in 85 women, and 37 women did not demonstrate it. HDJ-3000 and Aloka SSD-650 ultrasound scanner were used for ultrasonic fetoplacentalometry, and Doppler assessment of uterine vessels and umbilical cord. Morphological study of the placenta was carried out according to A.P. Milovanov and A.I. Brusilovsky method (E.P. Kalashnikova's variant). Percentile evaluation of ultrasound biometry was used to assess fetus growth and development.

Results. In pregnant women with obesity, the systolic-diastolic ratio (SDO) in the umbilical cord artery increases by 17.3 % since the 28th week of pregnancy, and by 33.8 % since the 36th week. This fact indicates a risk of antenatal fetal damage.

Placentas of women with NEO have morphological signs of placental hormone activation in 53.3 % of cases, taking form of pathological villous immaturity, while 67.9 % of women with ACO demonstrate suppression of placental hormone synthesis, combined with hyppamnion (57.1 %).

Under metabolic syndrome, SDO values in the uterine arteries exceed the norm in 75.3 %, in the umbilical cord arteries in 57.7 %, and in the fetal aorta in 62.4 % as compared with women without metabolic syndrome.

Conclusion. Every second woman with NEO demonstrates reduced blood flow in the fetus umbilical cord, and abnormalities in villi formation. These disorders indicate the development of secondary placental insufficiency. Women with ACO demonstrate destructive changes, placental ischemia, sclerosis and fibrosis of the stroma. These are the symptoms of primary decompensated placental insufficiency.

At early pregnancy women with a metabolic syndrome have marked rheological defects in the intervillous space and angiomatous changes in villi, when acroteric villi do not take part in placental exchange.

Keywords: adaptive response, metabolic syndrome, pregnancy, preeclampsia, "mother-fetus" system.

Referens

1. Berikhanova R.R. *Osobennosti techeniya beremennosti, rodov, poslerodovogo perioda u patsientok s metabolicheskim sindromom* [Pregnancy, childbirth and the postnatal period in patients with metabolic syndrome]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Volgograd; 2009. 25 (in Russian).
2. Kan N.I. *Reproduktivnoe zdorov'e zhenshchin pri ozhireнии* [Reproductive health of women with obesity]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow; 2004. 50 (in Russian).
3. Mahizir D. Maternal obesity in females born small: Pregnancy complications and offspring disease risk in. *Mol. Nutr. Food Res.* 2015; 14.
4. Kan N.I., Potaturkina-Nesterova N.I., Nikolaeva-Ball D.R. *Metabolicheskiy sindrom: puti profilaktiki reproduktivnykh poter'* [Metabolic syndrome: ways to prevent reproductive losses]. Ulyanovsk: UIGU; 2013. 92 (in Russian).
5. Repina M.A., Kuz'mina-Krutetskaya S.R., Aylamazyan E.K. *Metabolicheskiy sindrom u zhenshchin: metodicheskie rekomendatsii* [Metabolic syndrome in women: guidelines]. St. Petersburg: Izd-vo N-L; 2011. 80 (in Russian).
6. Ray J.G. Metabolic syndrome and the risk of placental dysfunction. *Can.* 2005; 27 (12): 1095–1101.
7. Milovanov A.P. *Patologiya sistemy mat'-platsenta-plod: rukovodstvo dlya vrachey* [Pathology in the system mother-placenta-fetus: physician's guide]. Moscow: Meditsina; 1999. 448 (in Russian).
8. Karelina O.B. *Fetoplatsentarnaya nedostatochnost' u zhenshchin s gipotalamicheskim sindromom: diagnostika, perinatal'nye iskhody* [Placental insufficiency in women with hypothalamic syndrome: diagnosis, perinatal outcomes]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Irkutsk; 2008. 24 (in Russian).
9. Nikolaeva-Ball D.R., Kan N.I. Osobennosti matochno-platsentarnogo i fetoplatsentarnogo krovotoka u zhenshchin s metabolicheskim sindromom [Characteristics of uteroplacental and fetoplacental blood flow in women with metabolic syndrome]. *Ginekologiya.* 2014; 15: 789–803.
10. Luk'yanova E.V., Mikhaylova O.I., Tyutyunik V.L. Sostoyanie fetoplatsentarnogo kompleksa pri razlichnykh variantakh narusheniy formirovaniya vorsinchatogo dereva [Fetoplacental complex under various abnormalities of villous tree formation]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2011; 1: 27–31 (in Russian).
11. Serov V.N., Kan N.I., Bogdanova E.A. *Ozhirenie i zdorov'e zhenshchiny* [Obesity and female health]. Moscow: Nauchnyy tsentr akusherstva, ginekologii i perinatologii RAMN; 2005. 184 (in Russian).
12. Sidorova I.S. *Akusherstvo: rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachey* [Obstetrics: physician's guide]. Moscow: Izdatel'stvo "Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo"; 2013. 1048 (in Russian).

УДК 618.5-089.888.61
DOI 10.23648/UMBJ.2017.27.7079

ИНТРАНАТАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПРИ ЗАПОЗДАЛОМ АБДОМИНАЛЬНОМ РОДОРАЗРЕШЕНИИ

В.Е. Радзинский, С.И. Арабаджян, И.М. Ордиянц

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Министерства образования и науки Российской Федерации, г. Москва, Россия

e-mail: radzinsky@mail.ru

Кесарево сечение в XXI в. является самой распространенной из крупных операций, которой подвергаются женщины во всем мире. Это объясняется сменой установок классического акушерства на перинатальное, расширением показаний к кесареву сечению и, соответственно, ростом его частоты. Родоразрешение пациенток группы высокого риска с помощью операции кесарева сечения способствует снижению перинатальной и материнской смертности, однако сопряжено с более высоким риском развития осложнений [1, 2].

Цель исследования – определить влияние интранатальных факторов риска на исход абдоминального родоразрешения при полном раскрытии маточного зева.

Результаты. Исследования показали, что исходы родов находятся в прямой зависимости от суммы баллов перинатального риска и интранатального прироста. В процессе родов интранатальный прирост способствовал переходу женщин из группы низкого и среднего перинатального риска (26,8 %) в группу высокого риска, более неблагоприятную в плане прогнозирования исхода родов как для матери, так и для плода.

Ключевые слова: интранатальные факторы риска, абдоминальное родоразрешение.

Введение. Поиск оптимальной частоты абдоминального родоразрешения остается одной из наиболее сложных и актуальных проблем современного акушерства. До настоящего времени не получены однозначные данные об оптимальных значениях частоты кесарева сечения, которые не только приводили бы к улучшению перинатальных показателей, но и не повышали бы операционный риск [3, 4].

ВОЗ, основываясь на принципах доказательной медицины, рекомендует придерживаться частоты кесарева сечения в пределах 5–15 %. По мнению В.Н. Серова [5], В.Е. Радзинского и соавт. [1], повышение частоты абдоминальных родоразрешений выше 15–17 % приводит к увеличению случаев осложнений оперативного вмешательства, оставляя неизменной частоту перинатальной смертности.

Цель исследования. Определить связь интранатальных факторов риска и исхода абдоминального родоразрешения при полном раскрытии маточного зева.

Материалы и методы. Объектом статистического исследования на различных его этапах явились 72 женщины, родившие путем операции кесарева сечения при полном раскрытии маточного зева.

Принципом формирования исследуемой группы явилась набранная сумма баллов пренатальных факторов риска. Для оценки факторов риска в родах была использована таблица балльной оценки интранатальных факторов риска, разработанная на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов РУДН [6]. Для определения силы влияния интранатальных факторов риска на исход родов был проведен корреляционный анализ (корреляция рангов Спирмена (R)).

При поступлении у каждой пациентки оценивались пренатальные факторы риска. В зависимости от суммы факторов пренатального риска все беременные были разделены на 2 группы: I группа – низкая степень риска (18 чел.), II – средняя степень риска (54 чел.).

В соответствии с задачами исследования для оценки перинатальных факторов риска была использована таблица балльной оценки пренатальных факторов риска, опубликованная в приложении № 1 к приказу Министерства здравоохранения СССР № 430 от 22 апреля 1981 г., разработанная О.Г. Фроловой и Е.И. Николаевой, модифицированная на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН [3]. Суммарный подсчет всех имеющихся антенатальных баллов и оценка их изменения проводились по триместрам. Особое внимание уделялось их изменению в интранатальном периоде. В соответствии с рекомендациями С.А. Князева [3] оцененные по вышеуказанной таблице факторов риска беременные распределялись по трем группам: до 15 баллов – низкая степень риска; 15–25 баллов – средняя степень риска; более 25 баллов – высокая степень риска.

Графический анализ родовой деятельности (партография) отражал зависимость раскрытия маточного зева и продвижения головки плода от длительности родов, позволяя выявить возможные отклонения от нормы. К ним относились: пролонгирование латентной фазы, задержка активной фазы раскрытия маточного зева, задержка или стремительное продвижение головки, замедление или стремительное раскрытие маточного зева.

Математическая обработка полученных результатов проводилась с помощью многофакторного корреляционно-регрессионного анализа. Для создания базы данных и обработки статистического материала использовался персональный компьютер. В качестве основного программного обеспечения выбран пакет модулей для статистической обработки данных STATISTICA for Windows, Release 9.0 компании StatSoft Inc., США (2010).

Результаты и обсуждение. В ходе исследования было выявлено, что основными интранатальными факторами, воздействующими в процессе родов и усугубляющими состояние матери, плода и новорожденного, являлись: плацентарная недостаточность, дискоординация родовой деятельности, несвоевременное излитие околоплодных вод, острая гипоксия плода.

Неблагоприятные исходы родов в группе женщин с изначально низким и средним перинатальным риском связаны с тем, что в силу возникших осложнений в родах все пациентки из группы низкого перинатального риска и каждая третья роженица среднего перинатального риска перешли в группу высокого перинатального риска, что повлекло за собой изменение тактики ведения родов.

Изучение партографических особенностей сократительной деятельности матки при различных вариантах степени перинатального риска выявило ряд закономерностей. Партографические исследования были выполнены 72 женщинам, поступившим для своевременных родов и не имевшим клинически выраженных предпосылок к их осложненному течению. У 38 рожениц запись сокращений матки была начата при раскрытии маточного зева на 2–3 см, а у остальных 34 – на 5–6 см. У всех женщин регистрацию схваток продолжали до принятия решения об абдоминальном родоразрешении. Обследованные женщины были распределены по паритету: как в первой, так и во второй группе большинство обследованных женщин были первородящими – 14 (77,8 %) и 44 (84,6 %) чел. соответственно ($p < 0,001$).

Анализировали частоту схваток, динамику раскрытия маточного зева и продвижения предлежащей головки плода. Ведение родов на графике (партограмме) позволило выявить границы настороженности и своевременно предпринять действия. Предложенный в 1954 г. Э.А. Фридман графический анализ родовой деятельности отражал зависимость раскрытия маточного зева и продвижения головки плода от длительности родов, позволяя выявить возможные отклонения от нормы. К ним относились: снижение темпа раскрытия маточного зева, длительное стояние предлежащей части плода во входе в малый таз или замедленное продвижение при соответствии размерам таза, увеличение продолжительности родов.

Из полученных данных следует, что при нормальной сократительной деятельности матки не происходило полного раскрытия маточного зева, а динамика продвижения головки была представлена прямой, свидетель-

ствующей, что в активной фазе, а особенно в фазе децелерации, головка длительное время оставалась в одной плоскости. Недоучет этих данных при раскрытии на 6 см и более стал причиной запоздалой диагностики клинически узкого таза.

Таким образом, осложненное течение родов обусловлено развитием слабости родовой деятельности (4–5,6 % в группе низкого и 20–27,8 % в группе среднего перинатального риска), дискоординацией родовой деятельности (14–19,4 и 32–44,4 % соответственно), неправильным вставлением головки (в заднем виде затылочного предлежания – у 16–22,2 и 26–36,1 %; в переднем виде затылочного предлежания – у 2–2,8 и 6–8,3 % соответственно; в переднеголовном – только у каждой третьей в группе среднего перинатального риска), а также длительным стоянием головки в одной плоскости (у 12–16,7 и 34–47,2 % соответственно).

Как отмечалось выше, все обследованные женщины были родоразрешены путем операции кесарева сечения при полном раскрытии маточного зева. Более 60 мин от момента диагностики полного раскрытия маточного зева до оперативного родоразрешения имело место в группе низкого (12 (16,7 %)) и среднего (34 (47,2 %)) перинатального риска, т.е. у каждой шестой и второй женщины соответственно.

Во время операции кесарева сечения выявлено перерастяжение нижнего сегмента у 8 (11,1 %) рожениц из группы бывшего низкого и 44 (61,1 %) – бывшего среднего пери-

натального риска. Операция кесарева сечения в этих группах осложнилась гипотоническим кровотечением у 16 (22,2 %) и 44 (61,1 %) чел. соответственно, что явилось основанием для гемотрансфузии у 16 (22,2 %) и 44 (61,1 %) женщин соответственно. Объем кровопотери у 4 (5,6 %) чел. из группы низкого и 24 (33,3 %) чел. – среднего перинатального риска составил 0,7–0,8 %; у 6 (8,3 %) и 20 (27,8 %) чел. соответственно – 0,9–1,2 %; массивная кровопотеря более 1,5 л имела место у 6 (8,3 %) и 2 (2,8 %) соответственно.

Заключение. Кесарево сечение при полном раскрытии маточного зева представляет собой сложное хирургическое вмешательство, чреватое многими осложнениями. Оценка интранатального прироста факторов риска и своевременное до полного раскрытия абдоминальное родоразрешение дают возможность предотвратить перерастяжение нижнего сегмента, гипотонические кровотечения, уменьшить потребности в гемотрансфузии, особенно при массивных кровопотерях.

Партографические особенности: снижение темпа раскрытия маточного зева, длительное стояние предлежащей части плода во входе в малый таз или замедленное продвижение при соответствии размерам таза, увеличение продолжительности родов, а также признаки внутриутробного страдания плода, выявленные интранатально достоверно чаще у рожениц с высоким (более 70 %) приростом риска, – позволяют своевременно изменить акушерскую тактику.

Литература

1. Радзинский В.Е., Князев С.А. Настоятельные рекомендации ВОЗ о снижении доли кесаревых сечений. Status Praesens. 2015; 3 (26): 8–12.
2. Радзинский В.Е., Костин И.Н., Лаврова Н.Ю. Интранатальные факторы и неонатальные исходы. Вестник новых медицинских технологий. 2010; XVII (4): 130–131.
3. Радзинский В.Е., Князев С.А., Костин И.Н. Акушерский риск: Максимум информации – минимум опасности для матери и младенца. Москва; 2016. 300.
4. Радзинский В.Е., Костин И.Н. Большая инвентаризация: кесарево сечение в России (особенности родовспоможения в РФ. 2008 г.). Status Praesens. 2009; 1 (2): 10–12.
5. Серов В.Н. Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода. Клинические рекомендации (протокол). Москва; 2014. 44.
6. Князев С.А. Резервы снижения перинатальной заболеваемости при абдоминальном родоразрешении: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2003. 22.

INTRAPARTUM RISKS UNDER RETARDED ABDOMINAL DELIVERY

V.E. Radzinskiy, S.I. Arabadzhyan, I.M. Ordiyants

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

e-mail: radzinsky@mail.ru

In the 21 century Caesarean section is the most common serious operation performed on women all over the world. This is explained by shifting priorities from classical to perinatal obstetrics, surgical indications for Caesarean section, and, thus, expansion in its number. Caesarean section in high-risk pregnancy reduces perinatal and maternal mortality, but it is associated with a higher risk of complications [1, 2].

The aim of the study is to estimate the influence of intrapartum risk factors on the outcome in patients with abdominal delivery in full cervical dilatation.

Results. Delivery outcomes are directly related to perinatal risk score and intrapartum augmentation. During delivery intrapartum augmentation shifted perinatal risks from low and medium (26.8 %) to high, which is considered to be the most unfavourable both for maternal and fetal outcomes.

Keywords: *intranatal risk factors, abdominal delivery.*

References

1. Radzinskiy V.E., Knyazev S.A. Nastoyatel'nye rekomendatsii VOZ o snizhenii doli kesarevykh secheniy [Urgent WHO recommendations on reduction of Caesarean sections]. *Status Praesens*. 2015; 3 (26): 8–12 (in Russian).
2. Radzinskiy V.E., Kostin I.N., Lavrova N.Yu. Intranatal'nye faktory i neonatal'nye iskhody [Intrapartum factors and neonatal outcomes]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2010; XVII (4): 130–131 (in Russian).
3. Radzinskiy V.E., Knyazev S.A., Kostin I.N. Akusherskiy risk: Maksimum informatsii – minimum opasnosti dlya materi i mladentsa [Obstetrical risks. More information less danger to mothers and babies]. Moscow; 2016. 300 (in Russian).
4. Radzinskiy V.E., Kostin I.N. Bol'shaya inventarizatsiya: kesarevo sechenie v Rossii (osobennosti rodovspomozheniya v RF) [Large inventory: Caesarean section in Russia (Peculiarities of obstetrics in Russia)]. *Status Praesens*. 2009; 1 (2): 10–12 (in Russian).
5. Serov V.N. Kesarevo sechenie. Pokazaniya, metody obezbolivaniya, khirurgicheskaya tekhnika, antibiotikoprofilaktika, vedenie posleoperatsionnogo perioda. Klinicheskie rekomendatsii (protokol) [Caesarean section. Indications, anesthesia, surgical technique, antibiotic prophylaxis, postoperative care. Clinical guidelines (protocol)]. Moscow; 2014. 44 (in Russian).
6. Knyazev S.A. Rezervy snizheniya perinatal'noy zabolevaemosti pri abdominal'nom rodorazreshenii [Reduction of perinatal morbidity during abdominal delivery]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow; 2003. 22 (in Russian).

УДК 617-089.844; 616.711.8-089.8716.94
DOI 10.23648/UMBJ.2017.27.7080

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЯМОЙ КИШКИ, АНАЛЬНОГО КАНАЛА И ПРОМЕЖНОСТИ

В.И. Мидленко¹, А.А. Карташев², А.В. Смолькина¹, Е.Г. Евтушенко²,
Е.В. Слесарева¹, И.И. Мидленко¹, П.М. Чавкин¹, В.П. Демин¹

¹ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;

²Центр колопроктологии ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи имени заслуженного врача России Е.М. Чучкалова», г. Ульяновск, Россия

e-mail: smolant1@yandex.ru

Цель – оценить объем и структуру оказываемой стационарной хирургической помощи больным с заболеваниями прямой кишки, анального канала и промежности для определения тенденции ургентных проктологических состояний и возможных путей оптимизации хирургической помощи данному контингенту.

Материалы и методы. В 2013 г. в клинике кафедры госпитальной хирургии Ульяновского государственного университета было пролечено 768 пациентов с заболеваниями аноректальной области, оперативная активность составила 92,5 %, в 2014 г. – 788 пациентов и 95,3 %, в 2015 г. – 767 пациентов и 97,3 % соответственно.

Результаты. За три года было пролечено 996 пациентов с диагнозом «геморрой». Больным проводилась традиционная геморроидэктомия по Миллигану–Моргану (791 чел.), аппаратная геморроидэктомия по способу Лонго (85 чел.), дезартеризация в сочетании со склерозированием внутренних геморроидальных узлов (120 чел.). Наиболее «опасной» в плане возникновения ранних послеоперационных осложнений явилась традиционная геморроидэктомия, наиболее «безопасной» – дезартеризация в сочетании со склерозированием внутренних геморроидальных узлов.

Лечение осложнения парапроктита – гангрены Фурнье – проводилось совместно с врачом-урологом. Летальных исходов не было. Средний срок госпитализации составил 25,2±10,3 сут.

Структура микрофлоры ран больных с нагноившимся эпителиальным копчиковым ходом (ЭКХ) представлена *Staphylococcus epidermiditis* – 51,5 %, *Staph. aureus* – 15,2 %, *Staph. saprophyticus* – 15,2 %, *Enterobacter. faecalis* – 6,1 %, *Ent. aerogenes* – 3,0 %, *Escherichia coli* – 6,0 %, *Streptococcus ruogenes* – 3,0 %; более 90 % выделенных штаммов чувствительны к цефуроксиму, ципрофлоксацину и гентамицину.

Выводы. Увеличение оперативной активности связано с улучшением качества работы амбулаторно-поликлинического звена. Наибольшую долю пациентов с заболеваниями аноректальной области составляют больные, страдающие геморроем. Их доля увеличилась с 38,8 % в 2013 г. до 45,1 % в 2015 г. Лечение энностных парапроктитов должно производиться врачами-колопроктологами. Всем больным с ЭКХ необходимо проводить внутривенное введение ципрофлоксацина.

Ключевые слова: геморрой, парапроктит, эпителиальный копчиковый ход.

Введение. Несмотря на то что патология прямой кишки, анального канала и промежности издавна привлекала к себе внимание исследователей, до настоящего времени ей уделяется недостаточное внимание [1, 2]. В последние годы в стационарах Российской Федерации наблюдается рост хирургической активности, в т.ч. при лечении заболеваний прямой кишки [1, 3].

Неотложные состояния при острых заболеваниях прямой кишки, анального канала и

промежности неоднородны. В эту группу объединяется ряд патологических состояний, различных по этиологии и патогенезу, но требующих срочных хирургических вмешательств, и результат лечения часто зависит от дефицита времени и информации – условий, осложняющих постановку своевременного и правильного диагноза [1, 2, 4, 5].

Говоря о таких острых хирургических заболеваниях, как парапроктит, осложненный геморрой и нагноившийся эпителиальный

копчиковый ход, следует отметить, что результат лечения напрямую связан со своевременностью оказания квалифицированной помощи [4, 6, 7]. Для этого и необходим анализ показателей оказания специализированной хирургической помощи пациентам проктологического профиля.

Цель исследования. Оценить объем и структуру оказываемой стационарной хирургической помощи больным с заболеваниями прямой кишки, анального канала и промежности для определения тенденции urgentных проктологических состояний и возможных путей оптимизации хирургической помощи данному контингенту больных.

Материалы и методы. Основу работы составляет анализ показателей хирургической службы за 2013–2015 гг. в Центре колопроктологии ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи имени заслуженного врача России Е.М. Чучалова», где располагается кафедра госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии,

травматологии и ортопедии медицинского факультета имени Т.З. Биктимирова Ульяновского государственного университета, и изучение различных методов лечения для оптимизации хирургической помощи больным с патологией аноректальной области.

Результаты и обсуждение. В Центре колопроктологии в 2013 г. было пролечено 768 пациентов, оперативная активность составила 92,5 %, в 2014 г. – 788 пациентов и 95,3 %, в 2015 г. – 767 пациентов и 97,3 % соответственно.

Рассмотрим структуру пролеченных пациентов по некоторым наиболее значимым нозологическим единицам (табл. 1). Заметим, больные раком толстого кишечника обычно проходят лечение в Ульяновском онкологическом диспансере.

Более подробно рассмотрим некоторые нозологии, изучаемые на кафедре госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии Ульяновского государственного университета.

Таблица 1

Структура заболеваемости пациентов Центра колопроктологии, чел. (%)

Патология	2013 г.	2014 г.	2015 г.
Геморрой	298 (38,8)	352 (44,7)	346 (45,1)
Анальная трещина	68 (8,9)	74 (9,4)	130 (16,9)
Острый парапроктит	80 (10,4)	72 (9,1)	70 (9,1)
Свищи прямой кишки	64 (8,3)	79 (10,0)	80 (10,4)
Эпителиальный копчиковый ход	63 (8,2)	55 (7,0)	57 (7,4)
Состояния, требующие реконструктивно-пластических операций на прямой кишке и промежности	15 (2,0)	9 (1,1)	17 (2,2)
Закрытие кишечных стом	7 (0,9)	8 (1,0)	10 (1,3)
Злокачественные новообразования ободочной кишки	18 (2,3 %)	20 (2,5 %)	20 (2,6 %)
Долихоколон, мегаколон, декомпенсированный колостаз (лапароскопические резекции ободочной кишки)	3 (0,4)	5 (0,6)	10 (1,3)

Высокая распространенность геморроя обуславливает важность данной проблемы для современного общества, так как заболевание значительно снижает качество жизни пациентов [8–10], приводит к длительным срокам нетрудоспособности и часто к необходимости смены рода трудовой деятельности. Несмотря на то что различные способы хирургического лечения геморроя разрабатываются еще со времен Гиппократов, до настоящего времени эта проблема полностью не решена [4, 5, 9, 11, 12], что заставляет исследователей и практических врачей искать новые способы оперативных пособий, направленных на устранение клинических проявлений заболевания с минимизацией негативного влияния на физиологию анального канала [13, 14].

За три года в Центре колопроктологии было пролечено 996 пациентов с диагнозом «геморрой».

Заболевание одинаково распространено как среди мужчин – 512 (51,4 %) случаев, так и среди женщин – 484 (48,6 %) случая. Следует отметить, что как среди мужчин, так и среди женщин оно встречалось преимущественно в трудоспособном возрасте – от 20 до 40 лет (средний возраст мужчин – $42,7 \pm 8,5$ года, женщин – $44,7 \pm 11,6$ года). Имеющаяся у больных сопутствующая патология не оказывала влияния на результаты исследования.

Больным проводилась традиционная геморроидэктомия по Миллигану–Моргану во второй модификации НИИ колопроктологии, аппаратная геморроидэктомия по способу Лонго и дезартеризация в сочетании со склерозированием внутренних геморроидальных узлов.

Распределение больных по подгруппам осуществлялось в зависимости от стадии заболевания и анатомических особенностей анального канала (табл. 2).

Таблица 2

Алгоритм выбора способа оперативного лечения

Подгруппа	Форма заболевания	Способ операции	Количество больных, чел. (%)
1	Хронический геморрой II–IV степеней с выраженными наружными узлами	Геморроидэктомия по Миллигану–Моргану во второй модификации НИИ колопроктологии	791 (79,4)
2	Хронический геморрой II–III степеней с выпадением слизистой оболочки	Аппаратная геморроидэктомия по Лонго	85 (8,5)
3	Хронический геморрой II–III степеней без выпадения слизистой оболочки	Дезартеризация в сочетании со склерозированием внутренних геморроидальных узлов	120 (12,1)

При анализе среднего времени оперативного вмешательства было установлено, что наибольшее время требовалось для проведения традиционной геморроидэктомии – $36,4 \pm 5,2$ мин. Среднее время проведения операции Лонго составляло $17,6 \pm 2,4$ мин и незначительно отличалось от времени проведения дезартеризации в сочетании со склерозированием внутренних геморроидальных узлов – $20,1 \pm 3,2$ мин ($p > 0,05$). В среднем время проведения операций во второй и

третьей подгруппах было почти в 2 раза меньше, чем в первой ($p < 0,05$).

Таким образом, сокращение средней продолжительности оперативных вмешательств объясняется более целесообразным выбором способа оперативного вмешательства в зависимости от стадии заболевания и анатомических особенностей пациента.

При рассмотрении случаев возникновения ранних послеоперационных осложнений в подгруппах было выявлено, что в первой

подгруппе (традиционная геморроидэктомия) ранние послеоперационные осложнения возникли у 19,7 % больных, во второй (операция Лонго) – у 14,1 % больных, в третьей (дезартеризация в сочетании со склерозированием внутренних геморроидальных узлов) – у 2,5 % больных. При этом статистически значимо более высокий риск возникновения ранних послеоперационных осложнений наблюдался в первой подгруппе (на 5,6 % больше по сравнению со второй и на 17,2 % больше по сравнению с третьей подгруппой, $p < 0,05$).

При рассмотрении отдельных видов послеоперационных осложнений среди подгрупп были выявлены следующие особенности.

Задержка мочи возникла у 15,5 % больных первой подгруппы (традиционная геморроидэктомия), в 1,5 раза реже – у больных второй подгруппы (операция Лонго) – 10,6 % и не встречалась в третьей подгруппе (дезартеризация в сочетании со склерозированием внутренних геморроидальных узлов).

Рефлекторная задержка мочи, которая является наиболее распространенным осложнением после геморроидэктомии, чаще всего возникала в 1–2-е сут послеоперационного периода, преимущественно у лиц мужского пола, и была связана со следующими факторами: рефлекторный спазм уретрального сфинктера, обусловленный общей его иннервацией со сфинктером прямой кишки, отек параректальной клетчатки (в ответ на операционную травму) и часто имеющиеся у пациентов заболевания предстательной железы.

Традиционная геморроидэктомия по Миллигану–Моргану сопровождается значительно более выраженной, по сравнению с другими рассматриваемыми способами операции, травмой высокорефлексогенной зоны анального канала, и риск возникновения данного осложнения при этой операции очень высокий.

Аппаратная геморроидэктомия по Лонго в меньшей степени, по сравнению с геморроидэктомией по Миллигану–Моргану, затрагивает рефлексогенные зоны и не приводит к выраженному отеку параректальной клетчатки, что обуславливает меньший риск задержки мочи.

Дезартеризация в сочетании со склерозированием внутренних геморроидальных узлов является наиболее щадящим из всех рассмотренных оперативных вмешательств, так как отсутствует значимое повреждение слизистой оболочки, параректальной клетчатки и волокон сфинктера прямой кишки (травма сводится лишь к проколам и сдавлению слизистой оболочки и подслизистого слоя, а также действию склерозанта). Кроме того, практически отсутствует раздражение рефлексогенных зон, так как лигирование сосудов и введение склерозанта осуществляются в лишенном чувствительных нервных окончаний отделе прямой кишки (выше зубчатой линии). Все это обуславливает полное отсутствие рефлекторной задержки мочи у больных этой подгруппы.

Кровотечение возникло у 2,1 % больных первой подгруппы, 3,5 % – второй подгруппы и 2,5 % – третьей подгруппы. Разница показателей в подгруппах оказалась статистически незначимой ($p > 0,05$), что связано с верным выбором оперативных пособий в соответствии со стадией заболевания и анатомическими особенностями пациентов.

Некроз слизистой оболочки развился только у 2,1 % больных первой подгруппы. Возникновение данного осложнения связано с нарушением кровоснабжения лоскута слизистой. В связи с тем что во второй и третьей подгруппах не проводилась мобилизация лоскутов слизистой оболочки, развитие ее некроза у данных категорий больных было практически невозможным.

Таким образом, наиболее «опасной» в плане возникновения ранних послеоперационных осложнений является традиционная геморроидэктомия, а наиболее «безопасной» – дезартеризация в сочетании со склерозированием внутренних геморроидальных узлов.

Одним из наиболее частых гнойно-воспалительных заболеваний колопроктологического профиля является острый парапроктит, наиболее тяжелой его разновидностью – гнилостный парапроктит, который, по данным литературных источников, встречается в 3–4 % случаев [2, 6, 15]. Это заболевание требует длительных сроков лечения, часто – проведения повторных оперативных вмеша-

тельств и сопровождается высоким риском развития различных осложнений и летального исхода [2, 7].

За исследуемый период в Центре колопроктологии было пролечено 222 пациента с данной патологией. После поступления в стационар всем больным проводилось широкое вскрытие и дренирование гнойных затеков, при необходимости – некрэктомия. Применялась инфузионная и антибактериальная терапия.

У 3 пациентов острый парапроктит осложнился гангреной Фурнье. Данные пациенты были переведены в центр из стационаров области, куда поступали с диагнозом «острый парапроктит». Им проводилось вскрытие и дренирование абсцесса, а также повторные некрэктомии (в среднем на 1 пациента приходилось $3,3 \pm 0,6$ оперативного вмешательства), но ввиду их неэффективности больные направлялись на консультацию, а затем переводились в хирургическое отделение на специализированную колопроктологическую койку.

Лечение этих пациентов проводилось совместно с врачом-урологом. В одном случае потребовалось проведение двухсторонней орхоэпидидимэктомии (в связи с распространением гнойного процесса на яички с развитием гнойного орхита) и наложения сигмостомы. Летальных исходов не было. Средний срок госпитализации составил $25,2 \pm 10,3$ сут.

Первичные отверстия эпителиального копчикового хода служат местом его сообщения с внешней средой и являются входными воротами для инфекции. Их механические травмы и закупорка приводят к задержке содержимого в просвете хода и способствуют возникновению воспаления с вовлечением в патологический процесс жировой клетчатки, при этом более 5 % людей страдают рецидивами и нагноением эпителиального копчикового хода [16, 17].

Из 198 чел. нагноившийся эпителиальный копчиковый ход отмечался у 48 (24,2 %) пациентов, остальные 150 (75,8 %) больных имели активное или хроническое воспаление.

В связи с тем что забор биологического материала осуществлялся только непосредственно во время операции вскрытия абсцесса,

в исследование особенностей микрофлоры ран больных с диагнозом «нагноившийся эпителиальный копчиковый ход» были включены 30 пациентов.

Структура микрофлоры ран больных с нагноившимся эпителиальным копчиковым ходом была представлена следующим образом: в большинстве случаев выделялись микроорганизмы рода *Staphylococcus*: *Staph. Epidermiditis* – 17 (51,4 %) случаев, *Staph. aureus* – 5 (15,2 %) и *Staph. saprophyticus* – 5 (15,2 %); с меньшей частотой встречались микроорганизмы рода *Enterobacter*: *Ent. Faecalis* – 2 (6,1 %) случая и *Ent. aerogenes* – 1 (3,0 %); *Escherichia coli* обнаружился в 2 (6,1 %) случаях, а *Streptococcus pyogenes* – в 1 (3,0 %).

В 27 (90,0 %) исследованных пробах определялся один вид микроорганизмов, в 3 (10,0 %) – ассоциация из 2 видов микроорганизмов.

Ассоциации микроорганизмов были представлены следующим образом: *Ent. aerogenes* и *Staph. aureus*, *E. coli* и *Staph. saprophyticus*, *Staph. epidermiditis* и *Str. pyogenes*.

Особо следует отметить, что метициллин-устойчивые штаммы микроорганизмов были выявлены в 12,1 % случаев. В исследованных образцах метициллин-устойчивые штаммы обнаруживались среди микроорганизмов рода *Staphylococcus* и составляли 5,9 % среди *Staph. epidermiditis*, 40,0 % среди *Staph. aureus* и 20,0 % среди *Staph. saprophyticus*.

Из полученных данных видно, что более 90 % выделенных штаммов микроорганизмов чувствительны к цефуроксиму, ципрофлоксацину и гентамицину. Чувствительность метициллин-устойчивых штаммов к антибактериальным препаратам составляла 75 % для ципрофлоксацина и гентамицина, 50 % для амикацина, 25 % для ванкомицина (табл. 3).

С целью лечения и профилактики гнойно-септических осложнений у больных исследованной группы был использован антибиотик группы фторхинолонов – ципрофлоксацин. Мы рекомендуем больным с нагноившимся эпителиальным копчиковым ходом внутривенное введение ципрофлоксацина в дозе 200 мг за 30 мин до операции и каждые 12 ч в течение первых суток после операции.

Таблица 3

Чувствительность микрофлоры к антибактериальным препаратам

Антибактериальный препарат	Чувствительны		Устойчивы	
	Число штаммов	%	Число штаммов	%
Азитромицин	19	57,6	14	42,4
Амоксиклав	22	66,7	11	33,3
Оксациллин	25	75,8	8	24,2
Цефоперазон	29	87,9	4	12,1
Цефтазидим	28	84,8	5	15,2
Цефтриаксон	29	87,9	4	12,1
Цефутоксим	30	90,9	3	9,1
Цефепим	29	87,9	4	12,1
Цефалексин	29	87,9	4	12,1
Ампициллин	21	63,6	12	36,4
Амикацин	29	87,9	4	12,1
Ванкомицин	29	87,9	4	12,1
Бензилпенициллин	7	21,2	26	78,8
Ципрофлоксацин	31	93,9	2	6,1
Эритромицин	15	45,5	18	54,5
Меропенем	29	87,9	4	12,1
Гентамицин	32	97,0	1	3,0

Выводы:

1. Постоянно увеличивающаяся оперативная активность в 2015 г. достигла 97,3 %, что связано с улучшением качества работы амбулаторно-поликлинического звена по отбору и предоперационной подготовке пациентов. Наибольшую долю пациентов с заболеваниями аноректальной области составляют больные геморроем. Данный показатель увеличился с 38,8 % в 2013 г. до 45,1 % в 2015 г.

2. Пациенты с гнойно-воспалительными заболеваниями (острый парапроктит, свищи прямой кишки и эпителиальный копчиковый ход) составляют треть от всех пролеченных больных. Лечение гнилостных парапроктитов должно производиться в специализированных отделениях врачами-колопроктологами. При подозрении на данное заболевание паци-

енты должны быть незамедлительно проконсультированы специалистами. Нередким осложнением острого гнилостного парапроктита является гангрена Фурнье, поэтому необходимо своевременное ее выявление и осмотр пациентов врачом-урологом.

3. Структура микрофлоры ран больных с нагноившимся эпителиальным копчиковым ходом представлена *Staphylococcus epidermiditis* – 51,5 %, *Staph. aureus* – 15,2 %, *Staph. saprophyticus* – 15,2 %, *Enterobacter. faecalis* – 6,1 %, *Ent. aerogenes* – 3,0 %, *Escherichia coli* – 6,0 %, *Streptococcus pyogenes* – 3,0 %. Более 90 % выделенных штаммов чувствительны к цефутоксиму, ципрофлоксацину и гентамицину. Следовательно, всем больным с нагноившимся эпителиальным копчиковым ходом необходимо проводить внутривенное введение ципрофлоксацина.

4. Отмечается увеличение числа пациентов с долихоколоном и декомпенсированным колостазом, которым проводятся лапароскопические резекции толстой кишки. За последние три года количество подобных операций выросло в 3 раза.

Литература

1. Григорьева Г.А., Голышева С.В. О методах диагностики и консервативного лечения аноректальных заболеваний. Лечащий врач. 2011; 4: 66–69.
2. Никольский В.И., Сергацкий К.И., Климашевич А.В., Митрошин А.Н. Изучение динамики гнойно-воспалительного процесса в мягких тканях у пациентов с острым анаэробным парапроктитом (экспериментально-клиническое исследование). Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2016; 175 (3): 22–25.
3. Мидленко В.И., Смолькина А.В., Зайцев А.В., Морозов В.С., Шабает Р.М. Эпидемиологическая характеристика экстренной хирургической патологии в Ульяновской области. Современные проблемы науки и образования. 2014; 6. URL: www.science-education.ru/120-15785 (дата обращения: 03.02.2017).
4. Шелыгин Ю.А., Титов А.Ю., Абрицова М.В. Модифицированная классификация внутреннего геморроя. Колопроктология. 2015; 2 (52): 8–11.
5. Medina-Gallardo A., Curbelo-Pena Y., De Castro X., Roura-Poch P., Roca-Closa J., De Caralt-Mestres E. Is the severe pain after Milligan-Morgan hemorrhoidectomy still currently remaining a major postoperative problem despite being one of the oldest surgical techniques described? A case series of 117 consecutive patients. Ann Coloproctol. 2017; 30: 73–75.
6. Мидленко В.И., Смолькина А.В., Белова С.В. Хирургические аспекты заболеваний прямой кишки: учебно-методическое пособие. Ульяновск; 2014. 56.
7. Сергацкий К.И., Никольский В.И., Ковешникова Т.М. Выбор эмпирической антибактериальной терапии у больных острым парапроктитом. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2015; 1 (33): 88–100.
8. Грошилин В.С., Мирзоев Л.А., Черкасов Д.М., Дмитриев А.В. Оптимизация выбора и дифференцировка показаний к применению малоинвазивных методов лечения геморроя. Колопроктология. 2016; 2 (1): 22–23.
9. Мидленко В.И., Нгуен Д.Т., Евтушенко Е.Г., Карташев А.А. Оптимизация хирургического лечения хронического геморроя II–III степени. Ульяновский медико-биологический журнал. 2013; 3: 39–43.
10. Zampieri N., Castellani R., Andreoli R., Geccherle A. Long-term results and quality of life in patients treated with hemorrhoidectomy using two different techniques: Ligasure versus transanal hemorrhoidal dearterialization. The American Journal of Surgery. 2012; 204: 684–688.
11. Bjelanovic Z., Draskovic M., Veljovic M., Lekovic I., Karanikolas M., Stamenkovic D. Transanal hemorrhoid dearterialization is a safe and effective outpatient procedure for the treatment of hemorrhoidal disease. Cirugia Espanola (English Edition). 2016; 95 (10): 588–594.
12. Ratto C., Donisi L., Parello A., Litta F., Doglietto G.B. Evaluation of transanal hemorrhoidal dearterialization as a minimally invasive therapeutic approach to hemorrhoids. Dis Colon Rectum. 2010; 53: 803–811.
13. Jeong H., Hwang S., Ryu K.O., Lim J., Kim H.T., Yu H.M., Yoon J., Lee J.Y., Kim H.R., Choi Y.G. Early Experience With a Partial Stapled Hemorrhoidopexy for Treating Patients With Grades III–IV Prolapsing Hemorrhoids. Ann Coloproctol. 2017; 33 (1): 28–34.
14. Ratto C., Donisi L., Parello A., Litta F., Zaccone G., De Simone V. Distal Doppler-guided dearterialization is highly effective in treating haemorrhoids by transanal haemorrhoidal dearterialization. Colorectal Disease. 2012; 14: 786–789.
15. Сергацкий К.И., Никольский В.И., Ковешникова Т.М., Коновалова И.М. Особенности микробного пейзажа у пациентов с острыми гнойными парапроктитами. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2014; 4 (32): 92–98.
16. Батищев А.К., Титов А.Ю., Костарев И.В., Орлова Л.П. Подкожное иссечение эпителиального копчикового хода: первый опыт применения, непосредственные результаты. Колопроктология. 2015; 2 (52): 11–18.
17. Магомедова З.К., Чернышова Е.В., Грошилин В.С. Преимущества и опыт практического использования способа хирургического лечения больных с рецидивами эпителиальных копчиковых ходов. Ульяновский медико-биологический журнал. 2016; 2: 97–103.

EPIDEMIOLOGY AND TREATMENT OF SURGICAL DISEASES OF THE RECTUM, ANUS AND PERINEUM

V.I. Midlenko¹, A.A. Kartashev², A.V. Smol'kina¹, E.G. Evtushenko²,
E.V. Slesareva¹, I.I. Midlenko¹, P.M. Chavkin¹, V.P. Demin¹

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

²Ulyanovsk Regional Clinical Center of Specialized Types of Medical Care named after E.M. Chuchkalov,
Center of Coloproctology, Ulyanovsk, Russia

e-mail: smolant1@yandex.ru

The goal of the study is to assess the scope and structure of the inpatient surgical care provided to patients with diseases of the rectum, anus and perineum in order to determine urgent proctologic states and optimal surgical care.

Materials and Methods. In 2013, 768 patients with anorectal diseases were treated in the clinic. Surgical activity was 92.5 %: 788 patients (95.3 %) in 2014 and 767 patients (97.3 %) in 2015.

Results. During three years, 996 patients with hemorrhoids were treated in the clinic. Patients underwent traditional hemorrhoidectomy according to Milligan-Morgan (791 people), apparatus hemorrhoidectomy according to Longo's method (85 people), desarterization combined with sclerotherapy of internal hemorrhoids (120 people). The most dangerous method in terms of early postoperative complications was the traditional hemorrhoidectomy; while the safest one was desarterization associated with sclerosis of internal hemorrhoids.

Treatment of paraproctitis complication, Fournier gangrene, was conducted in cooperation with an urologist. There were no lethal outcomes. Average hospitalization period was 25.2±10.3 days. The structure of patients' wound microflora with suppurative epithelial coccygeal passage (ECP) was represented by Staphylococcus epidermiditis (51.5 %), Staph. Aureus (15.2 %), Staph. Saprophyticus (15.2 %), Enterobacter. Faecalis (6.1 %), Ent. Aerogenes (3.0 %), Escherichia coli (6.0 %), and Streptococcus pyogenes (3.0 %). More than 90 % of the isolated strains were susceptible to cefuroxime, ciprofloxacin and gentamicin.

Conclusion. The increase in surgical activity is connected with quality improvement in inpatient and outpatient units. Most patients with anorectal disease suffer from hemorrhoids. Their proportion increased from 38.8 % in 2013 to 45.1 % in 2015. Treatment for putrefactive paraproctitis should be performed by coloproctologists. All patients with ECP should be administered intravenous ciprofloxacin.

Keywords: hemorrhoids, paraproctitis, epithelial coccygeal passage.

References

1. Grigor'eva G.A., Golysheva S.V. O metodakh diagnostiki i konservativnogo lecheniya anorektal'nykh zabolevaniy [Methods of diagnostics and conservative treatment of anorectal diseases]. *Lechashchiy vrach*. 2011; 4: 66–69 (in Russian).
2. Nikol'skiy V.I., Sergatskiy K.I., Klimashevich A.V., Mitroshin A.N. Izucheniye dinamiki gnoynovospalitel'nogo protsessa v myagkikh tkanyakh u patsientov s ostrym anaerobnym paraproktitom (eksperimental'no-klinicheskoye issledovaniye) [Study of the dynamics of purulent-inflammatory process in soft tissue of patients with acute anaerobic paraproctitis (experimental and clinical research)]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2016; 175 (3): 22–25 (in Russian).
3. Midlenko V.I., Smol'kina A.V., Zaytsev A.V., Morozov V.S., Shabaev R.M. Epidemiologicheskaya kharakteristika ekstremnoy khirurgicheskoy patologii v Ulyanovskoy oblasti [Epidemiological characteristics of emergency surgical pathology in Ulyanovsk region]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014; 6. Available at: www.science-education.ru/120-15785 (accessed: 03.02.2017) (in Russian).
4. Shelygin Yu.A., Titov A.Yu., Abritsova M.V. Modifitsirovannaya klassifikatsiya vnutrennego gemorroya [Modified classification of hemorrhoids]. *Koloproktologiya*. 2015; 2 (52): 8–11 (in Russian).
5. Medina-Gallardo A., Curbelo-Pena Y., De Castro X., Roura-Poch P., Roca-Closa J., De Caralt-Mestres E. Is the severe pain after Milligan-Morgan hemorrhoidectomy still currently remaining a major postoperative problem despite being one of the oldest surgical techniques described? A case series of 117 consecutive patients. *Ann Coloproctol*. 2017; 30: 73–75.

6. Midlenko V.I., Smol'kina A.V., Belova S.V. *Khirurgicheskie aspekty zabolevaniy pryamoy kishki* [Surgical aspects of rectum diseases]: uchebno-metodicheskoe posobie. Ul'yanovsk; 2014. 56 (in Russian).
7. Sergatskiy K.I., Nikol'skiy V.I., Koveschnikova T.M. Vybor empiricheskoy antibakterial'noy terapii u bol'nykh ostrym paraproktitom [Choice of empirical antibacterial therapy for patients with acute paraproctitis]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki*. 2015; 1 (33): 88–100 (in Russian).
8. Groshilin V.S., Mirzoev L.A., Cherkasov D.M., Dmitriev A.V. Optimizatsiya vybora i differentsirovka pokazaniy k primeneniyu maloinvazivnykh metodov lecheniya gemorroya [Optimal choice and indications for use of minimally invasive methods in treating hemorrhoids]. *Koloproktologiya*. 2016; 2 (1): 22–23 (in Russian).
9. Midlenko V.I., Nguen D.T., Evtushenko E.G., Kartashev A.A. Optimizatsiya khirurgicheskogo lecheniya khronicheskogo gemorroya II–III stepeni [Optimization of surgical treatment of chronic hemorrhoids (Grade 2–3)]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2013; 3: 39–43 (in Russian).
10. Zampieri N., Castellani R., Andreoli R., Geccherle A. Long-term results and quality of life in patients treated with hemorrhoidectomy using two different techniques: Ligasure versus transanal hemorrhoidal dearterialization. *The American Journal of Surgery*. 2012; 204: 684–688.
11. Bjelanovic Z., Draskovic M., Veljovic M., Lekovic I., Karanikolas M., Stamenkovic D. Transanal hemorrhoid dearterialization is a safe and effective outpatient procedure for the treatment of hemorrhoidal disease. *Cirugia Espanola (English Edition)*. 2016; 95 (10): 588–594.
12. Ratto C., Donisi L., Parello A., Litta F., Doglietto G.B. Evaluation of transanal hemorrhoidal dearterialization as a minimally invasive therapeutic approach to hemorrhoids. *Dis Colon Rectum*. 2010; 53: 803–811.
13. Jeong H., Hwang S., Ryu K.O., Lim J., Kim H.T., Yu H.M., Yoon J., Lee J.Y., Kim H.R., Choi Y.G. Early Experience With a Partial Stapled Hemorrhoidopexy for Treating Patients With Grades III–IV Prolapsing Hemorrhoids. *Ann Coloproctol*. 2017; 33 (1): 28–34.
14. Ratto C., Donisi L., Parello A., Litta F., Zaccone G. and De Simone V. Distal Doppler-guided dearterialization is highly effective in treating hemorrhoids by transanal hemorrhoidal dearterialization. *Colorectal Disease*. 2012; 14: 786–789.
15. Sergatskiy K.I., Nikol'skiy V.I., Koveschnikova T.M., Konovalova I.M. Osobennosti mikrobnogo peyzazha u patsientov s ostrymi gnoynymi paraproktitami [Characteristics of microflora in patients with acute purulent paraproctitis]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki*. 2014; 4 (32): 92–98 (in Russian).
16. Batishchev A.K., Titov A.Yu., Kostarev I.V., Orlova L.P. Podkozhnoe issechenie epiteliального копчикового khoda: pervyy opyt primeneniya, neposredstvennye rezul'taty [Subcutaneous excision of epithelial coccygeal path: first experience, immediate results]. *Koloproktologiya*. 2015; 2 (52): 11–18 (in Russian).
17. Magomedova Z.K., Chernyshova E.V., Groshilin V.S. Preimushchestva i opyt prakticheskogo ispol'zovaniya sposoba khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh s retsidivami epiteliальных копчиковых khodov [Advantages and application of a new method of surgical treatment of patients with recurrent pilonidal sinus]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2016; 2: 97–103 (in Russian).

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 614.2

DOI 10.23648/UMBJ.2017.27.7081

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ И ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ОБРАЩАЕМОСТИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ НАБЕРЕЖНЫХ ЧЕЛНОВ ЗА НЕОТЛОЖНОЙ АМБУЛАТОРНОЙ ПОМОЩЬЮ

И.Р. Искандаров, А.А. Гильманов

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Россия

e-mail: iskandarov.ildar@gmail.com

Цель. Изучить медико-социальные аспекты состояния здоровья пациентов, обратившихся за неотложной амбулаторной помощью в медицинские организации г. Набережные Челны с 2011 по 2013 г., для разработки рекомендаций по совершенствованию деятельности службы.

Материалы и методы. Исследование проводилось в ГАУЗ «Городская поликлиника № 4» г. Набережные Челны с прикрепленным взрослым населением 60 580 чел. Материалом исследования послужили медицинские карты амбулаторных больных. Статистической обработке подлежали 2100 случаев первичных посещений по поводу острых и обострения хронических заболеваний. Для статистической обработки полученных данных использовались методы расчета показателей динамического ряда, а также анализа таблиц сопряженности с оценкой статистической значимости с помощью критерия χ^2 Пирсона. Критический уровень значимости был принят за $p=0,05$.

Результаты. Наиболее высокие показатели посещаемости взрослым населением медицинских организаций, оказывающих неотложную помощь в амбулаторных условиях, наблюдались в весенне-осенний период.

Существует определенная закономерность распределения случаев амбулаторных посещений по поводу острых и обострения хронических заболеваний по дням недели. Так, значительное количество пациентов посещало медицинские организации в понедельник (29 %). В последующие дни их количество постепенно снижалось и достигало минимума в субботу и воскресенье.

Вывод. Анализ показал, что отмечается рост обращаемости за неотложной амбулаторной помощью в осенне-весенний период, связанный с пиком обращений по болезням органов дыхания в этот период.

Ключевые слова: неотложная помощь, неотложная амбулаторная помощь, острые и хронические заболевания.

Введение. Состояние и охрана здоровья населения всегда были и остаются предметами многочисленных исследований специалистов в области общественного здоровья, социальной гигиены и организации здравоохранения [1–3].

Актуальность этих исследований крайне выросла в условиях реформирования национальных систем здравоохранения в Российской Федерации и во многих странах мира.

Как отечественные, так и зарубежные исследователи едины в понимании того, что в новых экономических условиях возрастает значимость оказания амбулаторно-поликлинической помощи населению [3, 4].

От деятельности амбулаторно-поликлинической службы зависит эффективность и качество работы других медицинских организаций, системы здравоохранения в целом. Именно поэтому в настоящий момент при-

стальное внимание должно быть обращено на организацию работы амбулаторного звена [5–10].

Цель исследования. Изучение медико-социальных аспектов состояния здоровья пациентов, обратившихся за неотложной амбулаторной помощью в медицинские организации г. Набережные Челны с 2011 по 2013 г., для разработки рекомендаций по совершенствованию деятельности службы.

Материалы и методы. Исследование проводилось в ГАУЗ «Городская поликлиника № 4» г. Набережные Челны с прикрепленным взрослым населением 60 580 чел. Материалом исследования послужили медицинские карты амбулаторных больных (форма № 025/У-04) за 2011–2013 гг.

При изучении медико-социальных аспектов состояния здоровья пациентов, обратившихся за неотложной амбулаторной помощью, статистической обработке подлежали 2100 случаев первичных посещений по поводу острых и обострения хронических заболеваний. Объем статистической выборки был рассчитан по методике К.А. Отдельновой ($K=0,1$, исследование повышенной точности при коэффициенте достоверности $t=3,0$ и ве-

роятности безошибочного прогноза $p=0,99$) [11].

Для статистической обработки полученных данных использовались методы расчета показателей динамического ряда, а также анализа таблиц сопряженности с оценкой статистической значимости с помощью критерия χ^2 Пирсона. Критический уровень значимости был принят за $p=0,05$.

В нашем исследовании неотложная амбулаторная медицинская помощь – это первые посещения по поводу внезапно возникших острых и обострений хронических заболеваний без явных признаков угрозы жизни пациента (Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации»).

Результаты и обсуждение. Среди пациентов, обратившихся в ГАУЗ «Городская поликлиника № 4» г. Набережные Челны за неотложной медицинской помощью, 1064 чел. были мужского пола (50,7 %), 1036 чел. – женского (49,3 %). Медиана возраста исследуемых составила 47 лет с интерквартильным размахом от 33 до 59 лет. Распределение пациентов в зависимости от пола и возраста представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение исследуемых по половозрастным группам

Возраст, полных лет	Пол исследуемых				Всего	
	мужской		женский			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
18–19	7	0,7	7	0,7	14	0,7
20–29	208	19,5	152	14,7	360	17,1
30–39	184	17,3	185	17,9	369	17,6
40–49	229	21,5	177	17,1	406	19,3
50–59	236	22,2	218	21,0	454	21,6
60–69	119	11,2	149	14,4	268	12,8
70–79	61	5,7	100	9,7	161	7,7
80 и старше	20	1,9	48	4,6	68	3,2
ИТОГО	1064	100,0	1036	100,0	2100	100,0

Как следует из табл. 1, в общей структуре исследуемых преобладали лица в возрасте от 50 до 59 лет. Данная тенденция была характерна для пациентов как мужского, так и женского пола. При этом отмечались статистически значимые различия распределения пациентов по возрастным группам в зависимости от пола ($\chi^2=40,06$; $p<0,001$), связанные с преобладанием среди мужчин лиц более

молодого возраста. Так, если среди мужчин доля лиц в возрасте 60 лет и старше составляла всего 18,8 %, то среди женщин данный показатель достигал 28,7 %.

Далее было проведено распределение пациентов по социальному статусу, основанному на оценке трудовой занятости исследуемых (табл. 2).

Таблица 2

Распределение исследуемых по социальному статусу

Социальный статус	Пол исследуемых				Всего	
	мужской		женский			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Учащийся	26	2,4	25	2,4	51	2,4
Работающий	747	70,2	540	52,1	1287	61,3
Неработающий	115	10,8	96	9,3	211	10,0
Пенсионер	176	16,5	375	36,2	551	26,2
ИТОГО	1064	100,0	1036	100,0	2100	100,0

Согласно табл. 2 наибольший удельный вес пациентов, обратившихся за неотложной амбулаторной помощью, как среди мужчин, так и среди женщин приходился на работающее население. Количество работающих лиц мужского пола составило 747 чел. (70,2 %), женского – 540 чел. (52,1 %). При этом были установлены статистически значимые различия в обращаемости пациентов в зависимости от социального статуса ($\chi^2=106,54$; $p<0,001$). Так, количество лиц пенсионного возраста среди женского населения было в 2,1 раза больше, чем среди мужского, а количество работающего населения среди мужчин было в 1,3 раза больше, чем среди женщин.

Для работающих мужчин и женщин дополнительно была проведена оценка распределения по занятости в различных отраслях народного хозяйства (табл. 3).

Анализ показал статистически значимые различия распределения пациентов по заня-

тости в отраслях народного хозяйства ($\chi^2=378,24$; $p<0,001$). Наибольшее количество работающих мужчин, обратившихся за неотложной помощью в поликлинику, было занято в машиностроении и металлообработке – 32,8 % (245 чел.), при этом среди лиц женского пола в данной отрасли народного хозяйства было задействовано лишь 10,0 % (54 чел.).

Наибольшее число работающих женщин (147 чел. (27,6 %)) было занято в сфере образования, культуры и науки. Доля мужчин, работающих в данной области народного хозяйства, была невысокой и составила 7,6 %.

В соответствии с полученными данными из общего числа обратившихся за неотложной медицинской помощью 2073 чел. (98,7 %) получили медицинскую помощь в поликлинике № 4 г. Набережные Челны, лишь 27 (1,3 %) пациентов вызывали врача на дом.

Таблица 3

Распределение работающего населения по отраслям народного хозяйства

Отрасль народного хозяйства	Пол исследуемых				Всего	
	мужской		женский			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Химическая и нефтехимическая	51	6,8	12	2,2	63	4,9
Частный бизнес	32	4,3	16	3,0	48	3,7
Машиностроение и металлообработка	245	32,8	54	10,0	299	23,2
Легкая промышленность	21	2,8	28	5,2	49	3,8
Капитальное строительство	54	7,2	31	5,7	85	6,6
Транспорт и связь	206	27,6	43	8,0	249	19,3
Здравоохранение	1	0,1	36	6,7	37	2,9
Образование, культура, наука	57	7,6	149	27,6	206	16,0
Сельское хозяйство	36	4,8	21	3,9	57	4,4
Сфера обслуживания	42	5,6	146	27,0	188	14,6
Прочие отрасли	2	0,3	4	0,7	6	0,5
ИТОГО	747	100,0	540	100,0	1287	100,0

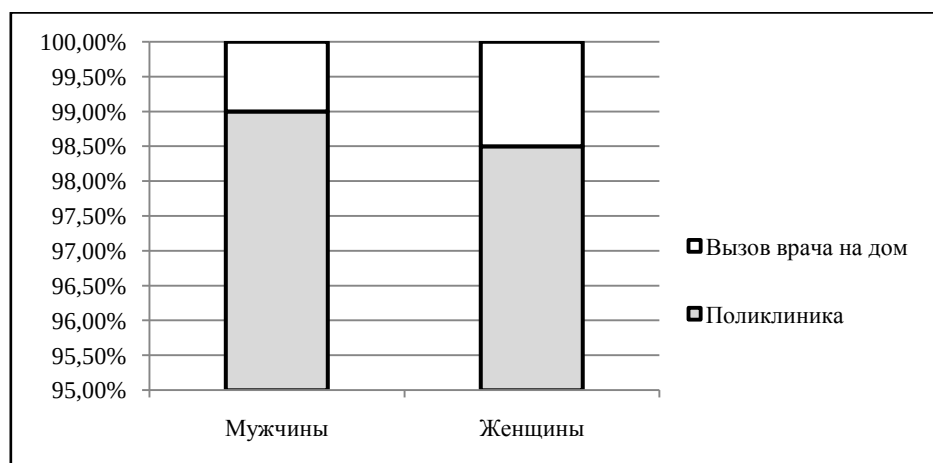


Рис. 1. Распределение пациентов по месту обращения в зависимости от пола

Не было выявлено статистически значимых различий в получении медицинской помощи в поликлинике или на дому среди мужчин и женщин ($\chi^2=1,078$; $p=0,299$): 1053 (99,0 %) пациента мужского пола обратились за медицинской помощью в поликлинику, количество женщин, обратившихся в поликлинику, составило 1020 чел. (98,5 %) (рис. 1).

Нами было изучено распределение исследуемых по временным показателям, среди

которых учитывались день недели начала заболевания, день недели обращения за медицинской помощью, а также временные интервалы, характеризующие длительность периода ожидания медицинской помощи и длительность амбулаторного лечения.

Распределение пациентов по рабочим и выходным или праздничным дням начала заболевания представлено в табл. 4.

Таблица 4

День недели начала заболевания

Дни недели	Пол исследуемых				Всего	
	мужской		женский			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Рабочие дни	814	76,5	772	74,5	1586	75,5
Выходные и праздничные дни	250	23,5	264	25,5	514	24,5
ИТОГО	1064	100,0	1036	100,0	2100	100,0

Результаты проведенного анализа показали, что между мужчинами и женщинами отсутствуют статистически значимые различия в распределении по дням недели начала заболеваний ($\chi^2=1,120$; $p=0,290$). Согласно табл. 4 доля пациентов, отмечавших начало заболевания в выходные и праздничные дни, составляла 24,5 %, т.е. до четверти всех слу-

чаев обращения за неотложной амбулаторной помощью.

При этом доля пациентов, обратившихся в поликлинику в выходные или праздничные дни, была крайне мала, составив в среднем 1,8 %. Распределение амбулаторных посещений по дням недели в зависимости от пола представлено в табл. 5.

Таблица 5

Структура амбулаторных посещений по дням недели

Дни недели	Пол исследуемых				Всего	
	мужской		женский			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Рабочие дни	1045	98,2	1017	98,2	2062	98,2
Выходные и праздничные дни	19	1,8	19	1,8	38	1,8
ИТОГО	1064	100,0	1036	100,0	2100	100,0

Наибольшее количество посещений поликлиники как среди мужчин, так и среди женщин приходится на рабочие дни. Структура посещений ГАУЗ «Городская поликлиника № 4» г. Набережные Челны в рабочие дни представлена на рис. 2.

Наибольшая доля амбулаторных посещений приходится на понедельник (29 %) с последующим снижением к концу недели.

Дополнительно была проведена оценка структуры посещений пациентами ГАУЗ «Городская поликлиника № 4» по месяцам года в зависимости от пола. Полученные сведения представлены в табл. 6.

Не было выявлено статистически значи-

мых различий в посещениях поликлиники лицами мужского и женского пола в зависимости от месяца года ($\chi^2=23,474$; $p=0,015$).

Наибольший удельный вес посещений приходился на конец зимы и начало весны (февраль, март, апрель), а также осенние месяцы (сентябрь, октябрь и ноябрь). Пик обращений наблюдался в марте (10,8 %) и октябре (11,9 %). Наименьшее число посещений взрослым населением поликлиники было выявлено в декабре и январе, что связано с новогодними каникулами.

Далее была проведена оценка распределения пациентов по времени посещения поликлиники. Результаты представлены в табл. 7.

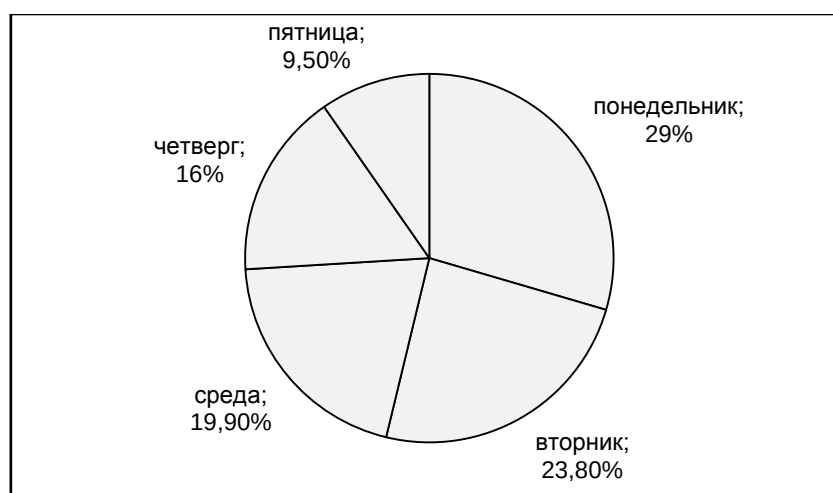


Рис. 2. Структура амбулаторных посещений в рабочие дни

Таблица 6

Распределение амбулаторных посещений по месяцам года в зависимости от пола

Месяц	Пол исследуемых				Всего	
	мужской		женский			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Январь	60	5,6	50	4,8	110	5,2
Февраль	95	8,9	107	10,3	202	9,6
Март	106	10,0	121	11,7	227	10,8
Апрель	97	9,1	109	10,5	206	9,8
Май	85	8,0	94	9,1	179	8,5
Июнь	85	8,0	44	4,2	129	6,1
Июль	78	7,3	88	8,5	166	7,9
Август	74	7,0	70	6,8	144	6,9
Сентябрь	112	10,5	95	9,2	207	9,9
Октябрь	130	12,2	119	11,5	249	11,9
Ноябрь	110	10,3	92	8,9	202	9,6
Декабрь	32	3,0	47	4,5	79	3,8
ИТОГО	1064	100,0	1036	100,0	2100	100,0

За исследуемый период население Набережных Челнов наиболее часто обращалось в поликлинику за неотложной помощью в первую половину дня. Удельный вес обращений в дообеденное время составил 86,7 %. Лишь 13,3 % исследуемых обратились за неотложной помощью после обеда. При этом не было

выявлено статистически значимых различий в обращении мужчин и женщин ($\chi^2=4,840$; $p=0,028$).

Далее нами была проанализирована причина обращения за неотложной медицинской помощью. Результаты представлены в табл. 8.

Таблица 7

Время обращения за неотложной амбулаторной медицинской помощью

Часы обращения	Пол исследуемых				Всего	
	мужской		женский			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
8.00–13.00	905	85,1	915	88,3	1820	86,7
13.00–18.00	159	14,9	121	11,7	280	13,3
ИТОГО	1064	100,0	1036	100,0	2100	100,0

Соотношение пациентов с острыми и хроническими заболеваниями в среднем составило 4,9:1. Удельный вес пациентов, обратившихся в поликлинику по поводу острых заболеваний, достигал 83,2 %, а по поводу обострения хронических заболеваний – 16,8 %, что согласуется с данными исследования П.И. Кузенько [12, 13].

Распределение пациентов по классу болезней МКБ-X представлено в табл. 9.

Анализ структуры обращений в поликлинику показал, что существуют статистически значимые различия в обращении мужчин и женщин ($\chi^2=80,992$; $p<0,001$).

Первое место в структуре обращений как среди мужчин, так и среди женщин занимают болезни органов дыхания – 29,7 %. Второе место принадлежит травмам и отравлениям. Однако среди лиц мужского пола данный класс заболеваний занимает второе ранговое место с удельным весом 19,9 %, а среди лиц

женского пола – лишь третье место с удельным весом 9,2 %. Третье ранговое место в структуре причин обращений в поликлинику принадлежит болезням глаз – 11,1 %. Данный класс заболеваний среди мужчин занимает третье ранговое место (10,9 %), а среди женщин – второе (11,4 %). На четвертом месте находятся болезни системы кровообращения (6,8 %), при этом среди лиц мужского пола данный класс заболеваний находится лишь на шестом ранговом месте (5,0 %). Болезни органов пищеварения находятся на пятом ранговом месте в структуре причин обращения в поликлинику (6,7 %). Среди мужского пола данный класс заболевания занимает четвертое ранговое место (6,4 %).

В структуре обращений пациентов к специалистам амбулаторно-поликлинического приема (табл. 10) были выявлены статистически значимые различия по половому признаку ($\chi^2=68,932$; $p<0,001$).

Таблица 8

Структура амбулаторных обращений в зависимости от характера заболеваний

Причина обращения	Пол исследуемых				Всего	
	мужской		женский			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
По поводу острых заболеваний	897	84,3	851	82,1	1748	83,2
По поводу хронических заболеваний	167	15,7	185	17,9	352	16,8
ИТОГО	1064	100,0	1036	100,0	2100	100,0

Таблица 9

Структура амбулаторных обращений в зависимости от класса болезней МКБ-Х

Класс болезней	Пол исследуемых				Всего	
	мужской		женский			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	24	2,3	22	2,1	46	2,2
II	49	4,6	24	2,3	73	3,5
III	4	0,4	19	1,8	23	1,1
IV	44	4,1	56	5,4	100	4,8
VI	24	2,3	29	2,8	53	2,5
VII	116	10,9	118	11,4	234	11,1
VIII	33	3,1	54	5,2	87	4,1
IX	53	5,0	90	8,7	143	6,8
X	309	29,0	315	30,4	624	29,7
XI	68	6,4	73	7,0	141	6,7
XII	28	2,6	32	3,1	60	2,9
XIII	65	6,1	64	6,2	129	6,1
XIV	35	3,3	45	4,3	80	3,8
XVIII	212	19,9	95	9,2	307	14,6
ИТОГО	1064	100,0	1036	100,0	2100	100,0

Примечание. I – инфекционные и паразитарные болезни; II – новообразования; III – болезни крови и кроветворных органов; IV – болезни эндокринной системы; VI – болезни нервной системы; VII – болезни глаз; VIII – болезни уха и сосцевидного отростка; IX – болезни системы кровообращения; X – болезни органов дыхания; XI – болезни органов пищеварения; XII – болезни кожи и подкожной клетчатки; XIII – болезни костно-мышечной системы; XIV – болезни мочеполовой системы; XVIII – травмы и отравления.

Наиболее часто пациенты обращались в поликлинику по поводу острых и обострения хронических заболеваний к врачам общей практики: удельный вес обращений составил 48,9 %, при этом среди лиц мужского пола – 45,6 %, а среди лиц женского пола – 52,3 %. Во вторую очередь пациенты обращались в поликлинику с хирургической патологией. Удельный вес обращений к хирургам за изучаемый период составил 20,0 %, среди мужчин – 25,4 %, а среди женщин – 14,4 %. Доля обращений мужчин к врачам-офтальмологам составила 10,9 %, женщин – 11,9 %.

Выводы:

1. Были выявлены статистически значимые различия распределения пациентов по

возрастным группам в зависимости от пола, связанные с преобладанием среди мужчин лиц более молодого возраста: доля лиц в возрасте 60 лет и старше среди мужчин составляла всего 18,8 %, среди женщин данный показатель достигал 28,7 %.

2. Наибольшая доля (61,3 %) амбулаторных посещений приходилась на работающее население. При этом 32,8 % мужского населения было занято в машиностроении и металлообработке, среди лиц женского пола в данной отрасли народного хозяйства было задействовано лишь 10,0 %. Среди женщин наибольшая доля амбулаторных посещений (27,6 %) приходилась на занятых в сфере образования, культуры и науки.

Таблица 10

Структура обращений пациентов к специалистам

Специалист	Пол исследуемых				Всего	
	мужской		женский			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Акушер-гинеколог	0	0	10	1,0	10	0,5
Дерматовенеролог	15	1,4	24	2,3	39	1,9
Инфекционист	15	1,4	10	1,0	25	1,2
Невролог	18	1,7	14	1,4	32	1,5
ВОП	485	45,6	542	52,3	1027	48,9
Онколог	22	2,1	14	1,4	36	1,7
Оториноларинголог	26	2,4	38	3,7	64	3,0
Офтальмолог	116	10,9	123	11,9	239	11,4
Врач скорой помощи	0	0	1	0,1	1	0,01
Терапевт	34	3,2	45	4,3	79	3,8
Травматолог	6	0,6	6	0,6	12	0,6
Хирург	270	25,4	149	14,4	419	20,0
Эндокринолог	40	3,8	48	4,6	88	4,2
Кардиолог	3	0,3	9	0,9	12	0,6
Уролог	14	1,3	3	0,3	17	0,8
ИТОГО	1064	100,0	1036	100,0	2100	100,0

3. Анализ обращений пациентов за неотложной помощью показал, что доля пациентов, отмечавших начало своего заболевания в выходные и праздничные дни, составляла 24,5 %.

4. Отмечалась сезонность роста обращаемости за неотложной амбулаторной помощью в осенне-весенний период, связанный с пиком обращений по болезням органов дыхания.

Литература

1. Андреева О.В. Показатели эффективности и качества медицинского обслуживания населения. Здравоохранение Российской Федерации. 2002; 5: 24–25.
2. Александрова О.Ю., Рамненко Т.В. Экстренная и неотложная медицинская помощь – проблемы разграничения понятий и механизма реализации норм закона. Медицина. 2015; 3 (11): 6–22.
3. Апарин И.С. Тенденции развития платной медицинской помощи в России. Главврач. 2005; 12: 16–20.
4. Вёрткин А.Л., Ховасова Н.О. Гипертонический криз: неотложная помощь в поликлинике. Амбулаторный прием. 2015; 1 (1): 13–17.
5. Блинов А.В., Калыгин А.Б. Анализ основных достоинств и недостатков обслуживания в офисе общей практики. Молодой организатор здравоохранения: сб. научных статей студентов и молодых ученых, посвященный памяти профессора В.К. Сологуба. Красноярск; 2009: 30–33.
6. Сысоев П.Г. Оценка социально-психологического состояния врачей терапевтического профиля амбулаторной сети. Вестник Ивановской медицинской академии. 2011; 16 (4): 10–13.
7. Trzos Arkadiusz, Długosz Katarzyna. Influence of selected elements affecting response time for the emergency medical system and the effectiveness of administering aid to victims of road traffic accidents. Bezpieczeństwo i technika pożarnicza. 2015; 39: 173–183.

8. Rosychuk R.J., Graham M.M., Holroyd B.R., Rowe B.H. Emergency department presentations for atrial fibrillation and flutter in Alberta: a large population-based study. *BMC Emergency Medicine*. 2017; 17: 2.
9. Balikuddembe J.K., Ardalan A., Zavareh D.K., Nejati A. Factors affecting the exposure, vulnerability and emergency medical service capacity for victims of road traffic incidents in Kampala Metropolitan Area: a Delphi study. *BMC Emergency Medicine*. 2017; 17: 1.
10. Vopelius-Feldt J., Powell J., Morris R., Bengner J. Prehospital critical care for out-of-hospital cardiac arrest: An observational study examining survival and a stakeholder-focused cost analysis. *BMC Emergency Medicine*. 2016; 16: 47.
11. Отдельнова К.А. Определение необходимого числа наблюдений в комплексных социально-гигиенических исследованиях. Комплексные социально-гигиенические и клиничко-социологические исследования. М.; 1980: 18–22.
12. Кузенко П.И., Лебедева Т.М., Говязина Т.Н. Медико-социальная характеристика пациентов службы амбулаторной неотложной первичной медико-санитарной помощи. *Здоровье семьи – XXI век*. 2012; 11: 1–12.
13. Флек В.О., Зеленский В.А., Кузенко П.И., Катанова Е.Г. Состояние и перспективы планирования и финансового обеспечения медицинской помощи населению. М.: ИД «Менеджер здравоохранения»; 2012. 172.

MEDICAL, SOCIAL AND ORGANIZATIONAL ASPECTS OF ADULT'S INCIDENCE OF OUTPATIENT VISITS

I.R. Iskandarov, A.A. Gil'manov

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

e-mail: iskandarov.ildar@gmail.com

The research aims at studying medical and social aspects of population health to develop recommendations for service improvement. The study enrolled patients who applied for urgent outpatient care in medical organizations in Naberezhnye Chelny from 2011 to 2013.

Materials and Methods. The study was conducted in City Clinic No. 4 (Naberezhnye Chelny), with the assigned adult population 60,580 people. Medical records of ambulatory patients were examined during the research. Statistical processing was carried out on 2,100 cases of primary visits concerning acute and chronic diseases. For statistical processing of the data obtained we used methods for calculating the indicators of a time series, as well as for analyzing conjugacy tables with statistical significance assessment, using Pearson fitting criterion or χ^2 criterion. The critical significance level was assumed to be $p=0.05$.

Results. Spring and autumn periods demonstrated the highest incidence of adult's visits to clinics providing acute care on an outpatient basis. There is a certain pattern in the distribution of outpatient visits due to acute and chronic diseases according to the days of the week. Thus, a significant number of patients visited clinics on Monday (29 %). Then their number gradually decreased and the minimal number of visits was recorded at the week-end.

Conclusion. According to the examination conducted the increase of outpatient visits is observed in spring and autumn due to the peak of respiratory diseases during this period.

Keywords: emergency care, emergency outpatient care, acute and chronic diseases.

References

1. Andreeva O.V. Pokazateli effektivnosti i kachestva meditsinskogo obsluzhivaniya naseleniya [Indicators of effectiveness and quality of medical care]. *Zdravookhranenie Ros. Federatsii*. 2002; 5: 24–25 (in Russian).
2. Aleksandrova O.Yu., Ramnenok T.V. Ekstrennaya i neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch' – problemy razgranicheniya ponyatiy i mekhanizma realizatsii norm zakona [Emergency and urgent medical care – problems of differentiation of concepts and mechanisms of law implementation]. *Meditsina*. 2015; 3 (11): 6–22 (in Russian).
3. Aparin I.S. Tendentsii razvitiya platnoy meditsinskoy pomoshchi v Rossii [Trends in the development of paid medical care in the Russia Federation]. *Glavvrach*. 2005; 12: 16–20 (in Russian).

4. Vertkin A.L., Khovasova N.O. Gipertonicheskiy kriz: neotlozhnaya pomoshch' v poliklinike [Hypertensive crisis: emergency care in the clinic]. *Ambulatornyy priem*. 2015; 1 (1): 13–17 (in Russian).
5. Blinov A.B., Kalygin A.B. Analiz osnovnykh dostoinstv i nedostatkov obsluzhivaniya v ofise obshchey praktiki [Analysis of the main advantages and disadvantages of service in the office of general practice]. *Molodoy organizator zdravookhraneniya: sb. nauchnykh statey studentov i molodykh uchenykh, posvyashchenny pamyati professora V.K. Sologuba* [Young organizer of public health care: Scientific articles of students and young scientists, dedicated to the memory of Professor V.K. Sologub]. Krasnoyarsk; 2009: 30–33 (in Russian).
6. Sysoev P.G. Otsenka sotsial'no-psikhologicheskogo sostoyaniya vrachey terapevticheskogo profilya ambulatornoy seti [Assessment of social and psychological status of general practitioners in an outpatient clinic]. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii*. 2011; 16 (4): 10–13 (in Russian).
7. Trzos Arkadiusz, Długosz Katarzyna. Influence of selected elements affecting response time for the emergency medical system and the effectiveness of administering aid to victims of road traffic accidents. *Bezpieczenstwo i technika pozarnicza*. 2015; 39: 173–183.
8. Rosychuk R.J., Graham M.M., Holroyd B.R., Rowe B.H. Emergency department presentations for atrial fibrillation and flutter in Alberta: a large population-based study. *BMC Emergency Medicine*. 2017; 17: 2.
9. Balikuddembe J.K., Ardalan A., Zavareh D.K., Nejati A. Factors affecting the exposure, vulnerability and emergency medical service capacity for victims of road traffic incidents in Kampala Metropolitan Area: a Delphi study. *BMC Emergency Medicine*. 2017; 17: 1.
10. Vopelius-Feldt J., Powell J., Morris R., Bengert J. Prehospital critical care for out-of-hospital cardiac arrest: An observational study examining survival and a stakeholder-focused cost analysis. *BMC Emergency Medicine*. 2016; 16: 47.
11. Otdel'nova K.A. Opredelenie neobkhodimogo chisla nablyudeniye v kompleksnykh sotsial'no-gigienicheskikh issledovaniyakh [Optimal number of outpatient visits in complex social and hygienic studies]. *Kompleksnye sotsial'no-gigienicheskie i kliniko-sotsiologicheskie issledovaniya* [Complex socio-hygienic and clinical sociological research]. Moscow; 1980: 18–22 (in Russian).
12. Kuzenko P.I., Lebedeva T.M., Govyazina T.N. Mediko-sotsial'naya kharakteristika patsientov sluzhby ambulatornoy neotlozhnoy pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoshchi [Medical and social characteristic of patients in primary out-patient emergency health care center]. *Zdorov'e sem'i – XXI vek*. 2012; 11: 1–12 (in Russian).
13. Flek V.O., Zelenskiy V.A., Kuzenko P.I., Katanova E.G. Sostoyaniye i perspektivy planirovaniya i finansovogo obespecheniya meditsinskoy pomoshchi naseleniyu [State and prospects of planning and financial provision of medical assistance to the population]. Moscow: ID «Menedzher zdravookhraneniya»; 2012. 172 (in Russian).

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 612.111:616-006

DOI 10.23648/UMBJ.2017.27.7082

К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМАХ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В ЭРИТРОЦИТАХ ОРГАНИЗМА-ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЯ

Т.П. Генинг¹, А.Ю. Федотова¹, Д.Р. Долгова¹,
Т.В. Абакумова¹, И.И. Антонеева¹, О.С. Воронова²

¹ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ульяновский институт гражданской авиации
им. главного маршала авиации Б.П. Бугаева», г. Ульяновск, Россия

e-mail: tonechkatuzeeva@mail.ru

Считается установленным факт, что развитие неоплазмы в организме сопровождается активацией перекисного окисления липидов и изменением активности ферментативного звена в эритроцитах циркулирующей крови. Развитие окислительного стресса рассматривается как накопление в эритроцитах промежуточных продуктов в результате действия опухоли на организм. Таким образом, активация свободнорадикального окисления является типовым эфферентным звеном в реализации системного действия опухоли на организм. Единого мнения относительно активности ферментов антиоксидантной системы и их роли в развитии окислительного стресса в динамике развития неоплазмы не наблюдается.

Цель – оценить роль ферментативного звена антиоксидантной системы и системы глутатиона в возникновении окислительного стресса в эритроцитах крыс с перевиваемой асцитной опухолью яичников.

Материалы и методы. Работа выполнена на эритроцитах беспородных белых крыс с перевиваемой асцитной опухолью яичников в стационарную и терминальную фазы роста опухоли. В гемолизате эритроцитов определяли биохимически уровень малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, кетодиенов, шиффовых оснований, активность глутатионредуктазы, глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы, уровень восстановленного и окисленного глутатиона.

Результаты. Установлено значимое по сравнению с контролем повышение уровней малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, а также активности супероксиддисмутазы, каталазы и глутатион-S-трансферазы. Активность глутатионпероксидазы, уровень восстановленного глутатиона и отношение восстановленного и окисленного глутатиона были снижены.

Заключение. Полученные данные позволяют предполагать истощение пула восстановленного глутатиона в эритроцитах крыс-опухоленосителей в результате снижения его образования и повышения активности глутатион-S-трансферазы на фоне усиления перекисного окисления липидов.

Ключевые слова: эритроциты, перекисное окисление, антиоксидантная система.

Введение. Считается установленным, что развитие неоплазмы в организме сопровождается нарушением морфофункционального состояния эритроцитов циркулирующей крови [1]. В частности, имеет место активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) и изменение активности ферментативного звена антиоксидантной системы (АОС), что характери-

зует ситуацию оксидативного стресса (ОС) [2]. При этом в качестве основного фактора, определяющего развитие ОС, рассматривается накопление в эритроцитах промежуточных продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА)) в результате системного действия опухоли на организм [3–5]. Таким образом, активация свободноради-

кального окисления является типовым эфферентным звеном в реализации системного действия опухоли на организм. Единого мнения относительно активности ферментов АОС и их роли в развитии ОС в динамике развития неоплазмы на сегодня не существует [6–10].

Цель исследования. Оценка роли ферментативного звена АОС и системы глутатиона в возникновении ОС в эритроцитах крыс с перевиваемой асцитной опухолью яичников (АОЯ).

Материалы и методы. Работа выполнена на белых беспородных крысах массой 180–200 г с перевиваемой АОЯ (штамм РЯ, РОНЦ им. Н.Н. Блохина, г. Москва) в стационарную ($n=22$) и терминальную ($n=22$) фазы роста опухоли. Контрольную группу составили здоровые половозрелые крысы ($n=24$). Все животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к воде и корму. Работа проводилась в соответствии с Правилами проведения работ и использования экспериментальных животных, утвержденными Приказом МЗ СССР № 755 от 12 августа 1977 г., положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации от 1964 г., дополненной в 1975, 1983 и 1989 гг., а также требованиями этического комитета Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета. Животных умерщвляли путем декапитации под эфирным наркозом.

Для оценки продуктов ПОЛ в гемолизате эритроцитов (1:10) оценивали уровень ДК – при $E_{232/220 \text{ нм}}$, кетодиенов (КД) – при $E_{278/220 \text{ нм}}$, шиффовых оснований (ШО) – при $E_{400/220 \text{ нм}}$ по методу И.А. Волчегорского [11]. Содержание МДА определяли в тесте с тиобарбитуровой кислотой по методу Л.И. Андреевой [12]. Для оценки ферментативного звена АОС изучали активность супероксиддисмутазы (СОД) по методу М. Nishikimi [13], каталазы, глутатион-S-трансферазы (ГТ) и глутатионпероксидазы (ГПО) по методу А.И. Карпищенко [14]. Активность глутатионредуктазы (ГР) устанавливали по методу В.С. Асатиани [15]. Уровень восстановленного (GSH) и окисленного глутатиона (GSSG) определяли по методу G.L. Ellman [16]. Активность ферментов и количество продуктов ПОЛ пересчитывали на 1 г гемоглобина.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни (Stata 6.0) и стандартных пакетов Microsoft Excel 2007. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. В результате проведенных исследований нами установлено значимое по сравнению с контролем повышение МДА и ДК. Изменение уровней КД и ШО в эритроцитах крыс в динамике развития АОЯ не было статистически значимым (рис. 1).

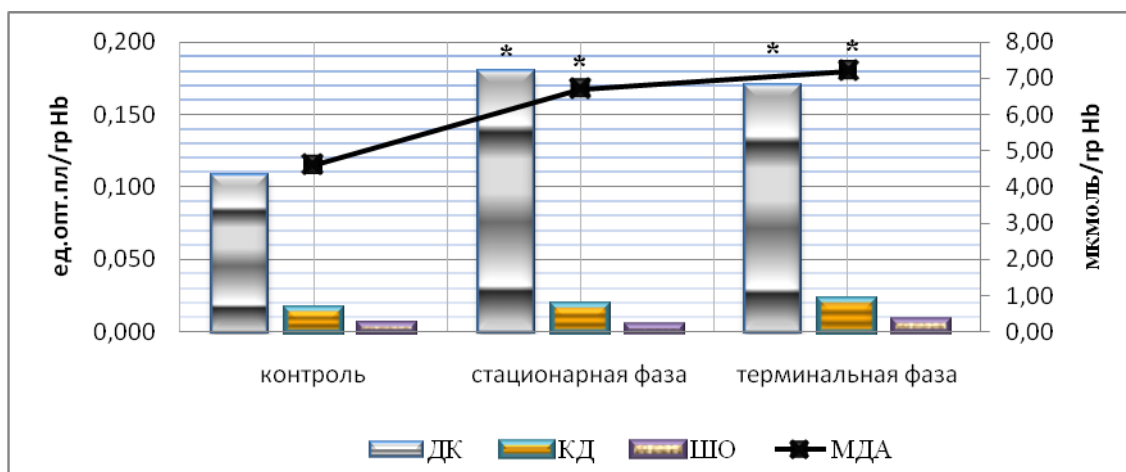


Рис. 1. Содержание продуктов ПОЛ в эритроцитах крыс с АОЯ.

* – данные, достоверно отличающиеся от аналогичных данных в контроле ($p \leq 0,05$)

Таким образом, полученные нами данные по параметрам ПОЛ в эритроцитах крыс с АОЯ укладываются в концепцию Н.П. Чесноковой с соавт. [9] и позволяют предполагать, что накопление в эритроцитах промежуточных продуктов ПОЛ (ДК и МДА) является следствием системного действия опухоли на организм.

Несколько иная ситуация имеет место при оценке активности в эритроцитах ферментативного звена АОС.

Рассмотрим схему образования и обезвреживания активных форм кислорода (АФК) в эритроцитах (рис. 2):

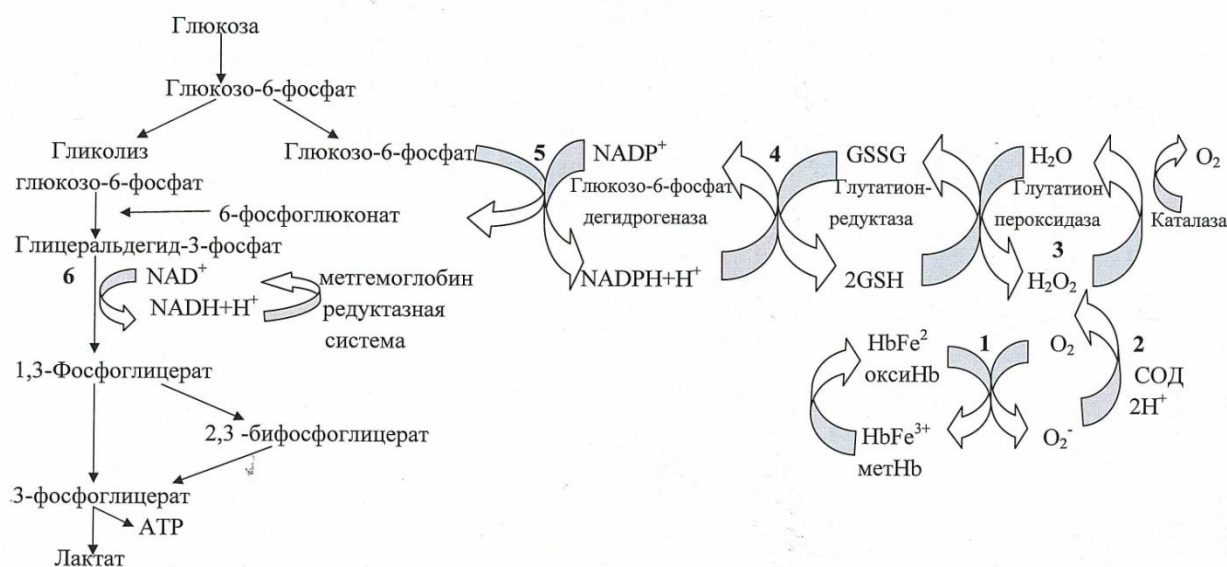
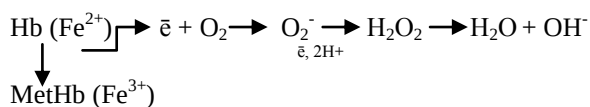


Рис. 2. Образование и обезвреживание АФК в эритроцитах [17]

1. Источником супероксидного аниона (O_2^-) в эритроцитах является спонтанное окисление Fe^{2+} в геме Hb. И поскольку кислорода в эритроцитах много, то скорость образования O_2^- , H_2O_2 и OH^- высокая;



2. СОД превращает O_2^- в H_2O_2 и O_2 .

3. H_2O_2 расщепляется каталазой или ГПО.

4. ГР восстанавливает GSSG.

5. На окислительном этапе пентозофосфатного пути превращения глюкозы образуется NADPH, необходимый для восстановления глутатиона.

6. В глицеральдегидфосфатдегидрогеназной реакции гликолиза образуется NADH, участвующий в восстановлении железа метгемоглобинредуктазной системой.

Нами установлено повышение активности СОД и каталазы по сравнению с контролем в стационарную и терминальную фазы

роста опухоли (рис. 3). На сегодня не существует единого мнения относительно активности СОД и каталазы в динамике развития опухоли. По данным одних авторов [6–8, 18], активность СОД и каталазы в эритроцитах организма-опухоленосителя снижается, при этом авторы полагают, что прогрессирующая недостаточность активности СОД определяет системную активацию процессов ПОЛ при злокачественных опухолях определенной локализации [9]. Данные других авторов [10, 19–20] свидетельствуют о повышении активности этих ферментов. При этом существует мнение, что увеличение в эритроцитах активности антиоксидантных ферментов может быть компенсаторной реакцией в ответ на усиление ОС [10].

В доступной литературе мы обнаружили данные, свидетельствующие о разнонаправленной динамике СОД и каталазы в эритроцитах опухоленосителей по сравнению с контролем [9, 21].

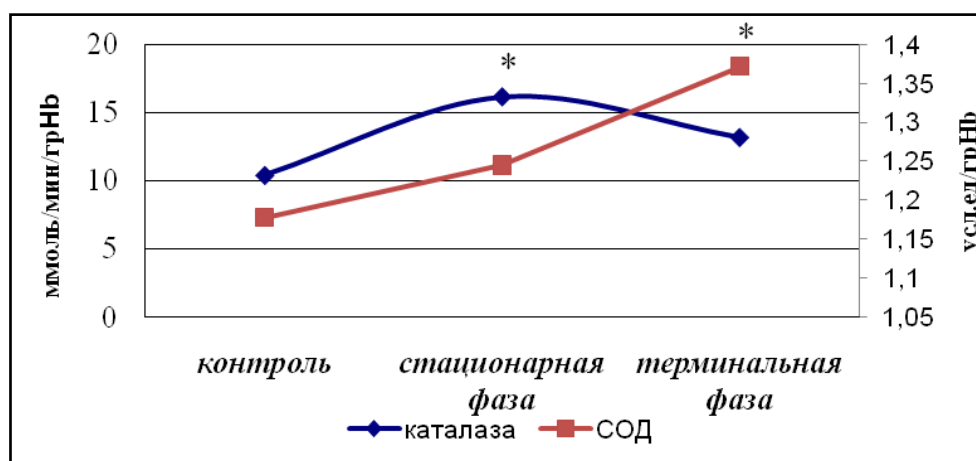


Рис. 3. Активность СОД и каталазы в эритроцитах крыс с экспериментальным АОЯ.

* – данные, достоверно отличающиеся от аналогичных данных в контроле ($p \leq 0,05$)

В литературе также представлены данные о фазности изменений антиоксидантной активности крови организма-опухоленосителя [22]. Для объяснения Е.А. Нейфахом в 1960-е гг. было высказано предположение, что опухоль «выкачивает» антиоксиданты из других органов и тканей. При этом удаление опухоли приводит к нормализации активности ПОЛ в крови, что позволяет предполагать определяющую роль опухоли в формировании антиоксидантного статуса организма-опухоленосителя.

Образовавшийся при окислении $\text{Fe}^{2+} \text{O}_2^-$ СОД далее превращает в $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$, а уже каталаза расщепляет H_2O_2 . Расщеплять H_2O_2 может также ГПО, активность которой, по нашим данным, в стационарную фазу АОЯ не отличалась от контроля, а в терминальную

фазу была значимо снижена по сравнению с контролем (рис. 4). Снижение активности ГПО в эритроцитах зарегистрировано также у больных раком шейки матки [23]. GSSG восстанавливает ГР, активность которой, по нашим данным, также была снижена в эритроцитах в динамике АОЯ (рис. 4).

Анализ вышеизложенного позволяет предполагать, что активность ферментов АОС в эритроцитах организма-опухоленосителя, определяемая условиями гипоксии, развивающейся в организме при развитии солидной опухоли, гетерогенностью опухоли, усилением активности моноцитов, осуществляющих противоопухолевый иммунный ответ, является важной составляющей биологического портрета опухоли в динамике ее развития.

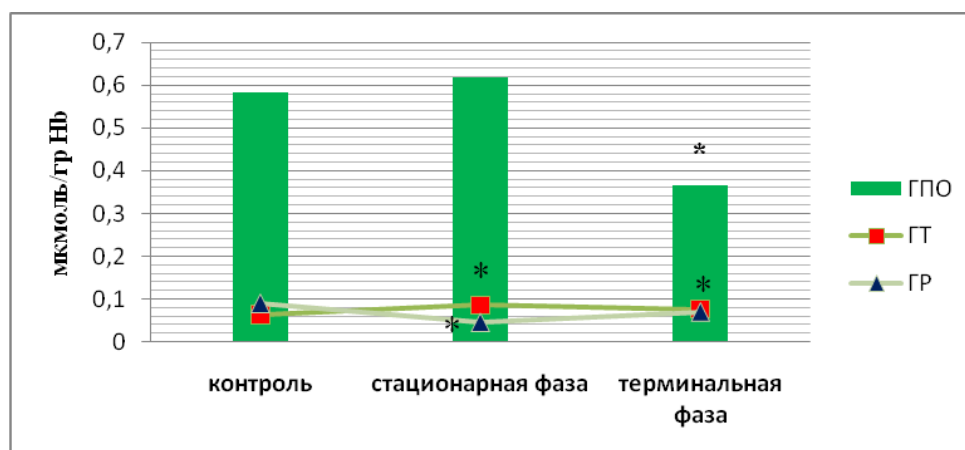


Рис. 4. Активность глутатионзависимых ферментов в эритроцитах крыс с АОЯ.

* – данные, достоверно отличающиеся от аналогичных данных в контроле ($p \leq 0,05$)

Субстратом для ГПО, расщепляющей H_2O_2 и пероксиды липидов, является глутатион. Глутатион – тиолсодержащий трипептид – осуществляет защиту клетки от ксенобиотиков, свободных радикалов и гидропероксидов. Он функционирует в качестве антиоксиданта, участвуя в разрушении перекиси водорода и пероксидов липидов, обеспечивая субстрат для ГПО. В эритроцитах периферической крови, наиболее страдающих от активности свободных радикалов при раз-

витии в организме неоплазмы, его содержится значительное количество. При снижении потенциала глутатионовой защиты в эритроцитах повышается содержание АФК, что вызывает окисление SH-групп молекул Hb.

Образование дисульфидных связей между протомерами Hb и метHb приводит к их агрегации – образованию телец Хайнца, которые способствуют разрушению эритроцитов при попадании их в мелкие капилляры.

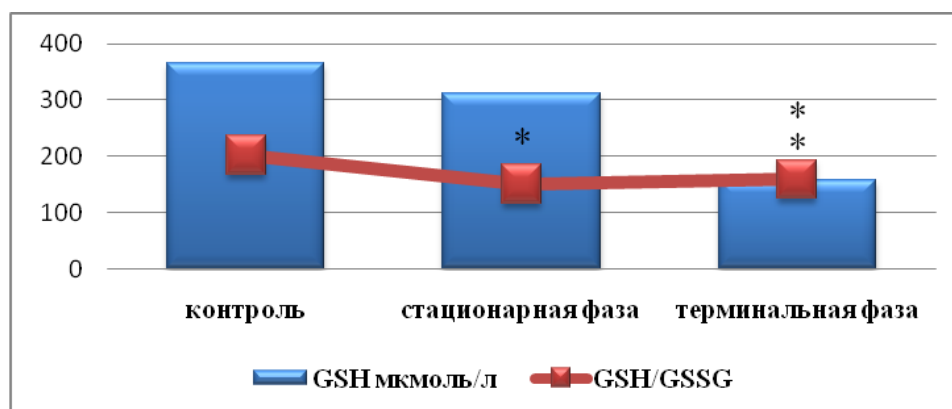


Рис. 5. Уровни GSH и отношения GSH/GSSG в эритроцитах в динамике АОЯ.

* – данные, достоверно отличающиеся от аналогичных данных в контроле ($p \leq 0,05$)

Нами установлено прогрессирующие снижение уровня GSH и отношения GSH/GSSG в эритроцитах в динамике АОЯ (рис. 5). Снижение окислительно-восстановительного статуса глутатиона (GSH/GSSG) имело место в крови мышей с опухолью Эрлиха [24], в эритроцитах у пациентов со злокачественными опухолями различной локализации [25–26]. В то же время в литературе доступны данные о повышении GSH и GSSG в эритроцитах крыс на ранних стадиях развития гепатомы Морриса 5123 [27]. При этом авторы отмечали на поздних стадиях понижение уровня GSH и соотношения GSH/GSSG при сохраняемом повышенном уровне GSSG. Существует мнение, что расходование GSH в окислительных реакциях сопровождается генерацией GSSG, взаимодействующего с SH-группами белков. При этом величина отношения GSH/GSSG значительно снижалась, что свидетельствует о сокращении редокс-потенциала системы глутатиона. При снижении величины отношения

GSH/GSSG в условиях окислительного стресса тиоловые группы белков могут обратимо модифицироваться с образованием смешанных дисульфидов между белковыми SH-группами и SH-группами молекул с низкой молекулярной массой [28]. При этом GSH выступает в качестве «ловушки» для свободных радикалов [29], а патологические состояния, включая развитие неоплазмы, вызывают истощение GSH [26]. Полученные нами данные о динамике ГПО и ГР (снижение активности которых, возможно, является результатом влияния неоплазмы) позволяют предполагать не только и не столько истощение GSH, сколько снижение его образования в эритроцитах при развитии АОЯ.

GSH также используется ГТ для детоксикации ксенобиотиков и пероксидов. При этом осуществляется 4 основных типа реакций:

- 1) $R + GSH = HRSG$;
- 2) $RX + GSH = HX + SG$ – нуклеофильное замещение;

- 3) восстановление органических пероксидов до спиртов:



- 4) Изомеризация (стероидов, простагландинов).

В реакциях 1-го и 2-го типов глутатион теряется. В реакциях 3-го типа образуется GS-SG (окисленный глутатион), который восстанавливается ГР.

Нами установлено увеличение активности ГТ в эритроцитах в динамике развития

АОЯ (рис. 4). Повышение активности ГТ в эритроцитах больных РЯ показано в работе [30]. Повышение активности ГТ представляется оправданным на фоне повышения концентрации АФК и усиления ПОЛ, однако это также ведет к истощению пула GSH.

Заключение. Полученные данные позволяют предполагать истощение пула GSH в эритроцитах крыс-опухоленосителей в результате снижения его образования и повышения активности ГТ на фоне усиления ПОЛ.

Литература

1. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология. М.; 2002. 632.
2. Liu F., Mizukami H., Sarmaik S., Ostafin A. Calcium-dependent human erythrocyte cytoskeleton stability analysis through atomic force microscopy. J. Struct. Biol. 2005; 150 (2): 200–210.
3. Чеснокова Н.П., Моррисон В.В., Понукалина Е.В. О роли активации свободнорадикального окисления в структурной и функциональной дезорганизации биосистем в условиях патологии. Успехи современного естествознания. 2008; 3: 25–34.
4. Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., Зяблов Е.В. Закономерности активации свободнорадикального окисления и изменений показателей клеточного состава периферической крови при фолликулярной форме рака щитовидной железы. Научные труды SWorld. 2010; 1: 86–87.
5. Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., Злобнова О.А. Закономерности изменений гормонального баланса в динамике опухолевой прогрессии у больных раком молочной железы. Успехи современного естествознания. 2011; 4: 47–54.
6. Шарипов Ф.К., Беленков Ю.О., Киреев Г.В. Динамика свободнорадикального окисления в ткани штамма саркома-45 как показатель взаимодействия опухоли и организма. Вопросы онкологии. 2005; 2: 227–229.
7. Агабеков А.И., Барсуков В.Ю., Чеснокова Н.П. О роли активации процессов липопероксидации и недостаточности антирадикальной защиты крови в патогенезе рака ободочной кишки. Современный взгляд на будущее науки. Международная научно-практическая конференция. Уфа: Научный центр «АЭТЕРНА»; 2014: 44–47.
8. Manoharan S., Klanjiappan K., Kayalvizi M. Enhanced. Lipid peroxidation and impaired enzymatic antioxidant activities in the erythrocytes of the patients with cervical carcinoma. Cell Mol. Bio Lett. 2004; 9 (4A): 699–707.
9. Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., Понукалина Е.В., Агабеков А.И. Закономерности изменений процессов свободнорадикальной дестабилизации биологических мембран при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки, их роль в развитии опухолевой прогрессии. Фундаментальные исследования. 2015; 1: 164–168.
10. Polat M.F., Taysi S., Gul M., Cikman O., Yilmaz I., Bakan E., Erdogan F. Oxidant/antioxidant status in blood of patients with malignant breast tumor and benign breast disease. Cell Biochem. Funct. 2002; 20 (4): 327.
11. Волчегорский В.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропаноловых экстрактах крови. Вопросы медицинской химии. 1989; 1: 127–131.
12. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. Лабораторное дело. 1988; 11: 41–43.
13. Nishikimi M., Appa N., Yagi K. The occurrence of superoxide anion in the reaction of reduced phenacine-methosulfate and molecular oxygen. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1972; 46: 849–854.
14. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии и диагностика: справочник: в 2 т. Т. 2. СПб.: Интермедика; 1999. 656.
15. Асатиани В.С. Ферментные методы анализа. М.; 1969: 607–610.
16. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups. Arch. Biochem. Biophys. 1959; 82 (1): 70–77.

17. Северин С.Е. Биологическая химия. М.; 2011. 364.
18. Dulińska I., Targosz M., Strojny W., Lekka M., Czuba P., Balwierz W., Szymoński M. Stiffness of normal and pathological erythrocytes studied by means of atomic force microscopy. *J. Biochem. Biophys. Methods*. 2006; 66 (1–3): 1–11.
19. Арсланова Д.Р., Генинг Т.П. Динамическое равновесие в системе ПОЛ-Антиоксидант яичников крыс в процессе онтогенеза. *Сибирский консилиум*. 2007; 7: 157.
20. Воронова О.С., Генинг Т.П., Сысолятин А.А., Светухин В.В. Влияние фемтосекундного лазерного излучения на про-антиоксидантный статус мышей с экспериментальным раком шейки матки. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2012; 3: 123–128.
21. Dursun H., Bilici M., Uyanik A., Okcu N., Akyuz M. Antioxidant Enzyme Activities and Lipid Peroxidation Levels in Erythrocytes of Patients with Oesophageal and Gastric Cancer. *J. Int. Med. Res.* 2006; 34: 193–199.
22. Бурлакова Е.Б., Алесенко Ф.В., Молочкина Е.М. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. М.; 1975. 214.
23. Mukundan H., Bahadur A.K., Kumar A. Glutathione level and its relation to radiation therapy in patients with cancer of uterine cervix. *Indian J. Exp. Biol.* 1999; 9: 859–864.
24. Navarro J., Obrador E., Carretero J. Changes in glutathione status and the antioxidant system in blood and in cancer cells associate with tumour growth in vivo. *Free Radic. Biol Med.* 1999; 3–4: 410–418.
25. Della Rovere F., Granata A., Saija A., Broccio M., Tomaino A., Zirilli A., De Caridi G., Broccio G. SH groups and glutathione in cancer patient's blood. *Anticancer Res.* 2000; 20 (3A): 1595–1598.
26. Pastore A., Federici G., Bertini E., Piemonte F. Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification. *Clin. Chim. Acta.* 2003; 333 (1): 19–39.
27. Batko J. The effect of experimental neoplastic disease on malondialdehyde level and glutathione status in erythrocytes of rats. *Acta Biochim. Pol.* 1997; 44 (4): 767–769.
28. Gilge J.L., Fisher M., Chai Y.C. The effect of oxidant and the non-oxidant alteration of cellular thiol concentration on the formation of protein mixed-disulfides in HEK 293 cells. *PLoS One*. 2008; 3 (12): 4015.
29. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Новичкова М.Д. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов. *Успехи биологической химии*. 2014; 54: 299–348.
30. Сурикова Е.И., Сергеева М.М., Горошинская И.А., Максимова Н.А., Шалашина Е.В. Состояние антиоксидантной системы эритроцитов и содержание гаптоглобина в крови больных раком яичников с различной васкуляризацией локальной рецидивной опухоли. *Современные проблемы науки и образования*. 2012; 2.

MECHANISMS OF OCCURENCE OF OXIDATIVE STRESS IN ERYTHROCYTES OF TUMOR-BEARING ORGANISM

T.P. Gening¹, A.Yu. Fedotova¹, D.R. Dolgova¹, T.V. Abakumova¹,
I.I. Antoneeva¹, O.S. Voronova²

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

²Ulyanovsk Civil Aviation Institute named after the Chief Marshal B.P. Bugaev, Ulyanovsk, Russia

e-mail: tonechkatuzeeva@mail.ru

The development of neoplasm in the body is accompanied by activation of lipid peroxidation and changes in enzyme activity level in peripheral blood erythrocytes. Oxidative stress is caused by the accumulation of intermediate metabolites in erythrocytes, as a result of tumor impact on the body. Thus, the activation of free radical oxidation is a standard efferent link of the systemic tumor effect. There is no consensus regarding the activity and role of antioxidant enzymes in the oxidative stress during the development of neoplasms.

The purpose of our study was to evaluate the impact of the enzymatic link of the antioxidant and glutathione systems on the oxidative stress in red blood cells of rats with transplanted ovarian ascitic tumor.

Materials and Methods. The work was performed on the erythrocytes of mongrel white rats with transplanted ascitic ovarian tumor, assessed in stationary and terminal phases of tumor growth. The levels of malondialdehyde, diene conjugates, ketodienes, Schiff bases, activity of glutathione reductase, Glutathione-S-transferase, glutathione peroxidase, and levels of reduced and oxidized glutathione were determined biochemically in the erythrocyte hemolysate.

Results. We observed a significant increase in the levels of malondialdehyde and diene conjugates, as well as superoxide dismutase, catalase and Glutathione-S-transferase activity in tumor-bearing rats compared to the controls. The activity of glutathione peroxidase, reduced glutathione levels and the ratio of reduced and oxidized glutathione decreased.

Conclusion. Our data suggests the depletion of reduced glutathione pool as a result of decrease in its formation and enhanced activity of Glutathione-S-transferase under increased lipid peroxidation in red blood cells of tumor-bearing rats.

Keywords: red blood cells, peroxidation, antioxidant system.

References

1. Kryzhanovskiy G.N. *Dizregulyatsionnaya patologiya* [Disregulation pathology]. Moscow; 2002. 632 (in Russian).
2. Liu F., Mizukami H., Sarnaik S., Ostafin A. Calcium-dependent human erythrocyte cytoskeleton stability analysis through atomic force microscopy. *J. Struct. Biol.* 2005; 150 (2): 200–210.
3. Chesnokova N.P., Morrison V.V., Ponukalina E.V. O roli aktivatsii svobodnoradikal'nogo okisleniya v strukturnoy i funktsional'noy dezorganizatsii biosistem v usloviyakh patologii [Free radical oxidation in structural and functional disorganization of biosystems under pathology]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2008; 3: 25–34 (in Russian).
4. Chesnokova N.P., Barsukov V.Yu., Zyablov E.V. Zakonomernosti aktivatsii svobodnoradikal'nogo okisleniya i izmeneniy pokazateley kletchnogo sostava perifericheskoy krovi pri follikulyarnoy forme raka shchitovidnoy zhelezy [Free radical oxidation and changes in the parameters of peripheral blood cellular composition in the follicular form of thyroid cancer]. *Nauchnye trudy SWorld*. 2010; 1: 86–87 (in Russian).
5. Chesnokova N.P., Barsukov V.Yu., Zlobnova O.A. Zakonomernosti izmeneniy gormonal'nogo balans v dinamike opukholevoy progressii u bol'nykh rakom molochnoy zhelezy [Changes in the hormonal balance under tumor progression in patients with breast cancer]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2011; 4: 47–54 (in Russian).
6. Sharipov F.K., Belenkov Yu.O., Kireev G.V. Dinamika svobodnoradikal'nogo okisleniya v tkani shtamma sarkoma-45 kak pokazatel' vzaimodeystviya opukholi i organizma [Dynamics of free-radical oxidation in sarcoma-45 strain tissue as an indicator of tumor-organism interaction]. *Voprosy onkologii*. 2005; 2: 227–229 (in Russian).
7. Agabekov A.I., Barsukov V.Yu., Chesnokova N.P. O roli aktivatsii protsessov lipoperoksidatsii i nedostatocnosti antiradikal'noy zashchity krovi v patogeneze raka obodochnoy kishki [Activation of lipid peroxidation processes and insufficiency of antiradical blood protection in the pathogenesis of colon cancer]. *Sovremennyy vzglyad na budushchee nauki* [Modern outlook on the future science]. *Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya* [International research-to-practical conference]. Ufa: Nauchnyy tsentr «AETERNA»; 2014: 44–47 (in Russian).
8. Manoharan S., Klanjiappan K., Kayalvizi M. Enhanced. Lipid peroxidation and impaired enzymatic antioxidant activities in the erythrocytes of the patients with cervical carcinoma. *Cell Mol. Bio Lett.* 2004; 9 (4A): 699–707.
9. Chesnokova N.P., Barsukov V.Yu., Ponukalina E.V., Agabekov A.I. Zakonomernosti izmeneniy protsessov svobodnoradikal'noy destabilizatsii biologicheskikh membran pri adenokartsinome voskhdyashchego otdela obodochnoy kishki, ikh rol' v razvitiy opukholevoy progressii [Changes in free radical destabilization processes of biological membranes under colon cancer ascendant adenocarcinoma and their impact on neoplastic proliferation development]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2015; 1: 164–168 (in Russian).
10. Polat M.F., Taysi S., Gul M., Cikman O., Yilmaz I., Bakan E., Erdogan F. Oxidant/antioxidant status in blood of patients with malignant breast tumor and benign breast disease. *Cell Biochem Funct.* 2002; 20 (4): 327.

11. Volchegorskiy V.A., Nalimov A.G., Yarovinskiy B.G. Sopostavlenie razlichnykh podkhodov k opredeleniyu produktov perekisnogo okisleniya lipidov v heptan-izopropanolovykh ekstraktakh krovi [Different approaches to the determination of lipid peroxidation products in heptane-isopropanol blood extracts]. *Voprosy meditsinskoj khimii*. 1989; 1: 127–131 (in Russian).
12. Andreeva L.I., Kozhemyakin L.A., Kishkun A.A. Modifikatsiya metoda opredeleniya perekisey lipidov v teste s tiobarbiturovoy kislotoy [Updating the method for lipid peroxide determination in the test with thiobarbituric acid]. *Laboratornoe delo*. 1988; 11: 41–43 (in Russian).
13. Nishikimi M., Appa N., Yagi K. The occurrence of superoxide anion in the reaction of reduced phenacinemethosulfate and molecular oxygen. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1972; 46: 849–854.
14. Karpishchenko A.I. *Meditsinskie laboratornye tekhnologii i diagnostika: spravochnik* [Medical and laboratory techniques and diagnostics: manual]. St.-Peterburg: Intermedica; 1999. 656 (in Russian).
15. Asatiani V.S. *Fermentnye metody analiza* [Enzymatic methods of analysis]. Moscow; 1969: 607–610 (in Russian).
16. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups. *Arch. Biochem. Biophys.* 1959; 82 (1): 70–77.
17. Severin S.E. *Biologicheskaya khimiya* [Biological chemistry]. Moscow; 2011. 364 (in Russian).
18. Dulińska I., Targosz M., Strojny W., Lekka M., Czuba P., Balwierz W., Szymoński M. Stiffness of normal and pathological erythrocytes studied by means of atomic force microscopy. *J. Biochem. Biophys. Methods*. 2006; 66 (1–3): 1–11.
19. Arslanova D.R., Gening T.P. Dinamicheskoe ravновесie v sisteme POL-Antioksidant yaichnikov krysa v protsesse ontogeneza [Dynamic balance in the POL-antioxidant system of ovarian rats during ontogenesis]. *Sibirskiy konsilium*. 2007; 7: 157 (in Russian).
20. Voronova O.S., Gening T.P., Sysolyatin A.A., Svetukhin V.V. Vliyanie femtosekundnogo lazernogo izlucheniya na pro-antioksidantnyy status myshey s eksperimental'nym rakom sheyki matki [Effect of femtosecond laser radiation on the pro-antioxidant status of mice with experimental cervical cancer]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2012; 3: 123–128 (in Russian).
21. Dursun H., Bilici M., Uyanik A., Okcu N., Akyuz M. Antioxidant Enzyme Activities and Lipid Peroxidation Levels in Erythrocytes of Patients with Oesophageal and Gastric Cancer. *J. Int.Med. Res.* 2006; 34: 193–199.
22. Burlakova E.B., Alesenko F.V., Molochkina E.M. *Bioantioksidanty v luchevo-m porazhenii i zloka-chestvennom roste* [Bio-antioxidants in radiation damage and malignant growth]. Moscow; 1975. 214 (in Russian).
23. Mukundan H., Bahadur A.K., Kumar A. Glutathione level and its relation to radiation therapy in patients with cancer of uterine cervix. *Indian J. Exp. Biol.* 1999; 9: 859–864.
24. Navarro J., Obrador E., Carretero J. Changes in glutathione status and the antioxidant system in blood and in cancer cells associate with tumour growth in vivo. *Free Radic. Biol. Med.* 1999; 3–4: 410–418.
25. Della Rovere F., Granata A., Saija A., Broccio M., Tomaino A., Zirilli A., De Caridi G., Broccio G. SH groups and glutathione in cancer patient's blood. *Anticancer Res.* 2000; 20 (3A): 1595–1598.
26. Pastore A., Federici G., Bertini E., Piemonte F. Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification. *Clin. Chim. Acta*. 2003; 333 (1): 19–39.
27. Batko J. The effect of experimental neoplastic disease on malondialdehyde level and glutathione status in erythrocytes of rats. *Acta Biochim Pol.* 1997; 44 (4): 767–769.
28. Gilge J.L., Fisher M., Chai Y.C. The effect of oxidant and the non-oxidant alteration of cellular thiol concentration on the formation of protein mixed-disulfides in HEK 293 cells. *PLoS One*. 2008; 3 (12): 4015.
29. Kalinina E.V., Chernov N.N., Novichkova M.D. Rol' glutationa, glutationtransferazy i glutaredoksina v regulatsii redoks-zavisimykh protsessov [Glutathione, glutathione transferase and glutaredoxin in the regulation of redox-dependent processes]. *Uspekhi biologicheskoy khimii*. 2014; 54: 299–348 (in Russian).
30. Surikova E.I., Sergeeva M.M., Goroshinskaya I.A., Maksimova N.A., Shalashnaya E.V. Sostoyanie antioksidantnoy sistemy eritrotsitov i sodержanie gaptoglobina v krovi bol'nykh rakom yaichnikov s razlichnoy vaskulyarizatsiey lokal'noy retsidivnoy opukholi [Erythrocyte antioxidant system and haptoglobin level in the blood of patients with ovarian cancer with different vascularization of local recurrent tumor]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2012; 2 (in Russian).

УДК 616.5-002.954

DOI 10.23648/UMBJ.2017.27.7083

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБНОГО КОНСОРЦИУМА КОЖИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ РОЗАЦЕА, ОСЛОЖНЕННОЙ ДЕМОДЕКОЗОМ

Л.Л. Елистратова, А.С. Нестеров, Н.И. Потатуркина-Нестерова

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

e-mail: ludmila1409@mail.ru

В статье показаны изменения микрофлоры кожи лица у пациентов с розацеа в сочетании с демодекозом в зависимости от длительности заболевания.

Цель – изучение особенностей видового спектра микробного консорциума кожи у больных розацеа, сочетанной с демодекозом, в зависимости от длительности течения заболевания.

Материалы и методы. Обследован 71 пациент с клиническими проявлениями розацеа, сочетанной с демодекозом, в возрасте от 19 до 59 лет. В группу сравнения входили репрезентативные по полу и возрасту пациенты с клиническими проявлениями розацеа (68 больных), но без сопутствующей патологии.

*Результаты. Микробный консорциум кожи при розацеа, осложненной демодекозом, характеризовался более широким спектром видового состава. Отмечалось увеличение частоты встречаемости патогенных и условно-патогенных видов. В микробиоте доминировали представители рода *Staphylococcus*, показатели частоты встречаемости и плотности колонизации которых достоверно превышали аналогичные показатели в группе сравнения. При увеличении стажа заболевания наблюдалось повышение частоты встречаемости патогенных и условно-патогенных видов микроорганизмов у пациентов с розацеа, осложненной демодекозом, по сравнению с больными без демодекоза.*

Заключение. У больных розацеа при наличии демодекоза отмечался более широкий видовой спектр микробного консорциума кожи лица, чем в группе сравнения. С ростом стажа заболевания наблюдалось увеличение показателей обсемененности микробиотой кожи лица.

Ключевые слова: розацеа, демодекоз, микробный консорциум, частота встречаемости, плотность колонизации.

Введение. Розацеа является одной из самых актуальных проблем дерматологии; в группе акнеподобных дерматозов это заболевание имеет наибольший удельный вес (36 %) [1, 2]. Изучению этиологии и патогенеза хронических кожных заболеваний уделяется большое внимание во всем мире [3]. Наличие пустул и положительный эффект от антибактериальной терапии позволяют предположить инфекционную природу розацеа [4–7]. Имеются данные, что за счет повышения температуры кожи при этом заболевании создаются благоприятные условия для размножения патогенной микрофлоры [8]. В последние десятилетия активно обсуждается вопрос о важной роли в развитии акнеподобных дерматозов микроскопических клещей рода *Demodex*. Ряд исследователей считает

присутствие данных паразитов в сально-волосяных фолликулах кожи лица основной причиной развития розацеа [9]. Также исследователи рассматривают демодекоз как провоцирующий фактор в развитии акнеподобных дерматозов [10].

Возможно предположить, что формирование акнеподобных дерматозов создает благоприятные условия для существования и размножения клеща, что утяжеляет клиническое течение заболеваний и субъективные ощущения пациента [11]. Именно он является переносчиком микробов и вирусов в более глубокие слои дермы и усиливает в очагах поражения пустулизацию [12]. Это подтверждается результатами электронной микроскопии, обнаружившей бактерии на поверхности тела *Demodex folliculorum* [13]. Однако

роль микроорганизмов в развитии розацеа до сих пор мало изучена [14].

Цель исследования. Изучение особенностей видового спектра микробного консорциума кожи у больных розацеа, сочетанной с демодекозом, в зависимости от длительности течения заболевания.

Материалы и методы. В Ульяновском областном клиническом кожно-венерологическом диспансере в период 2013–2015 гг. проведено обследование 71 больного розацеа в возрасте от 19 до 59 лет. У всех больных акнеподобными дерматозами при скрининговом обследовании было проведено паразитологическое исследование с целью выявления демодекоза. Длительность течения розацеа у обследованных характеризовалась большой вариабельностью, в связи с чем при проведении исследований больных делили на следующие группы: длительность заболевания до 1 года (1-я группа), 1–5 лет (2-я группа) и более 5 лет (3-я группа). Критериями включения в исследование являлись достоверно установленный диагноз розацеа, наличие демодекоза, возраст больных от 18 лет до 60 лет и информированное согласие пациента. В группу сравнения входили репрезентативные по полу и возрасту пациенты с розацеа, не осложненной демодекозом (68 больных).

Количественную и качественную оценку состава микробного консорциума кожи производили бактериологическим методом в соответствии с приказом МЗ СССР № 535 от 22.04.1985 «Об унификации микробиологических методов исследования, применяющихся в клинко-диагностических лабораториях». Материалом для исследования явилось содержимое сальных желез, получаемое путем соскоба эпидермиса с очагов поражения.

Статистическую обработку данных производили с использованием пакета программ для статистического анализа Excel и Statistica 8.0. Достоверность различий между показателями оценивали t-критерием Фишера–Стьюдента. Критический уровень достоверности (p) нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Проведенные исследования показали, что микробный консорциум кожи больных розацеа, осложненной демодекозом (Р+Д), имел более широкий спектр видового состава, чем у пациентов в группе сравнения. Так, количество выявленных видов в данной группе превышало аналогичный показатель в группе сравнения в 1,9 раза. Наибольшее видовое разнообразие отмечалось у бактерий родов *Staphylococcus* и *Streptococcus* (табл. 1).

Таблица 1

Распределение таксономических групп выделенных микроорганизмов у больных розацеа

Семейство	Род	Количество видов (абс.)	
		Р+Д	Группа сравнения
<i>Micrococcaceae</i>	<i>Staphylococcus</i>	7	5
	<i>Micrococcus</i>	1	-
<i>Streptococcaceae</i>	<i>Streptococcus</i>	4	1
	<i>Enterococcus</i>	1	1
<i>Corynebacteriaceae</i>	<i>Corynebacterium</i>	2	1
-	<i>Acinetobacter</i>	1	-
<i>Blastomycetes</i>	<i>Candida</i>	3	2
Итого		19	10

Спектр микроорганизмов у больных розацеа, осложненной демодекозом, при увеличении длительности заболевания расширялся за счет появления таких видов, как *S. aureus*, *S. capitis*, *S. warneri*, *S. pyogenes*, *S. Haemolyti-*

cus и др. Из всех групп микроорганизмов наибольшая частота встречаемости отмечена у таких патогенных видов, как *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. haemolyticus*, а также грибов рода *Candida* (табл. 2).

Таблица 2

Частота встречаемости микробиоты кожи при розацеа в зависимости от стажа заболевания, %

Вид микроорганизмов	Р+Д			Группа сравнения		
	<1 года	1–5 лет	>5 лет	<1 года	1–5 лет	>5 лет
<i>S. aureus</i>	-	13,2±3,6*	23,8±2,4*	-	2,8±1,4	2,7±1,1
<i>S. capitis</i>	-	10,5±3,4	9,5±2,1*	-	5,6±3,2	6,2±1,1
<i>S. epidermidis</i>	10,0±7,9	8,5±2,9	4,8±1,5*	62,5±9,6	19,4±4,7	12,5±4,2
<i>S. haemolyticus</i>	8,3±1,7	15,8±4,7*	23,8±2,7*	-	5,6±2,1	14,1±2,3
<i>S. hominis</i>	8,3±2,1	8,4±6,4	9,5±2,9	6,2±1,8	13,9±4,7	18,1±3,1
<i>S. saprophyticus</i>	-	10,5±2,6	14,3±4,1	6,2±0,9	5,6±1,2	12,6±3,2
<i>S. warneri</i>	-	2,6±0,7	9,5±5,3	-	2,8±0,6	6,2±4,2
<i>M. luteus</i>	8,3±0,8	-	-	-	-	-
<i>S. pyogenes</i>	-	13,1±0,8*	14,8±0,6*	-	1,8±0,4	1,9±0,8
<i>S. anhaemolyticus</i>	8,3±3,1	2,6±0,6	10,3±3,6	-	2,8±0,7	6,2±4,2
<i>S. mitis</i>	-	2,6±1,3	-	6,2±1,8	5,6±2,1	-
<i>S. mutans</i>	-	-	4,8±1,6	-	5,6±1,8	-
<i>E. faecalis</i>	8,3±2,4 (8,3%)	5,7±2,5	9,5±1,8	6,2±2,3	11,1±3,1	6,2±3,1
<i>C. xerosis</i>	-	2,6±0,8	4,8±0,9	-	11,1±2,9	18,1±4,1
<i>C. haemolyticus</i>	-	5,7±0,9	9,8±1,7	-	-	-
<i>A. calcoaceticus</i>	-	-	4,8±1,0	-	2,8	-
<i>Candida spp.</i>	8,3±2,1	10,5±3,2*	14,3±4,5	12,5	5,6±2,3	8,4±2,0

Примечание. * – показатель статистической значимости различий частоты встречаемости вида между больными основной группы и группы сравнения с соответствующим стажем заболевания ($p < 0,05$).

Из данных табл. 2 видно, что частота встречаемости указанных представителей микробного консорциума кожи статистически значимо нарастала с увеличением стажа заболевания. Так, *S. aureus* при длительности заболевания менее 1 года не выявлялся, а в группах с длительностью заболевания 1–5 и более 5 лет были обнаружены в 4,7 и 8,8 раза чаще, чем при соответствующих сроках забо-

левания в группе сравнения. Аналогичные показатели *S. pyogenes* составили 7,2 и 7,8 раза, *S. haemolyticus* – 2,8 и 1,7 раза.

Кроме частоты встречаемости, важным показателем состояния микробиоты является уровень плотности колонизации ткани мишеней. В связи с этим производили определение колонизационной плотности микробного консорциума кожи лица больных розацеа (табл. 3).

Таблица 3

**Показатели колонизационной плотности микробиоты кожи лица
у больных розацеа, lg КОЕ/см²**

Вид микроорганизмов	Р+Д			Группа сравнения		
	<1 года	1–5 лет	>5 лет	<1 года	1–5 лет	>5 лет
<i>S. aureus</i>	615,2±6,8*	928,7±77,2*	1227,1±121,2*	347,5±23,1	472,7±83,4	511,1±91,4
<i>S. capitis</i>	52,12±13,70	75,2±14,8	116,2±19,3	37,1±4,3	42,51±7,80	78,16±14,80
<i>S. epidermidis</i>	208,37±29,00	298,7±37,0*	356,02±36,20*	168,8±21,8	192,6±26,0	147,21±19,60
<i>S. haemolyticus</i>	201,04±19,80*	317,2±29,1*	527,40±27,10*	85,4±9,4	134,1±12,7	219,83±16,10
<i>S. hominis</i>	63,2±9,1	198,5±18,6*	292,14±37,90*	51,0±17,0	112,9±21,3	187,17±22,40
<i>S. saprophyticus</i>	78,9±7,1	82,45±7,60	90,8±17,3	49,13±9,80	57,1±8,6	68,8±14,8
<i>S. warneri</i>	69,1±9,0	74,30±5,41	82,94±11,30	49,98±10,10	59,3±11,2	58,2±9,3
<i>M. luteus</i>	59,3±9,7	71,2±12,3	97,26±20,10	49,4±7,0	58,7±9,2	63,4±12,7
<i>S. pyogenes</i>	98,6±12,4*	112,7±9,4*	137,96±20,90*	43,87±5,40	52,1±7,6	68,45±11,40
<i>S. anhaemolyticus</i>	32,8±6,9	54,70±8,01*	62,34±9,60*	24,6±4,2	27,18±9,60	29,18±8,40
<i>S. mitis</i>	89,3±10,7*	109,1±11,8*	120,82±16,10*	39,21±8,90	58,64±11,70	75,83±12,30
<i>S. mutans</i>	69,3±8,4	85,31±9,50	98,37±19,70	54,04±11,20	61,8±12,7	63,12±14,30
<i>E. faecalis</i>	89,1±12,1*	114,3±14,7*	121,62±17,90*	57,3±9,8	62,8±11,0	70,31±14,30
<i>C. xerosis</i>	24,3±9,8	37,8±8,6	41,35±2,80	22,1±6,1	30,2±9,4	49,98±1,34
<i>C. haemolyticus</i>	97,4±12,6	112,8±9,7*	149,3±18,9*	62,9±17,1	69,1±7,1	98,37±7,20
<i>A. calcoaceticus</i>	63,2±4,3*	71,9±6,2*	82,98±12,80*	34,24±6,00	39,64±5,04	53,47±5,00
<i>Candida spp.</i>	524,0±54,3*	683,34±78,10*	734,2±18,2*	321,6±64,2	428,3±49,2	627,34±17,70

Примечание. * – показатель статистической значимости различий колонизационной плотности у больных основной группы и группы сравнения с соответствующим стажем заболевания ($p < 0,05$).

Проведенные исследования продемонстрировали, что показатели колонизационной плотности увеличивались в зависимости от длительности стажа заболевания. Из всех групп выделенных микроорганизмов наибольшая плотность колонизации отмечена у стафилококков. *S. aureus* при розацеа в сочетании с демодекозом по сравнению с контрольными группами, соответствующими по длительности заболевания, встречался в 1,7, 1,9 и 2,4 раза чаще. Показатели плотности колонизации остальных представителей патогенной и условно патогенной микробиоты

кожи также росли при увеличении длительности заболевания как у пациентов с розацеа, осложненной демодекозом, так и в группе сравнения. Однако при сочетании дерматоза с демодекозом изученные показатели были статистически значимо выше.

Таким образом, нарушения микроценоза кожи были выявлены у всех пациентов с розацеа, однако у пациентов с розацеа, осложненной демодекозом, данные изменения были достоверно более выражены. В зависимости от стажа заболевания наблюдалось увеличение видового разнообразия микрофлоры

кожи, наиболее выраженное при сочетании розацеа с демодекозом.

Выявлено повышение показателей частоты встречаемости и колонизационной плотности у обследованных, увеличение обсеменности патогенными и условно патогенными видами микроорганизмов, наибольший удельный вес в составе микробиоты занимали *Staphylococcus spp.*

Заключение. У больных розацеа при наличии демодекоза отмечался более широкий видовой спектр микробного консорциума кожи лица, чем в группе сравнения (19 и 10 видов соответственно) при доминировании представителей рода *Staphylococcus*.

Показатели частоты встречаемости и плотности колонизации микробиоты кожи

лица у больных розацеа увеличивались в зависимости от стажа заболевания. Так, для доминирующего патогенного вида *S. aureus* при длительности заболевания 1–5 лет и более 5 лет частота встречаемости составила $13,2 \pm 3,6$ и $23,8 \pm 2,4$ % соответственно (в группе сравнения – $2,8 \pm 1,4$ и $2,7 \pm 1,1$ %; $p < 0,05$) при отсутствии данного вида у пациентов со стажем заболевания менее 1 года. Показатели плотности колонизации золотистого стафилококка также повышались при увеличении длительности заболевания с $615,2 \pm 6,8$ (менее 1 года) до $928,7 \pm 77,2$ lg КОЕ/см² (1–5 лет) и $1227,1 \pm 121,2$ lg КОЕ/см² (более 5 лет); в группе сравнения – $347,5 \pm 23,1$; $472,7 \pm 83,4$; $511,1 \pm 91,4$ lg КОЕ/см² соответственно ($p < 0,05$).

Литература

1. Юцковская Я.А., Кусая Н.В., Ключник С.Б. Обоснование патогенетической терапии при акнеподобных дерматозах, осложненных клещевой инвазией *Demodex folliculorum*. Клиническая дерматология и венерология. 2010; 3: 60–63.
2. Кубанова А.А., Махакова Ю.Б. Розацеа. Распространенность, патогенез, особенности клинических проявлений. Вестник дерматологии и венерологии 2015; 3: 36–45.
3. Елистратова Л.Л., Нестеров А.С., Потатуркина-Нестерова Н.И. Современное состояние проблемы демодекоза. Успехи современного естествознания. 2011; 9: 67.
4. Нестеров А.С. Микробный фактор в развитии хронических дерматозов. Вестник дерматологии и венерологии. 2007; 4: 18–20.
5. Козловская В.В. Применение низких доз Доксициклина (Юнидокса) в терапии розацеа. Медицинские новости. 2010; 12: 60–63.
6. Потекаев Н.Н., Янсен Т., Флайг М., Плевиг Г., Малаховская В.И., Осипов Г.И. Гемангиома и розацеа. Вестник дерматологии и венерологии. 2000; 2: 32–34.
7. Lehmann P. Periorale Dermatitis. Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie. 2005; 19: 515–517.
8. Wilkin J., Dahl M., Detmar M., Drake L., Feinstein A., Odom R., Powell F. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. Journal of the American Academy of Dermatology. 2002; 46 (4): 584–587.
9. Коган Б.Г., Головченко Д.Я. Современные подходы в комплексном лечении пациентов с демодекозом и розовыми угрями. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. 2011; 1: 38–43.
10. Давыдова И.Б., Чхатвал Н.А., Королева М.А. Местное применение метронидазола в терапии акне и акнеiformных дерматозов. Клиническая дерматология и венерология. 2008; 5: 73–75.
11. Самцов А.В., Стаценко А.В., Плахов В.Н. Розамет в комплексной терапии розацеа. Дерматология. 2002; 1: 23–24.
12. Батырина С.В., Гордеева А.М., Богданова М.А., Булгакова Д.Р. Эффективность геля «Скинорен» в наружной терапии больных угревой болезнью и розацеа. Вестник дерматологии и венерологии. 2005; 4: 44–46.
13. Norn M.S. The follicle (*Demodex folliculorum*). Eye Ear Nose Throat. 1972; 51: 187–191.
14. Насыбуллина Н.М. Поговорим о розовых угрях. Consilium Provisorum. 2006; 4 (4): 12–13.

CHARACTERISTICS OF SKIN MICROFLORA DEPENDING ON DURATION OF ROSACEA COMPLICATED BY DEMODICOSIS

L.L. Elistratova, A.S. Nesterov, N.I. Potaturkina-Nesterova

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

e-mail: ludmila1409@mail.ru

The article describes changes of the skin microflora in patients with rosacea combined with demodicosis, taking into consideration the duration of the disease.

The purpose was to study characteristics of microbial skin consortium in patients with rosacea combined with demodicosis, depending on the duration of the disease.

Materials and Methods. The study involved 71 patients with clinical symptoms of rosacea, combined with demodicosis, aged from 19 to 59. The experimental group included sex and age-matched patients with clinical manifestations of rosacea (68 patients), but without concomitant pathology.

Results and Discussion. The microbial consortium of skin in patients with rosacea, complicated by demodicosis, was characterized by a broader species composition. The authors observed the increase in the frequency of pathogenic and opportunistic species. Genus Staphylococcus dominated in the microbiota. Their frequency and colonization rates were significantly higher than those in the controls. The number of pathogenic and opportunistic microorganisms in patients with rosacea complicated by demodicosis increased with the duration of the disease, if compared with patients without demodicosis.

Conclusion. In patients with rosacea complicated by demodicosis, a broader spectrum of the microbial skin consortium was observed, if compared with the controls. With the duration of the disease the number of pathogenic and opportunistic microorganisms increased.

Keywords: rosacea; demodicosis, microbial consortium, frequency, colonization rate.

References

1. Yutskovskaya Ya.A., Kusaya N.V., Klyuchnik S.B. Obosnovanie patogeneticheskoy terapii pri aknepodobnykh dermatozakh, oslozhnennykh kleshchevoy invaziei Demodex folliculorum [Rationale for pathogenetic therapy for acne-like dermatoses complicated by Demodex folliculorum infestation]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2010; 3: 60–63 (in Russian).
2. Kubanova A.A., Makhakova Yu.B. Rozatsea. Rasprostranennost', patogenez, osobennosti klinicheskikh proyavleniy [Rosacea: prevalence, pathogenesis, particular features of clinical manifestations]. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2015; 3: 36–45 (in Russian).
3. Elistratova L.L., Nesterov A.S., Potaturkina-Nesterova N.I. Sovremennoe sostoyanie problemy demodekoza [Current status of demodicosis]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2011; 9: 67 (in Russian).
4. Nesterov A.S. Mikrobnyy faktor v razvitiy khronicheskikh dermatozov [Microbial factor in chronic dermatoses]. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2007; 4: 18–20 (in Russian).
5. Kozlovskaya V.V. Primenenie nizkikh doz Doksitsiklina (Yunidoksa) v terapii rozatsea [Low-dose doxycycline in the treatment of rosacea]. *Medsinskie novosti*. 2010; 12: 60–63 (in Russian).
6. Potekaev N.N., Yansen T., Flayg M., Plevig G., Malakhovskaya V.I., Osipov G.I. Gemangioma i rozatsea [Hemangioma and rosacea]. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2000; 2: 32–34 (in Russian).
7. Lehmann P. Periorale Dermatitis. *Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie*. 2005; 19: 515–517.
8. Wilkin J., Dahl M., Detmar M., Drake L., Feinstein A., Odom R., Powell F. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002; 46 (4): 584–587.
9. Kogan B.G., Golovchenko D.Ya. Sovremennyye podkhody v kompleksnom lechenii patsientov s demodekozom i rozovymi ugryami [Modern approaches in treatment of patients with demodex and pink acne]. *Klinicheskaya immunologiya. Allergologiya. Infektologiya*. 2011; 1: 38–43 (in Russian).
10. Davydova I.B., Chkhatval N.A., Koroleva M.A. Mestnoe primeneniye metronidazola v terapii akne i akneiformnykh dermatozov [Local application of metronidazole in treatment of acne and dermatoses]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2008; 5: 73–75 (in Russian).

11. Samtsov A.V., Statsenko A.V., Plakhov V.N. Rozamet v kompleksnoy terapii rozatsea [Rozamet in the treatment of rosacea]. *Dermatologiya*. 2002; 1: 23–24 (in Russian).
12. Batyrshina S.V., Gordeeva A.M., Bogdanova M.A., Bulgakova D.R. Effektivnost' gelya "Skinoren" v naruzhnoy terapii bol'nykh ugrevoy boleznyu i rozatsea [Efficacy of Skinoren gel in extrinsic therapy of patients with acne and rosacea]. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2005; 4: 44–46 (in Russian).
13. Norn M.S. The follicle (Demodex folliculorum). *Eye Ear Nose Throat*. 1972; 51: 187–191.
14. Nasybullina N.M. Pogovorim o rozovykh ugryakh [Let's talk about pink acne]. *Consilium Provisorum*. 2006; 4 (4): 12–13.

УДК 616-006.85; 616-003.829
DOI 10.23648/UMBJ.2017.27.7084

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПАТОЛОГОАНАТОМА

В.Н. Герасимов, Я.С. Яковлева, Р.В. Уренева

ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница, г. Ульяновск, Россия

e-mail: yakovyana@yandex.ru

В последние годы отмечаются быстрые темпы развития генетики человека и медицинской генетики: в настоящее время изучены более 4 тыс. наследственных заболеваний. Доля наследственной патологии составляет значительную часть в структуре детской заболеваемости, смертности и инвалидности, но имеет место и в зрелом возрасте. Распространенность наследственных заболеваний во многом зависит от географических параметров.

Цель – провести анализ случаев наследственных заболеваний, встретившихся в практической работе врача-патологоанатома за последние 10 лет, по материалам аутопсий Ульяновской областной клинической больницы (ГУЗ УОКБ).

Материалы и методы. В представленной работе рассмотрены генетические аспекты, распространенность наследственных заболеваний, макро- и микроскопическая картины проявлений наследственной патологии на примере аутопсийных и биопсийных случаев десятилетнего периода работы патологоанатомического отделения Ульяновской областной клинической больницы. Объектом исследования послужил операционный, биопсийный, секционный материал, забранный у больных и умерших в ГУЗ УОКБ в 2005–2015 гг. После рутинной гистологической проводки изготавливались парафиновые срезы, которые окрашивались гематоксилином и эозином. Проведен морфологический анализ гистологических препаратов и протоколов вскрытий из архивных данных патологоанатомического отделения ГУЗ УОКБ.

Результаты. Анализируя частоту встречаемости наследственных заболеваний, можно заключить, что в структуре заболеваемости нашего региона наследственная патология представлена весьма обширным рядом болезней, в т.ч. редкими и атипично текущими хромосомными. По-видимому, это обусловлено значительной этнической разнородностью Поволжского региона и общероссийской тенденцией к увеличению наследственной патологии в общей структуре заболеваемости.

Ключевые слова: наследственные заболевания, ретинобластома, опухоль Вильмса, «тритон»-опухоль, болезнь Гоше, синдром Альпорта.

Введение. Наследственные заболевания – это болезни, появление и развитие которых связано со сложными нарушениями в наследственном аппарате репродуктивных клеток. Возникновение таких недугов обусловлено нарушениями в процессах хранения, реализации и передачи генетической информации. Нередко термины «наследственная болезнь» и «врожденная болезнь» ошибочно употребляются как синонимы, однако врожденными болезнями называют те заболевания, которые имеются уже при рождении ребенка и могут быть обусловлены как наследственными, так и экзогенными факторами. Однако далеко не все наследственные болезни относят к врожденным, поскольку

многие из них проявляются только после периода новорожденности [1].

Наследственная патология составляет значительную часть в структуре детской заболеваемости, смертности и инвалидности, но имеет место и в зрелом возрасте [2]. Распространенность наследственных заболеваний во многом зависит от географических параметров. Так, согласно исследованиям А.Р. Магжановой наследственных мутаций населения Волго-Уральского региона, неоднородность этнического состава определяет и частоту встречаемости наследственной патологии. На территории Волго-Уральского региона проживают представители тюркской ветви алтайской языковой семьи (башкиры,

татары, чуваш), финно-угорской ветви уральской языковой семьи (марийцы, мордва, удмурты, коми) и славянской ветви индоевропейской языковой семьи (русские). Поэтому здесь встречаются мутации различного происхождения, а их частота и спектр у больных разных этнических групп довольно своеобразны и отличаются от других регионов России [3, 4]. По стране в целом в 2015 г. количество новорожденных с наследственной патологией зарегистрировано: с хромосомными болезнями – 5–8 на 1000 новорожденных, с моногенными заболеваниями – 7–17 на 1000 [5].

Цель исследования. Провести анализ случаев наследственных заболеваний, встретившихся в практической работе врача-патологоанатома за последние 10 лет, по материалам аутопсий Ульяновской областной клинической больницы (ГУЗ УОКБ).

Материалы и методы. Объектом исследования послужил операционный, биопсийный, секционный материал, забранный у больных и умерших в ГУЗ УОКБ в 2005–2015 гг. После рутинной гистологической проводки изготавливались парафиновые срезы, которые окрашивались гематоксилином и эозином. Проведен морфологический анализ гистологических препаратов и протоколов

вскрытий из архивных данных патологоанатомического отделения ГУЗ УОКБ. При морфоскопии использованы исследовательский бинокулярный микроскоп Carl Zeiss, увеличение 100 и 400, и цифровая камера MMC-31M-12C.

Результаты и обсуждение. Одним из тяжелых наследственных заболеваний является опухоль глаза – ретинобластома. Чаще всего ретинобластома обусловлена генетически. Как правило, речь идет о делеции участка длинного плеча одной из хромосом 13-й пары с повреждением гена Rb1. Случаи, когда у родителей, болевших ретинобластомой, рождаются здоровые дети, встречаются довольно редко [6].

Пример из практики. У мужчины 67 лет проведена энуклеация глаза, материал прислан на исследование с диагнозом «терминальная болящая глаукома». Макроскопически: глазное яблоко 4,0×4,5 см, роговица тусклая, в области сетчатки образование 1,0×0,6 см, на разрезе ткань бледно-серого цвета с кровоизлияниями. При микроскопии в сетчатке глаза наблюдался рост недифференцированной ретинобластомы, которая представлена мелкими мономорфными клетками с крупным ядром (рис. 1).

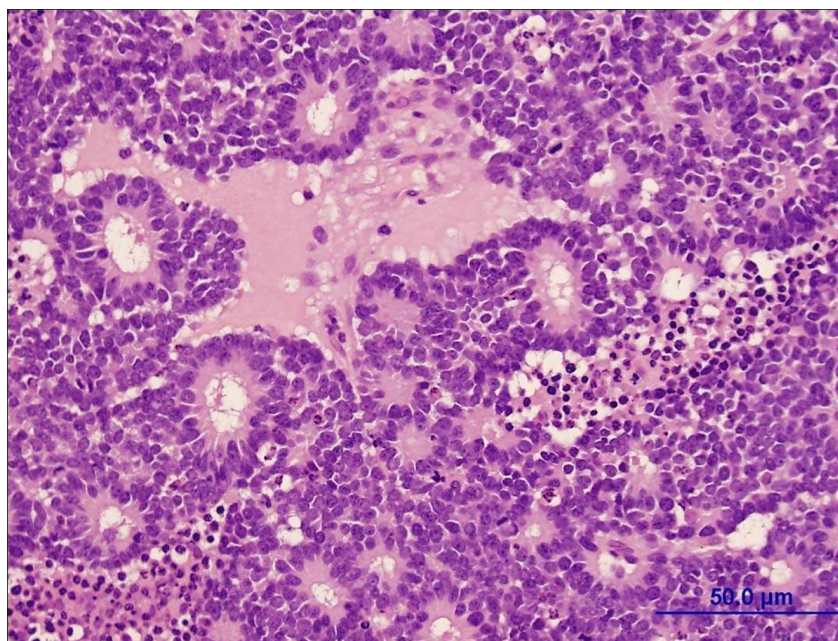


Рис. 1. Ретинобластома.
Окраска гематоксилином и эозином, ув. ×40

Ретинобластома – это опухоль детского возраста: на ее долю приходится 2,5–4,5 % случаев всех злокачественных новообразований у детей до 15 лет. В большинстве случаев ретинобластома развивается в возрасте до 5 лет, пик заболеваемости приходится на 2–3 года [7]. В приведенном выше случае опухоль глаза диагностирована у мужчины 67 лет, что свидетельствует о нетипичном развитии данной патологии.

Другой опухолью, передающейся по наследству, является опухоль Вильмса. Опухоль Вильмса (ОВ) составляет примерно 20–25 % всех злокачественных новообразований у детей, её обнаруживают у детей разного возраста, однако чаще – от 2 до 5 лет. Очень редко опухоль Вильмса встречается у взрослых: только у 0,9 % всех пациентов с опухолью почки. Установлено, что ОВ связана с нарушением эмбриогенеза почки и ключевая роль отведена генетическим нарушениям. За развитие ОВ ответственны нарушения в нескольких генах: WT1, WT2 и WT3. Первым из них был идентифицирован в 1989 г. ген WT1. Он локализован на коротком плече 11-й хромосомы и отвечает за образование специфических белков, участвующих в регу-

ляции развития первичного нефрона. В норме продукты гена WT1 выступают в качестве регулятора развития почки и супрессора опухолевого роста. Помимо гена WT1, на хромосоме 11p идентифицирован ген WT2, а на хромосоме 16q – ген WT3. Предполагают нарушения 1p, 7p, 17p, 19q. Кроме выявленных нарушений в определенных генах, в последние годы важная роль в развитии ОВ отводится дисрегуляции фетальных митогенов – повышению экспрессии гена инсулиноподобного фактора роста [8].

Пример из практики. У женщины 39 лет была удалена почка с опухолевидным образованием. Макроскопически: почка в капсуле размером 8,5×6,5 см. Капсула тонкая, снимается легко. Поверхность почки крупнобугристая. У наружного края почки под капсулой обнаружен узел размером 3×4 см, на разрезе – бледно-серого цвета с наличием множества мелких кист. На отдельных участках узел связан с чашечками и лоханками. Паренхима почки красно-коричневая, границы слоев различимы. Микроскопическая картина соответствовала мезенхимальной нефробластоме (опухоль Вильмса) (рис. 2).

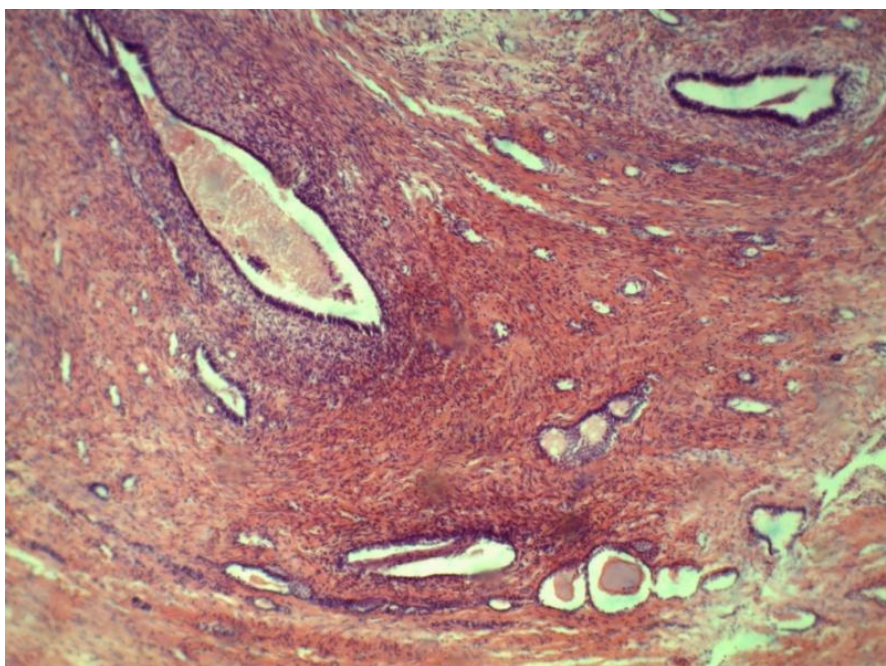


Рис. 2. Мезенхимальная нефробластома (опухоль Вильмса).
Окраска гематоксилином и эозином, ув. ×40

Вопреки тому, что опухоль Вильмса развивается преимущественно у маленьких детей, в медицинской практике встречаются единичные случаи этого заболевания у пациентов, возраст которых вписывается в диапазон от 6 до 65 лет [9]. Учитывая крайнюю редкость этой патологии у взрослых пациентов, необходимо отметить отсутствие систематизированных сведений об особенностях ее клинического течения, лечения и прогнозе у данной категории больных.

Крайне редко встречающейся наследственной опухолью является «тритон»-опухоль. Это злокачественная опухоль оболочек, на долю которой приходится до 10 % всех мягкотканых сарком. Она может развиваться *de novo* или путем озлокачествления таких опухолей, как шваннома и ганглионеврома, нередко ассоциируется с нейрофиброматозом Реклингхаузена. Опухоль имеет дифферен-

цировку рабдомиосаркомы и может включать в себя участки хондросаркомы, остеосаркомы, а также эпителиальные железистые структуры [10].

Пример из практики. У мужчины 45 лет обнаружена опухоль правой теменной доли, которая удалена оперативным путем. Макроскопическая картина: узел неправильной формы 3×3 см с бугристой поверхностью, белесовато-желтого цвета. На разрезе ткань плотная, бледно-серая, слоистая с участками бледно-желтого цвета. При микроскопическом исследовании можно было предположить метастазирование остеогенной саркомы в ткань головного мозга. После проведения консилиума выставлен диагноз «опухоль мозга состоит из участков типа рабдомиосаркомы и остеогенной саркомы, что может иметь место при «тритон»-опухоли» (рис. 3).

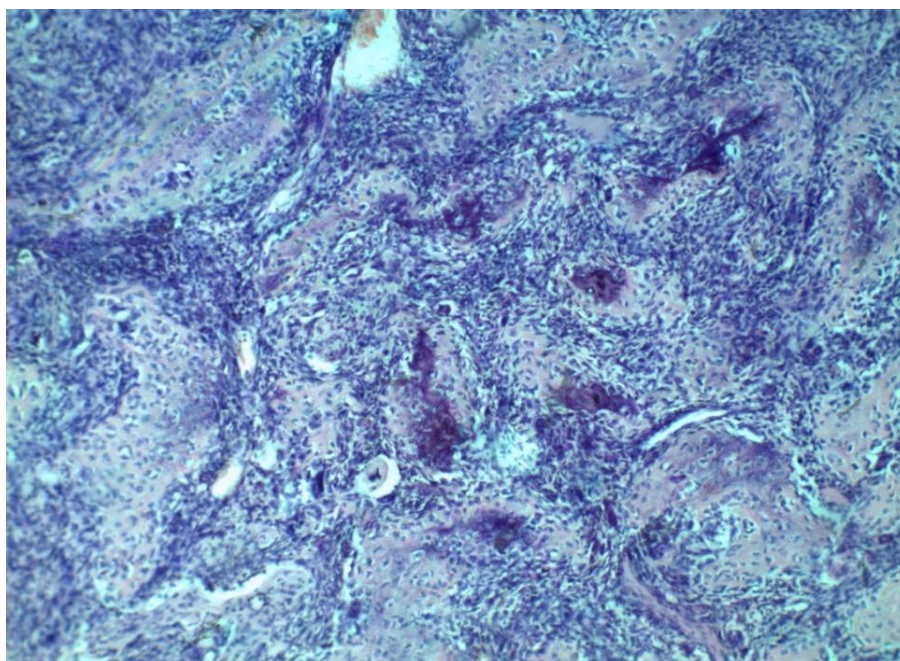


Рис. 3. «Тритон»-опухоль. Окраска гематоксилином и эозином, ув. ×40

«Тритон»-опухоль обладает высоким злокачественным потенциалом и представляет собой классический пример морфологически сложного образования, сочетающего в себе два начала. Биологический феномен данной опухоли является в какой-то мере моделью для изучения подобных опухолей. Данные обстоятельства заставляют по-осо-

бому взглянуть на это заболевание и являются важной посылкой к их рассмотрению.

Кроме опухолей с наследственной предрасположенностью, в 10-летней практике нашего отделения встречались и случаи наследственных синдромов, одним из которых является нарушение обмена веществ в клетке – болезнь Гоше. Заболевание описал в

1882 г. француз Филипп Шарль Эрнст Гоше. В основе болезни Гоше лежит наследственный дефицит активности фермента (глюкоцереброзидазы), участвующего в переработке продуктов β -фермента клеточного метаболизма. В результате недостаточной активности этого фермента в макрофагах накапливаются непереработанные «отходы» метаболизма жиров, которые располагаются сначала в селезенке, затем в печени, костях, костном мозге, легких. Болезнь Гоше встречается с частотой от 1:60 000 до 1:40 000 у представителей всех этносов; в популяции евреев Ашкенази частота достигает 1:450 [11].

Пример из практики. У мужчины 49 лет клинически диагностирован цирроз печени с гепатоспленомегалией. Оперативным путем удалена селезенка, взят участок печени на гистологическое исследование. Макроскопическая картина: селезенка 17,0×11,5 см, капсула тонкая. На разрезе паренхима селезенки мягко-эластичная, бледно-вишневая, однородная. При поскабливании обушком ножа

соскоба не дает. Кусочек печени 0,5×0,4 см, паренхима бледно-коричневого цвета. При исследовании гистологических препаратов селезенки в красной пульпе имеются инфильтраты и диффузные скопления крупных светлых клеток с бледно-розовой цитоплазмой и эксцентрически расположенным ядром типа клеток Гоше. Лимфоидные фолликулы сохранены, синусы расширены. В паренхиме печени – очаговая жировая дистрофия гепатоцитов без признаков цирроза. Описанная морфологическая картина соответствует диагнозу «сфинголипидоз (болезнь Гоше)» (рис. 4). Болезнь Гоше можно диагностировать с помощью молекулярного анализа гена глюкоцереброзидазы [12]. Однако такой метод крайне сложный и дорогостоящий, поэтому к нему прибегают в редких случаях, когда диагностика заболевания затруднена. Наиболее часто диагноз ставят при обнаружении клеток Гоше в пункции костного мозга или увеличенной селезенки при проведении биопсии.

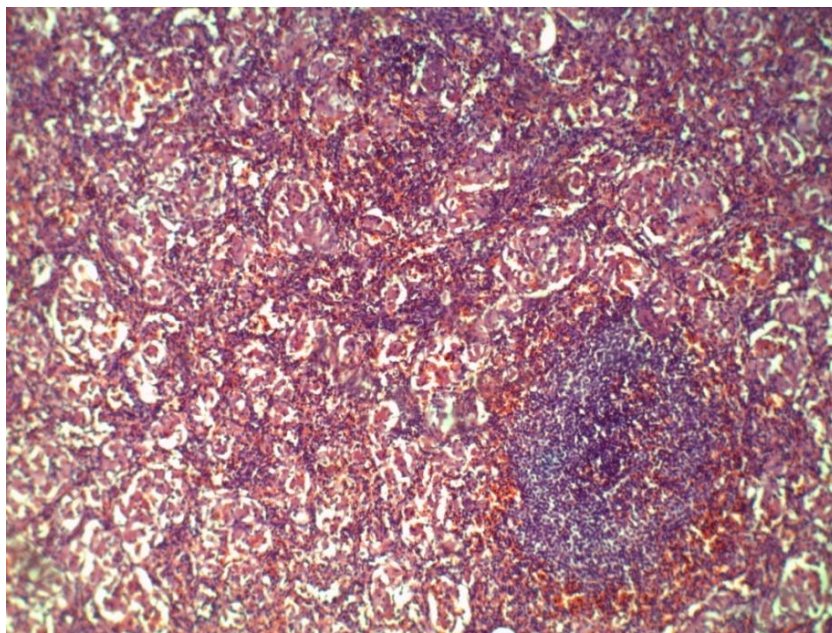


Рис. 4. Селезенка при болезни Гоше. Окраска гематоксилином и эозином, ув. ×40

Другим примером наследственного синдрома является синдром Альпорта. Синдром Альпорта (СА) представляет собой заболевание, вызываемое мутациями в генах, кодирующих различные α -субъединицы коллагена IV типа. Причиной заболевания служит му-

тация одного из генов: COL4A5, COL4A4, COL4A3. При классическом варианте СА мутация происходит в гене COL4A5, расположенном на длинном плече X-хромосомы (Xq22.2), который кодирует $\alpha 5$ -цепь коллагена IV типа. Аутосомно-рецессивная форма

синдрома Альпорта обусловлена мутацией генов COL4A3 и COL4A4, расположенных на хромосоме 2 и кодирующих соответственно $\alpha 3$ - и $\alpha 4$ -цепи коллагена этого типа. Аутосомно-доминантная форма СА сцеплена с генным локусом COL4A3–COL4A4. Распространенность заболевания составляет 1 на 5000 случаев [13].

Пример из практики. Умерший больной М., 19 лет. С возраста 10 лет состоял на учете в детской больнице с диагнозом «наследственный нефрит; тугоухость». Из анамнеза: у дяди больного был синдром Альпорта. Больной неоднократно лечился стационарно, в последнюю госпитализацию уровень мочевины составлял 44,6 ммоль/л, креатинина –

1678 мкмоль/л. В рамках лечения проводились сеансы гемодиализа. По результатам вскрытия – почки гипоплазированны. Общая масса почек 100 г, левая – 40 г, правая – 60 г, капсула снялась с трудом, поверхность почек мелкозернистая. На разрезе паренхима анемичная, пирамидки темно-синюшные, корковый слой истончен, границы между слоями четкие. Лоханки не расширены, мочеточники диаметром 0,4 см, проходимы. При микроскопическом исследовании почек – клубочки с утолщенной фиброзной капсулой, в некоторых капсула заращена, с очагами лимфоцитарной инфильтрации, переходящей в очаговый фиброз и атрофию. Сосуды – с фиброзом стенки и ее гомогенизацией (рис. 5).

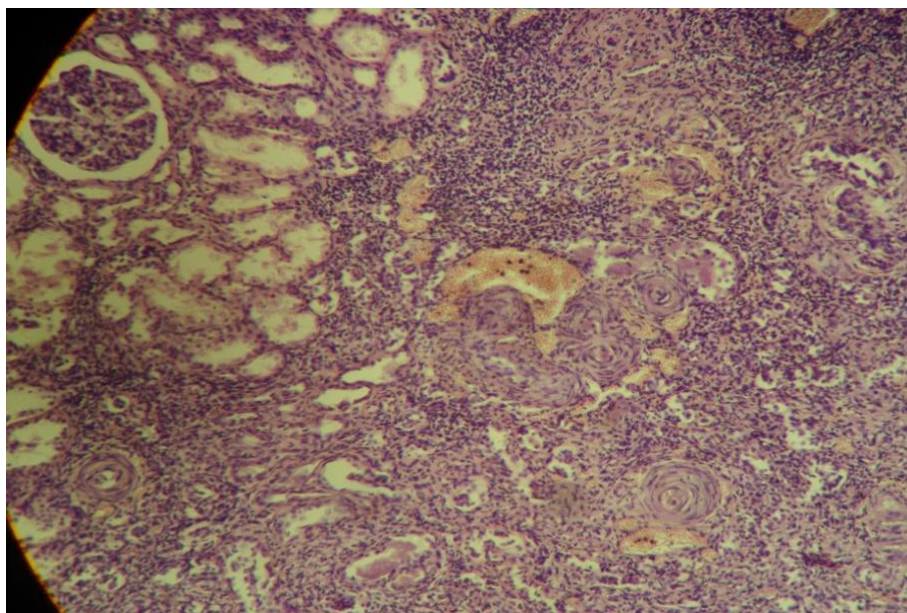


Рис. 5. Почки при синдроме Альпорта. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 40$

У лиц мужского пола с X-сцепленным доминантным вариантом СА заболевание имеет прогрессирующее течение: терминальная ХПН развивается у 50 % больных в возрасте до 25 лет [14]. При делеции или нонсенс-мутации COL4A5 риск развития терминальной ХПН в возрасте до 30 лет составляет 90 %. В большинстве случаев сроки развития терминальной ХПН у мальчиков с X-сцепленным доминантным вариантом СА схожи с другими членами семьи мужского пола, что позволяет прогнозировать время наступления терминальной ХПН даже без определения ге-

нотипа, что и наблюдалось в приведенном выше случае [15].

Заключение. В последние годы отмечаются быстрые темпы развития генетики человека и медицинской генетики: в настоящее время изучены более 4 тыс. наследственных заболеваний. Это объясняется многими причинами и прежде всего резким увеличением доли наследственной патологии в структуре заболеваемости и смертности населения. Анализируя частоту встречаемости наследственных заболеваний по результатам 10-летней практики патологоанатомичес-

кого отделения Ульяновской областной клинической больницы, можно заключить, что в структуре заболеваемости нашего региона наследственная патология представлена весьма обширным рядом заболеваний, в т.ч. редкими и атипично текущими хромосомны-

ми болезнями. По-видимому, это обусловлено значительной этнической разнородностью Поволжского региона и общероссийской тенденцией к увеличению наследственной патологии в общей структуре заболеваемости.

Литература

1. Бочкова Н.П. Медицинская генетика. М.: Мастерство; 2002. 656.
2. Иванов В.И. Генетика: учебник для вузов. М.: Академкнига; 2006: 359–360.
3. Кириллов А.Г. Наследственные болезни в Чувашской Республике: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2008. 52.
4. Кулешов Н.П., Мutowин Г.Р., Марченко Л.Ф. Организационные и методические основы пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных болезней. М.; 2004. 112.
5. Потапова О.Н. Медико-социологическая характеристика феномена детской инвалидности. Социология медицины. 2010; 1: 11–17.
6. Мякова Н.С. Ретинобластома. В кн.: Румянцев А.Г., Самочатова Е.В., ред. Гематология, онкология детского возраста. М.: Медпрактика; 2004. 679–684.
7. Аксель Е.М., Горбачева И.А. Заболеваемость детей злокачественными новообразованиями и смертность от них в России и странах СНГ. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2007; 2: 136–154.
8. Дурнов Л.А. Нефробластома. Опухоль Вильмса в свете проблем детской онкологии. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1995; 4: 10–13.
9. Аксель Е.М., Двойрин В.В., Дурнов Л.А. Статистика злокачественных новообразований детей в России. Вопросы онкологии. 1997; 4: 371–384.
10. Петровичев Н.Н., Еремина Л.А., Хмелев О.Н., Касумов Н.В. Низкодифференцированная (дифференцированная) хондросаркома. Вопросы онкологии. 1984; 1: 8–13.
11. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. М.: Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат»; 2005. 364.
12. Sardi S.P., Viel C., Clarke J., Treleaven C.M. Glucosylceramide synthase inhibition alleviates aberrations in synucleinopathy models. Proc. Natl. Acad. Sci. USA; 2017. pii: 201616152.
13. Игнатова М.С. Детская нефрология: руководство для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2011. 696.
14. Phelan P.J., Fletcher E., Carroll N., Metcalfe W., Turner A.N. Simultaneous adult polycystic kidney disease and Alport syndrome. Nephrology (Carlton). 2016; 8: 722–723.
15. Вельтищев Ю.Е., Игнатова М.С. Профилактическая и превентивная нефрология. М.; 1996. 61.

HEREDITARY DISEASES IN THE PRACTICE OF A PATHOLOGIST

V.N. Gerasimov, Ya.S. Yakovleva, R.V. Ureneva

Ulyanovsk Regional Hospital, Ulyanovsk, Russia

e-mail: yakovyana@yandex.ru

Recent years have observed rapid rates of development in human genetics and medical genetics: more than 4,000 hereditary diseases have been studied. Hereditary pathology contributes much to child morbidity, mortality and disability, but it can also be found in adulthood. Geographical parameters greatly influence the prevalence of hereditary diseases.

The objective of the study is to analyze hereditary diseases in the practice of a pathologist during the last 10-year period, analyzing the autopsies of Ulyanovsk Regional Clinical Hospital.

Materials and Methods. In this study we examined genetic aspects, prevalence of hereditary diseases, macro and microscopic pictures of hereditary disease manifestations. We used ten-year autopsy and biop-

sy protocols of pathoanatomical department of Ulyanovsk Regional Clinical Hospital. The object of the study was surgical, biopsy, and sectional material taken from patients and persons deceased in Ulyanovsk Regional Clinical Hospital in 2005–2015. After routine histology, paraffin sections stained with hematoxylin and eosin were made. The authors carried out morphological analysis of histologic specimen and autopsy protocols using archival data of Ulyanovsk Regional Clinical Hospital pathoanatomical department.

Results. Analyzing the incidence of hereditary diseases in the regional morbidity, we conclude that hereditary pathology is represented by a very wide range of diseases, including rare and atypical chromosome abnormalities. It is apparently caused by considerable ethnic heterogeneity of the Volga region; however, hereditary pathology increases in the national morbidity structure.

Keywords: hereditary diseases, retinoblastoma, Wilms tumors, triton tumor, Gaucher disease, Alport syndrome.

References

1. Bochkova N.P. *Meditinskaya genetika* [Medical genetics]. Moscow: Masterstvo; 2002. 656 (in Russian).
2. Ivanov V.I. *Genetika: uchebnik dlya vuzov* [Genetics: University textbook]. Moscow: Akademkniga; 2006: 359–360 (in Russian).
3. Kirillov A.G. *Nasledstvennye bolezni v Chuvashskoy respublike* [Hereditary diseases in the Chuvash Republic]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow; 2008. 52 (in Russian).
4. Kuleshov N.P., Mutovin G.R., Marchenko L.F. *Organizatsionnye i metodicheskie osnovy prenatal'noy diagnostiki v profilaktike nasledstvennykh i vrozhdennykh bolezney* [Organization and methods of prenatal diagnosis in hereditary disease prevention]. Moscow; 2004. 112 (in Russian).
5. Potapova O.N. *Mediko-sotsiologicheskaya kharakteristika fenomena detskoy invalidnosti* [Medical and sociological characteristics of child disability]. *Sotsiologiya meditsiny*. 2010; 1: 11–17 (in Russian).
6. Myakova N.S. *Retinoblastoma* [Retinoblastoma]. V kn.: Rumyantsev A.G., Samochatova E.V., red. *Gematologiya, onkologiya detskogo vozrasta* [Hematology and oncology in children]. Moscow: Medpraktika; 2004. 679–684 (in Russian).
7. Aksel' E.M., Gorbacheva I.A. *Zabolevaemost' detey zlokachestvennyimi novoobrazovaniyami i smertnost' ot nikh v Rossii i stranakh SNG* [Child morbidity and mortality from malignant tumors in Russia and the Commonwealth of Independent States]. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN*. 2007; 2: 136–154 (in Russian).
8. Durnov L.A. *Nefroblastoma. Opukhol' Vil'msa v svete problem detskoy onkologii* [Nephroblastoma. Wilms tumor in child oncology]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 1995; 4: 10–13 (in Russian).
9. Aksel' E.M., Dvoyrin V.V., Durnov L.A. *Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy detey v Rossii* [Statistics of child malignant neoplasms in Russia]. *Voprosy onkologii*. 1997; 4: 371–384 (in Russian).
10. Petrovichev N.N., Eremina L.A., Khmelev O.N., Kasumov N.V. *Nizkodifferentsirovannaya (dedifferentsirovannaya) khondrosarkoma* [Poorly (dedifferentiated) chondrosarcoma]. *Voprosy onkologii*. 1984; 1: 8–13 (in Russian).
11. Krasnopol'skaya K.D. *Nasledstvennye bolezni obmena veshchestv* [Hereditary metabolic diseases]. Moscow: Tsentr sotsial'noy adaptatsii i reabilitatsii detey «Fokhat»; 2005. 364 (in Russian).
12. Sardi S.P., Viel C., Clarke J., Treleaven C.M. *Glucosylceramide synthase inhibition alleviates aberrations in synucleinopathy models*. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*; 2017. pii: 201616152.
13. Ignatova M.S. *Detskaya nefrologiya: rukovodstvo dlya vrachey* [Child nephrology: Physician's manual]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011. 696 (in Russian).
14. Phelan P.J., Fletcher E., Carroll N., Metcalfe W., Turner A.N. Simultaneous adult polycystic kidney disease and Alport syndrome. *Nephrology (Carlton)*. 2016; 8: 722–723.
15. Vel'tishchev Yu.E., Ignatova M.S. *Profilakticheskaya i preventivnaya nefrologiya* [Preventive nephrology]. Moscow; 1996. 61 (in Russian).

ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616.127; 612.12-008
DOI 10.23648/UMBJ.2017.27.7085

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА И РАБОТОСПОСОБНОСТЬ СЕРДЦА ПРИ ГИПЕРТОНИИ*

С.Г. Кривошеков, И.Ю. Суворова,
В.И. Баранов, И.В. Шевченко

ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины», г. Новосибирск, Россия

e-mail: krivosch@physiol.ru

Цель работы – проанализировать клиничко-физиологические и генетические аспекты ремоделирования миокарда левого желудочка при гипертонической болезни (ГБ) с учётом среднесуточных нагрузок на мышцы миокарда и выявить связь полиморфизма генов-кандидатов (ACE, AGT, NOS3, ADRA2B) с различными типами ремоделирования миокарда.

Материалы и методы. Обследованы 255 больных ГБ I–II стадии с наличием и отсутствием ГЛЖ: женщин – 158 (64±10 лет), мужчин – 97 (60±10 лет). Диагноз ГБ стоял не менее 6 мес. Регулярной терапии не проводилось. Протокол включал сбор анамнеза, измерение роста, веса, артериального давления (АД) и пульса (ЧСС), суточный мониторинг АД (СМАД) и ЭКГ, проведение биохимического анализа крови, эхокардиографическое исследование сердца (ЭхоКГ), генетический анализ. Рассмотрена связь полиморфизма генов-кандидатов (ACE, AGT, NOS3, ADRA2B) с конкретным типом ремоделирования миокарда.

Результаты. У пациентов с ГЛЖ, по сравнению с пациентами без гипертрофии, выявлено достоверное снижение эффективности работы миокарда (как общей работоспособности, так и удельной силы миокарда), нарастающее по степени выраженности: от эксцентрической к концентрической гипертрофии и концентрическому ремоделированию. При ГЛЖ снижалась способность поддерживать среднесуточную напряженность в стенке магистральных артерий.

По частоте встречаемости генотипов II и ID гена ACE гипертоники с ремоделированным миокардом достоверно отличались от группы контроля, представленной популяционной выборкой жителей г. Новосибирска. К концентрическому ремоделированию миокарда больше были предрасположены гипертоники с аллелями генов ACE II и ADRA2B II.

Заключение. Разные типы структурных изменений миокарда, которые наблюдаются у части больных эссенциальной АГ, обусловлены генетической предрасположенностью к специфическому ремоделированию мышцы сердца в ответ на повышенную гемодинамическую нагрузку.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, гипертрофия миокарда левого желудочка, ремоделирование миокарда, среднесуточная работа миокарда, эхокардиография, полиморфизм генов ACE, NOS3, ADRA2B, AGT.

Введение. В ряде случаев развитие артериальной гипертонии (АГ) сопровождается структурными изменениями сердца – ремоделированием, прежде всего гипертрофией

миокарда левого желудочка (ГЛЖ). Установлено, что при ГЛЖ наблюдаются изменения процессов реполяризации миокарда желудочков и увеличение длительности интервалов внутрисердечной проводимости, а ремоделирование сердца нередко предшествует клиническим проявлениям сердечной недостаточности, развитию гипертензии и сопряжено с увеличением риска внезапной смерти

* Работа выполнена при финансовой поддержке Президиума РАН в рамках Программы поисковых фундаментальных исследований в интересах развития арктической зоны РФ.

[1–4]. По архитектонике ЛЖ на основе эхокардиографического метода и с привлечением таких показателей, как индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и относительная толщина стенки ЛЖ (ОТС), выделяются: концентрическая гипертрофия (увеличение ММ и ОТС), эксцентрическая гипертрофия (увеличение ММ при нормальной ОТС), концентрическое ремоделирование (нормальная ММ и увеличенная ОТС), нормальная геометрия ЛЖ [5]. Являясь самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, гипертрофия левого желудочка значительно ухудшает прогноз у больных АГ (увеличивается риск развития инфаркта миокарда и внезапной смерти, возникновения аритмии и сердечной недостаточности). Однако ГЛЖ выявляется только у половины больных АГ [6], т.е. есть несоответствие между степенью и продолжительностью гипертонического состояния и выраженностью гипертрофии сердца. Установлено, что изменение формы левого желудочка происходит за счет гипертрофии кардиомиоцитов, а также гипертрофии и гиперплазии интерстициальных клеток и эндотелия [7], что постепенно приводит к увеличению массы и объема нормальных структур сердца. Результаты многочисленных исследований, проведенных в различных странах и популяциях, свидетельствуют о существенном вкладе наследственности в патогенез артериальной гипертонии [8, 9]. Вместе с тем АГ – многофакторное заболевание. Существует немало сведений об общности этиологических и патогенетических факторов АГ, ожирения, нарушений углеводного и липидного обмена, что позволило объединить эти состояния в единое понятие метаболического сердечно-сосудистого синдрома [10].

Немаловажную роль в клинической практике для оценки методов применяемой терапии АГ имеет состояние сосудов. При длительной антигипертензивной терапии через 3 мес. происходит уменьшение жесткости сосудистой стенки (по скорости распространения пульсовой волны), а через 12 мес. – снижение ИММЛЖ [11]. Также показано, что не только уровень АД, но и масса тела, а также активация различных гормонов имеют

значение в развитии ГЛЖ. Полагают, что эти факторы оказывают синергический эффект в отношении активации процессов ремоделирования миокарда. Наконец, среди факторов, стимулирующих рост кардиомиоцитов и миокардиальных фибробластов, большое значение имеют симпатическая нервная система, ренин-ангиотензиновая система, а также инсулин и инсулиноподобные факторы роста [10, 12]. Считается, что суточный профиль АД, который широко используется в клинике для ранней диагностики АГ, позволяет выявить дисбаланс активности отделов вегетативной нервной системы, повышение активности симпатического и снижение активности парасимпатического отделов, а также повышение уровня катехоламинов в крови, оказывающих повреждающее действие на различные органы-мишени при АГ [13].

Известно, что процент лиц, у которых не снижается ночное давление, среди гипертонических больных значительно выше, чем среди здоровых людей, что связывают с нарушением баланса активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [11]. Однако связь суточной ритмики АД с гипертрофией миокарда изучена мало.

Интересно, что изменение морфологических структур сердца может развиваться у здоровых людей (спортсменов), демонстрируя при этом особенности, связанные с типами гемодинамики [14, 15]. Высказывается мнение, что при АГ ремоделирование миокарда (избыточная гипертрофия) является, с одной стороны, компенсаторной реакцией, дающей сердцу возможность работать в условиях повышенного артериального давления, а с другой – одним из этапов прогрессирования патологических изменений миокарда [16]. При этом развитие чрезмерной гипертрофии миокарда может не только не улучшать, но и препятствовать росту физической работоспособности спортсмена, а в дальнейшем – становиться причиной возникновения аритмий [17].

Вместе с тем установлено, что развитие разных типов ремоделирования связано не только с повышенной гемодинамической нагрузкой, но и с влиянием на сердце много-

численных нейрогуморальных факторов, степень активности которых генетически детерминирована. В связи с этим активно ведутся поиски генов-кандидатов, влияющих на процессы ремоделирования миокарда, и изучение связи этих генов с конкретным типом ремоделирования [18–20]. Наибольшее внимание привлекают гены, кодирующие компоненты ренин-ангиотензиновой системы (*ACE*, *AGT*, *AGTR1*), гены ключевых симпатических рецепторов (*ADRB2*, *ADRB3*), а также гены, дефекты которых могут приводить к дисфункции эндотелия (*NOS3*, *MTHFR*, *APOE*). Через артериальное давление, сосудистое сопротивление, частоту сердечных сокращений, ударный объём эти гены почти прямо связаны с суточной нагрузкой на сердце.

Возникает предположение, что анализ генетических маркеров, ассоциированных с гипертонической болезнью и ремоделированием миокарда, вкупе с оценкой эффективности работы сердца позволит понять, почему не все индивиды с АГ предрасположены к патологическому ремоделированию миокарда, а также выявить клинико-генетические маркеры риска АГ и ремоделирования миокарда для своевременного начала профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Цель исследования. Проанализировать клинико-физиологические и генетические аспекты ремоделирования миокарда левого желудочка при гипертонической болезни с учётом среднесуточных нагрузок на мышцы миокарда и выяснить связь полиморфизма генов-кандидатов (*ACE*, *AGT*, *NOS3*, *ADRA2B*) с различными типами ремоделирования миокарда.

Задачи исследования:

1. Выяснить среднесуточную нагрузку и эффективность работы миокарда у пациентов-гипертоников с различными формами ГЛЖ по сравнению с пациентами-гипертониками без ГЛЖ.

2. Оценить у пациентов, страдающих гипертонической болезнью, ассоциацию полиморфизма генов, отвечающих за работоспособность сердца (*ACE*, *AGT*, *NOS3*, *ADRA2B*), с формированием различных типов ремоделирования миокарда левого желудочка.

Материалы и методы. На базе клиники НИИ физиологии и фундаментальной меди-

цины обследовано 255 больных гипертонической болезнью (ГБ) I–III стадий в возрасте от 34 до 87 лет (средний возраст – 63 ± 10 лет), из них женщин – 158 (средний возраст – 64 ± 10 лет), мужчин – 97 (средний возраст – 60 ± 10 лет). Диагноз ГБ стоял не менее 6 мес. Больные не получали регулярной антигипертензивной терапии. Средний возраст больных в группе с ГЛЖ – $66,3 \pm 12,0$ года, в группе без гипертрофии – $59,8 \pm 11,0$ года.

Из исследования исключались лица с симптоматическими гипертензиями, приобретенными и врожденными пороками сердца. Также не включали больных с острыми и обострениями хронических заболеваний, больных со вторичной АГ и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, которые могут сопровождаться изменениями геометрии миокарда (ИБС, сердечная недостаточность, клапанные поражения, кардиомиопатии). Протокол обследования был одобрен этическим комитетом при ИФФМ.

Общие данные включали: 1) сбор анамнеза, в т.ч. длительность заболевания, фактор курения и частоты приема алкоголя; 2) антропометрию (рост, вес, индекс массы тела (индекс Кетле)); 3) общеклиническое и биохимическое исследование крови (уровень общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), мочевого кислоты); 4) СМАД; 5) эхокардиографическое исследование с последующим расчетом стандартных индексов, в т.ч. индекса массы миокарда левого желудочка.

Эхокардиография. Все пациенты были обследованы в одной и той же лаборатории клиники НИИ физиологии и фундаментальной медицины. Больных с признаками локальных нарушений сократимости, снижением фракции выброса (ФВ) менее 50 % (по Simpson) в исследование не включали. Эхокардиографию проводили на аппарате GE Voluson E-8 в М-модальном и двумерном режимах в стандартных эхокардиографических позициях по общепринятой методике.

Массу миокарда ЛЖ рассчитывали по формуле R. Devereux и N. Reichek:

$$\text{МЛЖ} = 1,04((\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{КДРЛЖ})^3 - (\text{КДРЛЖ})^3) - 13,6,$$

где МЛЖ – масса левого желудочка, г; 1,04 – плотность сердечной мышцы, г/см³; ТМЖП –

толщина межжелудочковой перегородки, см; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, см; КДРЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка, см.

Площадь поверхности тела (ППТ, м^2) рассчитывали по формуле Мостеллера:

$$\text{ППТ} = (\text{Вес (кг)} \cdot \text{Рост (см)} / 3600)^{0.5}.$$

ИММЛЖ рассчитывали по формуле

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{ППТ}.$$

Типы ремоделирования определяли в соответствии с классификацией A. Ganaou по соотношению ИММЛЖ и ОТСЛЖ [5]. Согласно последним европейским рекомендациям [11], за гипертрофию принимали ИММЛЖ для мужчин более 115 г/м^2 и для женщин более 95 г/м^2 . ОТСЛЖ рассчитывали для каждого пациента как $(\text{ТЗСЛЖ} + \text{ТМЖП}) / \text{КДРЛЖ}$. За повышение относительной толщины стенок принимали значения параметра более 0,42 ед. [11].

Пациенты с ГБ были разделены на 4 группы: с нормальной геометрией ЛЖ (НГ), концентрическим ремоделированием (КР) (нормальный ИММЛЖ и увеличенная ОТС), концентрической (КГ) (увеличение ИММЛЖ и увеличенная ОТС) и эксцентрической гипертрофией (ЭГ) (увеличение ИММЛЖ при нормальной ОТС) миокарда.

Суточный мониторинг АД. Суточное мониторирование АД проводили на аппарате Astrocord Holtersystem 2F (ЗАО «Медитек», Россия). Для оценки колебаний АД в суточном цикле (день-ночь) рассчитывали степень ночного снижения АД, характеризуемую как разность средних величин АД в дневной и ночной период времени, в процентах по отношению к среднедневному уровню. Выраженность перепада оценивали по показателю суточного индекса (СИ, %), на основе которого определяли типы суточных профилей АД: dipper (СИ 10–22 %), non-dipper (СИ < 10 %), over-dipper (СИ > 22 %), night-peaker (СИ < 0 %).

Расчет суточной работы сердца. Работу миокарда левого желудочка по обеспечению кровотока по большому кругу кровообращения за сутки принимали за *суточную работу миокарда* (СРМ, кДж), которую рассчитывали по формуле

$$\text{СРМ} = \text{УО} \cdot \text{срЧСС} \cdot \text{срАД} \cdot \text{сутки} \cdot 1,92 \cdot 10^{-4},$$

где УО – ударный объем сердца, мл; срЧСС –

среднесуточная частота сердечных сокращений, уд./мин; срАД – среднесуточное артериальное давление, мм рт. ст.; $1,92 \cdot 10^{-4}$ – размерный коэффициент, кДж/(мл·(уд./мин)·(мм рт. ст.)·сут).

Среднесуточную напряжённость, создаваемую гладкомышечной мускулатурой в стенке общих сонных артерий (СНОСА), т.е. силу, создаваемую единицей площади сечения артериальной стенки, препятствующую растяжению сосуда артериальным давлением, определяли по формуле

$$\text{СНОСА} = (\text{срАД} \cdot (\text{dОСА}_{\text{пр}}) / (\text{ИМОСА}_{\text{пр}} + \text{срАД} \cdot (\text{dОСА}_{\text{лев}}) / \text{ИМОСА}_{\text{лев}}) / 4,$$

где срАД – среднесуточное артериальное давление, ммНг; dОСА_{пр}, dОСА_{лев} – диаметр правой и левой общих сонных артерий, мм; ИМОСА_{пр}, ИМОСА_{лев} – размер интимы-медиа правой и левой общих сонных артерий, мм.

Тестирование на инсерционно-делеционный (I/D) полиморфизм генов *ACE*, *AGT*, *NOS3* и полиморфизм 4a/4v гена *ADRA2B* проводили методом полимеразной цепной реакции с фланкирующими праймерами (по методикам Salimi и Snapir) [21, 22] у пациентов вышеописанной выборки (84 чел.: 47 женщин (возраст 64 ± 10 лет) и 37 мужчин (возраст 60 ± 10 лет)). Группы контроля представлены популяционными выборками жителей г. Новосибирска из 504 чел. для гена *ADRA2B*, 927 чел. для гена *ACE*, 604 чел. для гена *AGT* и 220 чел. для гена *NOS3*, обследованных в рамках международных проектов BO3 MONICA (Мониторинг заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний) и HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe). Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета программы STATISTICA (версия 10.0). Проверку на нормальность распределения изучаемых количественных показателей осуществляли по тесту Колмогорова–Смирнова. Статистическую значимость различий средних величин оценивали с помощью теста Манна–Уитни. Достоверность отличий частоты встречаемости определяли по методу хи-квадрата Пирсона ($df=1$) и по точному критерию Фишера. Статистически значимыми счи-

тали различия при $p < 0,05$ (*, **, *** обозначены соответственно $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$).

Результаты и обсуждение. *Ремоделирование миокарда и суточная гемодинамика.* По результатам эхокардиографии все пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли больные ГБ в сочетании с ремоделированием миокарда (179 чел.), во 2-ю группу – пациенты без ремоделирования (нормальная геометрия сердца) (59 чел.). У пациентов 1-й группы встречались все типы ремоделирования ЛЖ: эксцентрическая гипертрофия – 108 чел., концентрическая гипертрофия – 60 чел., концентрическое ремоделирование – 11 чел.

При сравнении средних и максимальных значений показателей САД и ДАД в ночное время установлены их более высокие значения в 1-й группе по сравнению со 2-й ($p < 0,05$), однако в каждой группе встречались все типы суточных кривых АД. Тип *over-dipper* в 1-й группе составил 23 %, во 2-й – 21 %, *non-dipper* – 40 и 39 %, *night-peaker* – 12 и 14 %, *dipper* – 25 и 26 % соответственно. Таким образом, ночная гипертония у пациентов обеих групп выражена приблизительно одинаково. На основании полученных данных можно заключить, что ремоделирование миокарда при эссенциальной гипертонии не является фактором, усиливающим нарушения суточной динамики АД.

При оценке гендерных особенностей внутри каждой группы выявлено, что такие показатели, как рост, площадь тела, ММЛЖ, среднее ДАД ночью и среднее ДАД днем, уровень мочевой кислоты в крови, достоверно выше у мужчин, чем у женщин. Тем не менее при анализе данных не получено доказательств влияния фактора «пол» на развитие различных типов гипертрофии миокарда.

Суточная работа сердца у пациентов с гипертонией при разных видах ремоделирования ЛЖ. Любопытные результаты были получены при расчёте относительной работы миокарда. Напомним, что масса сердца и, соответственно, работа миокарда пропорциональны массе тела человека, поэтому для оценки сердечной нагрузки у больных мы применили нормирование СРМ на вес тела (СОРМ – суточная относительная работа

миокарда, кДж/кг). На рис. 1 видно, что у больных с ЭГ и КГ СОРМ выше, чем у больных без гипертрофии на 16 и 11 %. Особняком стоит малочисленная (11 чел.) группа больных с КР, в которой СОРМ снижено на 30 %. Можно предположить, что это связано с малоподвижным образом жизни пациентов с данным видом гипертрофии. Если исходить из того, что СОРМ отражает предъявляемый сердцу среднесуточный запрос тканей организма на кровообращение, то высокие значения энергозатрат на кровоснабжение единицы массы тела свидетельствуют о высоком гидравлическом сопротивлении микроциркуляторной части кровеносной системы.

Для сопоставления работоспособности сердечной мышцы у лиц с различными видами гипертрофии была рассчитана среднесуточная *удельная работа миокарда*: $УРМ = СРМ / ММЛЖ$. В группах с ремоделированным миокардом среднесуточная работа, выполняемая единицей массы сердечной мышцы, оказалась достоверно ниже: ЭГ на 10 %; КГ на 35 %; КР на 32 % (рис. 1).

Возникает предположение, что в данном случае создаётся конфликтная физиологическая ситуация: «запрос» от сосудистой системы к производимой сердцем суточной работе у лиц с гипертрофией миокарда больше, а возможность выполнять работу единицей массы миокарда меньше. Мы предполагаем, что это поддерживает миокард, как и всякую перегруженную работой мышцу, в состоянии перманентной гипертрофии.

Среднесуточная напряженность в мышце миокарда и стенке магистральных артерий у больных ГБ с ремоделированием и без ремоделирования миокарда. Как известно, напряжение – сила, развиваемая единицей площади сечения мышцы: $(\text{сила мышцы}) / (\text{площадь сечения мышцы})$. Напряжение, развиваемое в задней стенке левого желудочка у больных с эксцентрической (наиболее благоприятной) гипертрофией, практически не отличается от напряжения, развиваемого в группе больных без гипертрофии (рис. 2). В группах с концентрической гипертрофией и концентрическим ремоделированием напряжение ниже на 15 % ($p < 0,01$). Это подтверждает наше предположение об уменьше-

нии силы сократимости кардиомиоцитов у гипертоников, подверженных необратимому ремоделированию сердечной мышцы. Аналогичная картина наблюдается по группам ремоделирования при оценке среднесуточной

напряжённости, создаваемой гладкомышечной мускулатурой в стенке общих сонных артерий. Напряжение в стенке меньше: ЭГ на 12 %, КГ на 14 %, КР на 10 % (табл. 1).

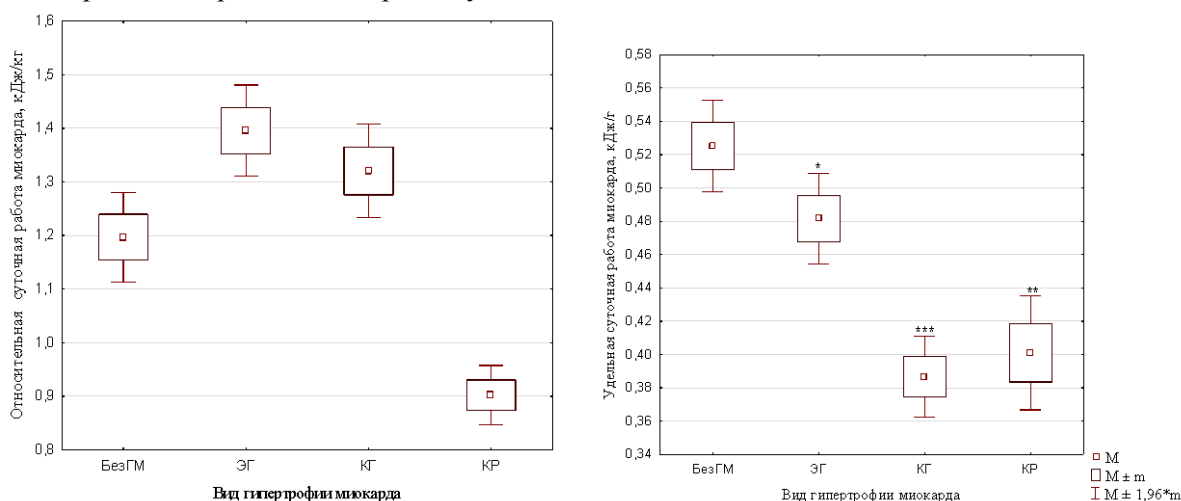


Рис. 1. Относительная и удельная суточная работа миокарда у больных гипертонией с различными типами ремоделирования миокарда

Относительная суточная работа миокарда – работа, выполняемая миокардом за сутки на единицу веса тела, кДж/кг. Удельная суточная работа миокарда – работа, выполняемая единицей массы миокарда за сутки, кДж/г. М – среднее значение, m – ошибка среднего. БезГМ – без гипертрофии миокарда, ЭГ – эксцентрическая гипертрофия миокарда, КГ – концентрическая гипертрофия миокарда, КР – концентрическое ремоделирование миокарда

Полученные данные позволяют предположить, что у больных с гипертрофией миокарда не только кардиомиоциты, но и гладкие мышцы магистральных артерий не могут развивать достаточного напряжения. Вследствие этого стенки артерий при «нормальной» толщине мышечного слоя не могут развивать нужную сжимающую силу. Поэтому для обеспечения адекватного сосудистого тонуса

толщина гладкомышечной стенки артерий увеличивается, артерия «гипертрофируется». Этот неблагоприятный процесс усугубляется повышенным среднесуточным АД.

Видимо, у части больных с гипертрофированным миокардом имеются сочетанные изменения в сократительном аппарате мышц сердца и артерий. Эти дефекты скорее всего являются генетически обусловленными.

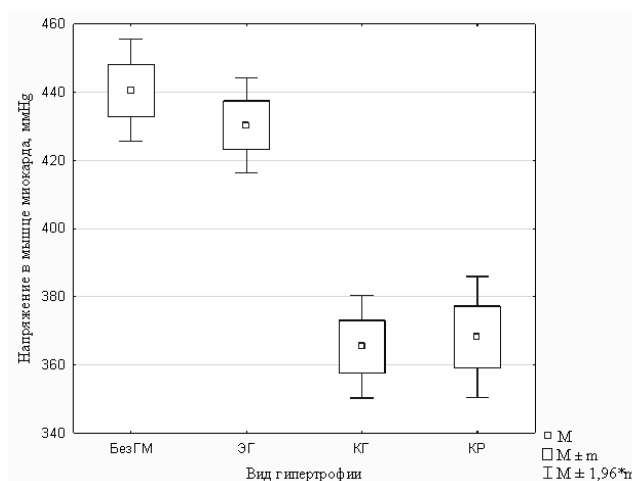


Рис. 2. Среднесуточное напряжение задней стенки левого желудочка миокарда.
 $\text{Напряжение мышцы миокарда} = (\text{срАД} \cdot (\text{КСР} + \text{КДР}) / 3\text{СЛЖ}) / 2$

Таблица 1

**Характеристика стенок магистральных артерий при гипертонии
у больных с ремоделированным и неремоделированным миокардом, $M \pm m$ (n)**

Измеряемая величина	Артерия	Без гипертрофии миокарда	Эксцентрическая гипертрофия	Концентрическая гипертрофия	Концентрическое ремоделирование
Среднесуточное напряжение в стенке, мм рт. ст.	СрНапр	302,0±9,0 (33)	265,0±6,5 (62)**	260,0±8,6 (33)**	274,0±11,3 (6)*
	ПрОСА	304,0±9,3 (39)	268,0±7,5 (68)**	263,0±9,0 (36)**	272,0±16,2 (7)*
	ЛеОСА	295,0±8,8 (33)	261,0±6,1 (63)**	257,0±8,8 (33)**	272,0±6,1 (6)*
	ПрВСА	259,0±7,5 (38)	253,0±6,3 (62)	239,0±6,2 (36)*	229,0±7,4 (4)*
	ПрПА	242,0±8,0 (38)	227,0±6,9 (64)*	213,0±8,8 (36)	209,0±6,1 (4)
ОТС артериальная	ПрОСА	0,170±0,001 (51)	0,20±0,01 (86)**	0,20±0,01 (49)**	0,19±0,01 (9)*
	ЛеОСА	0,180±0,001 (44)	0,200±0,003 (77)**	0,20±0,01 (44)**	0,180±0,004 (8)
	ПрВСА	0,200±0,001 (50)	0,200±0,001 (79)	0,23±0,01 (49)**	0,22±0,01 (6)*
	ПрПА	0,217±0,006 (50)	0,229±0,005 (81)*	0,251±0,010 (45)*	0,224±0,008 (6)
Диаметр артерии, мм	ПрОСА	6,07±0,08 (51)	6,15±0,08 (87)	6,36±0,09 (49)*	6,53±0,28 (9)*
	ЛеОСА	5,94±0,09 (44)	5,95±0,07 (77)	6,33±0,11 (44)*	6,33±0,22 (8)*
	ПрВСА	4,70±0,05 (50)	4,93±0,06 (79)*	4,83±0,07 (49)	4,82±0,18 (6)
	ПрПА	3,19±0,07 (50)	3,23±0,06 (81)	3,20±0,07 (48)	3,27±0,13 (6)
Комплекс интима-медиа ОСА, мм	Правый	1,05±0,03 (51)	1,20±0,03 (87)*	1,27±0,04 (49)**	1,21±0,06 (9)*
	Левый	1,06±0,02 (51)	1,18±0,02 (87)*	1,31±0,05 (49)**	1,22±0,07 (9)*
Толщина интимы, мм	ПрОСА	0,88±0,02 (51)	0,94±0,01 (88)*	0,97±0,02 (49)**	0,98±0,04 (9)*
	ЛеОСА	0,89±0,02 (44)	0,95±0,02 (77)*	1,04±0,02 (44)**	0,99±0,05 (8)*
	ПрВСА	0,94±0,02 (50)	1,00±0,01 (79)*	1,07±0,03 (49)*	1,05±0,03 (6)*
	ПрПА	0,68±0,02 (50)	0,73±0,01 (81)*	0,78±0,02 (48)*	0,73±0,04 (6)

Примечания: 1. Достоверность отличий дана относительно группы больных без ремоделирования миокарда. 2. СрНапр – относительная толщина стенки артерии: (толщина артериальной стенки)/(диаметр артерии); ПрОСА – правая ОСА; ЛОСА – левая ОСА; ПрВСА – правая внутренняя сонная артерия; ПрПА – правая позвоночная артерия.

Ассоциация полиморфизма генов ACE, AGT, NOS3, ADRA2B с различными видами ремоделирования миокарда при ГБ. Распределение абсолютных частот генотипов инсерционно-делеционного полиморфизма ге-

нов ADRA2B, ACE, AGT, абсолютных частот генотипов 4a/4b полиморфизма гена NOS3 среди пациентов с ГБ и распределение генотипов и аллелей в контроле представлены в табл. 2.

При сравнении относительных частот группы гипертонических больных с популяционными достоверные отличия выявляются только для аллелей II и ID гена *ACE*. Частота аллеля II у гипертонических больных в 1,7 раза выше, а аллеля ID – в 1,4 раза ниже, чем в популяции.

При разделении гипертонических больных на две группы – с ремоделированным и неремоделированным миокардом – картина получается несколько иная. Относительная частота встречаемости аллелей II генов *A2B* и

ACE у гипертоников без гипертрофии миокарда достоверно одинакова с популяционной ($p>0,98$ и $p>0,96$ соответственно). Встречаемость этих же аллелей у больных с ремоделированным сердцем в 1,86 раза больше, чем в популяции. Это говорит о том, что наблюдаемое нами повышение частот данных аллелей у гипертонических больных возникает исключительно из-за большей частоты встречаемости у больных с ремоделированным миокардом.

Таблица 2

Распределение абсолютных и относительных частот (значение в скобках) генотипов инсерционно-делеционного полиморфизма генов *ADRA2B*, *ACE*, *AGT* и генотипов 4a/4b полиморфизма гена *NOS3* у гипертонических больных с ремоделированным и неремоделированным миокардом и в контрольной группе

Ген	Аллель	Контроль	ГБ	НГ	РМ	КГ	КР	ЭГ
<i>ADRA2B</i>	II	170 (34)	34 (41)	6 (33)	28* (43)	12* (67)	2 (33)	14 (34)
	ID	254 (50)	46 (55)	11 (61)	35 (54)	6 (33)	4 (67)	25 (61)
	DD	80 (16)	3 (4)	1 (6)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (5)
	Итого	504	83	18	65	18	6	41
<i>ACE</i>	II	200 (22)	30* (37)	4 (22)	26* (41)	9* (50)	2 (33)	15 (38)
	ID	479 (52)	31* (38)	12 (67)	19* (30)	3 (17)	2 (33)	14 (35)
	DD	248 (27)	21 (26)	2 (11)	19 (30)	6 (33)	2 (33)	11 (28)
	Итого	927	82	18	64	18	6	40
<i>NOS3</i>	4b/4b	157 (71)	62 (76)	10 (56)	52 (81)	17 (94)	6 (100)	29 (73)
	4a/4b	56 (25)	17 (21)	7 (39)	10 (16)	1 (6)	0 (0)	9 (23)
	4a/4a	7 (3)	3 (4)	1 (6)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (5)
	Итого	220	82	18	64	18	6	40
<i>AGT</i>	1AA	425 (70)	61 (81)	16 (89)	45 (79)	12 (80)	4 (80)	29 (78)
	1AG	161 (27)	12 (16)	2 (11)	10 (18)	3 (20)	1 (20)	6 (16)
	1GG	18 (3)	2 (3)	0 (0)	2 (4)	0 (0)	0 (0)	2 (5)
	Итого	604	75	18	57	15	5	37

Примечание. Сравнение с популяционными значениями. Достоверность отличий частоты встречаемости определяли по методу хи-квадрата Пирсона ($df=1$) и по двустороннему критерию Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$. Они помечены жирным шрифтом и звездочкой (*).

При разбиении группы гипертонических больных (84 чел.) на четыре подгруппы по типу ремоделирования сердца (НГ, КР, КГ, ЭГ) из-за малого числа пациентов, входящих в группы, можно было бы ожидать, что все различия в относительных частотах встречаемости в группах окажутся недостоверными. Тем не менее наблюдается достоверное отличие от популяционных частот для гена *A2B* в аллели II для больных с концентрической гипертрофией. Если учесть, что для двух других ремоделированных групп и для группы без ремоделирования относительная частота практически совпадает с популяционной, то можно заключить, что наблюдаемое нами увеличение частоты встречаемости этого аллеля в группе «ремоделированных» возникло исключительно из-за группы с концентрической гипертрофией. Аллель II гена *ACE* в группе с концентрической гипертрофией встречается в два раза чаще, чем в популяции и в группе с НГ, т.е. группа с КР играет главную роль в увеличении частоты встречаемости аллеля в общей группе «ремоделированных».

Поскольку наименьшая удельная работа миокарда (наименьшая эффективность работы сердечной мышцы) выявлена у пациентов с концентрической гипертрофией и концентрическим ремоделированием (рис. 1), то можно предполагать, что причины формирования разных видов ремоделирования связаны с генетической предрасположенностью, реализуемой в зависимости от соотношения мышечной нагрузки и запроса со стороны тканей на кровоток.

Гипертрофический процесс является вынужденной универсальной мерой, направленной на снижение миокардиального напряжения, но он же одновременно вызывает нарушение процессов раннего расслабления миокарда желудочков в диастолу. Это способствует увеличению массы левого предсердия в сочетании с нарастанием его жесткости и диастолической дисфункции ЛЖ. В конечном счете образуется порочный круг, который способствует ремоделированию камер сердца. В связи с этим обнаруженное нами снижение суточной работоспособности сердца у пациентов с гипертрофией ЛЖ, осо-

бенно концентрического типа, вполне логично. Эти данные совпадают с результатами исследований Bluemke et al. (2008), в которых было установлено, что концентрическое ремоделирование ЛЖ при АГ является предиктором инсульта и коронарных сердечных заболеваний [23].

Результаты наших исследований подтверждают, что в реализации разных форм гипертрофии миокарда и разной скорости динамики их развития ведущая роль принадлежит генетической компоненте [21, 24, 25]. Это предположение объясняет наши данные о том, что формирование ГЛЖ и развитие АГ в условиях Севера может происходить достаточно рано, например, у молодых спортсменов, считающих себя здоровыми [15]. Поскольку к концентрической гипертрофии миокарда больше предрасположены гипертоники с аллелями генов *ACE II* и с *II* генов *ADR* и *A2B*, можно предполагать, что появление структурных изменений миокарда, которые наблюдаются у части больных АГ, обусловлено генетической предрасположенностью запускать гипертрофическую перестройку мышцы сердца в ответ на повышенную гемодинамическую нагрузку. Можно полагать, что гипертрофия миокарда, выступая первоначально как механизм компенсации повышенной нагрузки на сердце, при определенных генетических предпосылках может трансформироваться в патологический процесс. В этом находит отражение общепризнанный биологический закон единства структуры и функции. Установленные особенности у пациентов-гипертоников с ГЛЖ подтверждаются данными других исследователей [26, 27] и могут рассматриваться как гено-фенотипические предикторы ремоделирования миокарда при гипертонической болезни.

Заключение. Ремоделирование миокарда у больных с эссенциальной гипертензией сопровождается увеличением относительной суточной работы сердца (работы сердца, приходящейся на килограмм веса тела) и одновременным уменьшением удельной работы мышцы левого желудочка (работы, совершаемой единицей массы миокарда). Вследствие сниженной работоспособности сердечной мышцы и повышенной суточной гемодина-

мической нагрузки миокард переходит в состояние перманентной компенсационной гипертрофии. Снижение эффективности работы гипертрофированного миокарда нарастает по степени выраженности: от эксцентрической к концентрической гипертрофии и к концентрическому ремоделированию.

При всех видах ремоделирования миокарда наблюдается как снижение механического напряжения, развиваемого мышцей миокарда, так и параллельное снижение удельного тонуса мышечных стенок сонных артерий (силы, развиваемой единицей площади сечения мышечной стенки сосуда). Это снижение особенно выражено при концентрических (наиболее неблагоприятных) типах гипертрофии, когда патологически увеличена относительная толщина стенки левого желудочка. Риск развития патологической гипертрофии миокарда (ремоделирования) существенно повышается при одновременной слабости мышц миокарда и сократительного аппарата артерий, которая, судя по полученным данным, генетически обусловлена и сцеплена с ремоделированием.

Анализ распределения частот генотипов *ADRA2B*, *ACE*, *AGT* и *NOS3* выявил следующее:

- у больных с эссенциальной ГБ установлены достоверные отличия от показателей в популяции полиморфизма гена *ACE* (ключевого гена ренин-ангиотензиновой системы). Показано, что это отличие обусловлено повышенной частотой встречаемости *ACE II* и *ACE ID* у больных с ремоделированным миокардом;

- частота встречаемости генотипа *ADRA2B II* (гена симпатического рецептора) в группе с ремоделированным миокардом на 25 % выше, чем в популяции, а в группе с концентрическим ремоделированием больше в два раза. К концентрической гипертрофии миокарда больше предрасположены гипертоники с генотипами *ACE II* и *ADRA2B II*;

- считаем важным особо отметить, что у больных без гипертрофии миокарда частоты встречаемости этих генотипов достоверно одинаковы с популяционными;

- по генам *AGT* и *NOS3* достоверных различий между группами и с популяцией не выявлено.

Результаты исследований подтверждают существующую точку зрения, что в реализации разных форм гипертрофии миокарда и разной скорости динамики их развития ведущая роль принадлежит генетической компоненте. Поскольку к концентрической гипертрофии миокарда больше предрасположены гипертоники с аллелями генов *ACE II* и с *II* гена *ADRA2B*, можно предполагать, что появление структурных изменений миокарда, которое наблюдается у части больных АГ, обусловлено генетической предрасположенностью запускать гипертрофическую перестройку мышцы сердца в ответ на повышенную гемодинамическую нагрузку, которая первоначально выступает как механизм компенсации повышенной нагрузки на сердце. Обнаруженные особенности могут рассматриваться как гено-фенотипические предикторы ремоделирования миокарда при гипертонической болезни.

Литература

1. Суровцева М.В., Козилова Н.А., Чернявина А.И., Шатунова И.М. Анализ маркёров внезапной сердечной смерти у больных стабильной стенокардией и артериальной гипертензией в зависимости от степени выраженности гипертрофии левого желудочка. Российский кардиологический журнал. 2012; 5 (7): 52–57.
2. Dame B., Girerd X., Safar M.E. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. Hypertension (Dallas). 1989; 13: 392–400.
3. Shimbo D., Muntner P., Mann D. Association of Left Ventricular Hypertrophy With Incident Hypertension: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Am. J. Epidemiol. 2011; 173 (8): 898–905.
4. Рязанов А.С. Клинико-генетические аспекты развития гипертрофии миокарда левого желудочка. Российский кардиологический журнал. 2003; 2: 93–98.

5. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 19: 1550–1558.
6. Кахраманова С.М. Особенности ремоделирования миокарда левого желудочка при эссенциальной гипертензии с различной вариабельностью ритма сердца. *Профилактическая медицина.* 2011; 1: 8–10.
7. Рубанова М.П. Органическая и функциональная диастолическая дисфункция левого желудочка у больных артериальной гипертензией при разных вариантах вегетативного сопровождения стресса и типах ремоделирования сердца. *Российский медицинский журнал.* 2012; 3: 7–9.
8. Хромцова О.М. Вариабельность сердечного ритма и структурно-функциональное состояние левого желудочка при гипертонической болезни. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2010; 6 (3): 600–605.
9. Tutal E., Sayin B., Ertugrul D.T. Is there the link between hyperuricemia, morning blood pressure surge, and non-dipping blood pressure pattern in metabolic syndrome patients? *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease.* 2013; 6: 71–77.
10. Kim J., Wende A.R., Sena S., Theobald H.A. Insulin-like growth factor I receptor signaling is required for exercise-induced cardiac hypertrophy. *Molec Endocrinol (Baltimore, Md).* 2008; 22: 2531–2543.
11. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2013; 34: 2159–2219.
12. De Simone G., Pasanisi F., Contaldo F. Link of nonhemodynamic factors to hemodynamic determinants of left ventricular hypertrophy. *Hypertension.* 2001; 38: 13–18.
13. Lambert E.A., Lambert G.W. Stress and Its Role in Sympathetic Nervous System Activation in Hypertension and the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2011; 13: 244–248.
14. Krivoschekov S.G., Pinigina I.A. Cardiovascular adaptation to high physical activity in the North. *Int. J. Circumpolar Health.* 2010; 7: 174–178.
15. Pinigina I.A., Makharova N.V., Krivoschekov S.G. Structural-functional changes in the cardiovascular system during high athletic activity in aboriginals of Yakutia. *J. Human Physiology.* 2010; 36 (2): 238–244.
16. Menick D.R., Li M.S., Chernysh O. Transcriptional Pathways and Potential Therapeutic Targets in the Regulation of Ncx Expression in Cardiac Hypertrophy and Failure. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013; 961: 125–135.
17. Jujic A., Leosdottir M., Ostling G. A genetic variant of the atrial natriuretic peptide gene is associated with left ventricular hypertrophy in a non-diabetic population – the Malmö preventive project study. *BMC Medical genetics.* 2013; 14: 64.
18. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия. М.: Медиа; 2001. 208.
19. Ахметов И.И., Линде Е.В., Rogozkin B.A. Ассоциация полиморфизмов генов-регуляторов с типом адаптации сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам. *Вестник спортивной науки.* 2008; 1: 38–41.
20. Линде Е.В., Ахметов И.И., Орджоникидзе З.Г. Генетические факторы и формирование гипертрофии миокарда левого желудочка у высококвалифицированных спортсменов. *Наука и спорт: современные тенденции.* 2014; 3 (2): 43–49.
21. Snapir A., Mikkelsen J., Perola M. Variation in the alpha2B-adrenoceptor gene as a risk factor for pre-hospital fatal myocardial infarction and sudden cardiac death. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (2): 190–194.
22. Salimi S., Firoozrai M., Nourmohammadi I. Endothelial nitric oxide synthase gene intron-4 VNTR polymorphism in patients with coronary artery disease in Iran. *Indian. J. Med. Res.* 2006; 124 (60): 683–688. PMID: 17287556.
23. Bluemke D.A., Kronmal R.A., Lima J.A. The relationship of left ventricular mass and geometry to incident cardiovascular events: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52 (25): 2148–2155.
24. Мишушкина Л.О., Затеищиков Д.А., Затеищикова А.А. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы и гипертрофии миокарда у больных артериальной гипертензией. *Кардиология.* 2002; 3: 30–34.

25. Snapir A., Mikkelsen J., Perola M. Variation in the alpha2B- adrenoceptor gene as a risk factor for prehospital fatal myocardial infarction and sudden cardiac death. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (2): 190–194. PMID: 12535806, DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02702-X.
26. Pontremoli R., Ravera M., Viazzi F. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin system and organ damage in essential hypertension. *Kidney Int.* 2000; 57 (2): 561–569.
27. Карнов Р.С., Пузырев К.В. Молекулярно-генетический анализ гипертрофии миокарда левого желудочка. *Кардиология.* 2001; 6: 25–30.

GENETIC PREDICTORS OF MYOCARDIAL REMODELING AND CARDIAC PERFORMANCE IN HYPERTENSION

S.G. Krivoshechekov, I.Yu. Suvorova, V.I. Baranov, I.V. Shevchenko

State Scientific-Research Institute of Physiology and Basic Medicine, Novosibirsk, Russia

e-mail: krivosch@physiol.ru

The objective of the study is to analyze the clinical, physiological and genetic aspects of left ventricular myocardial remodeling in hypertensive disease, considering the average daily load on myocardial muscles and to clarify the correlation of candidate gene polymorphism (ACE, AGT, NOS3 and ADRA2B) with various types of myocardial remodeling.

Materials and methods. We examined 255 patients with hypertension (stage 1–2) with and without left ventricular hypertrophy (LVH). The study enrolled 158 women (aged 64±10), and 97 men (aged 60±10). Hypertrophy was diagnosed for not less than 6 months. No regular therapy was conducted. The protocol included patient intake, taking height and weight measurements, blood pressure and heart rate check, daily monitoring of blood pressure and ECG, biochemical blood test, echocardiography, and genetic analysis. Results. Patients with LVH, compared with patients without LVH, demonstrated a significant decrease in myocardial work (both overall performance and intensity of the myocardium), increasing in severity: from eccentric to concentric hypertrophy and concentric remodeling. Patients with LVH have decreased ability to maintain daily average blood pressure in the wall of the main arteries. We considered correlation of candidate gene polymorphism (ACE, AGT, NOS3 and ADRA2B) with a specific type of myocardial remodeling. According to the occurrence of genotypes II and ID (ACE gene), hypertensive patients with remodeled myocardium significantly differ from the controls represented by a population sample of Novosibirsk residents. Hypertensive patients with the alleles of the ACE II and ADRA2B II genes are prone to concentric remodeling of the myocardium.

Conclusion. Different types of structural myocardial changes, which are observed in some patients with essential hypertension, are caused by a genetic predisposition to specific remodeling of the heart muscle in response to an increased hemodynamic load.

Keywords: hypertension, left ventricular hypertrophy, myocardial remodeling, daily heart load, echocardiography, genetic polymorphism, ACE gene, NOS3 gene, ADRA2B gene, AGT gene.

References

1. Surovtseva M.V., Koziolova N.A., Chernyavina A.I., Shatunova I.M. Analiz markerov vnezapnoy serdechnoy smerti u bol'nykh stabil'noy stenokardiey i arterial'noy gipertenziey v zavisimosti ot stepeni vyrazhennosti gipertrofii levogo zheludochka [Markers of increased sudden cardiac death in patients with stable angina and arterial hypertension: association with the progression of the left ventricular hypertrophy]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2012; 5 (7): 52–57 (in Russian).
2. Dame B., Girerd X., Safar M.E. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension (Dallas).* 1989; 13: 392–400.
3. Shimbo D., Muntner P., Mann D. Association of Left Ventricular Hypertrophy With Incident Hypertension: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am. J. Epidemiol.* 2011; 173 (8): 898–905.
4. Ryazanov A.S. Kliniko-geneticheskie aspekty razvitiya gipertrofii miokarda levogo zheludochka [Clinical and genetic aspects of the left ventricle myocardial hypertrophy development]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2003; 2: 93–98 (in Russian).

5. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 19: 1550–1558.
6. Kakhramanova S.M. Osobennosti remodelirovaniya miokarda levogo zheludochka pri essentsial'noy gipertonii s razlichnoy variabel'nost'yu ritma serdtsa [Specific features of left ventricular remodeling in essential hypertension with different heart rhythm variability]. *Profilakticheskaya meditsina.* 2011; 1: 8–10 (in Russian).
7. Rubanova M.P. Organicheskaya i funktsional'naya diastolicheskaya disfunktsiya levogo zheludochka u bol'nykh arterial'noy gipertenziei pri raznykh variantakh vegetativnogo soprovozhdeniya stressa i tipakh remodelirovaniya serdtsa [Organic and functional diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with arterial hypertension during different types of negative stress maintenance and types of cardiac remodeling]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* 2012; 3: 7–9 (in Russian).
8. Khromtsova O.M. Variabel'nost' serdechnogo ritma i strukturno-funktsional'noe sostoyanie levogo zheludochka pri Gipertonicheskoy bolezni [Heart rate variability, structure and function of the left ventricle in hypertensive disease]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal.* 2010; 6 (3): 600–605 (in Russian).
9. Tatal E., Sayin B., Ertugrul D.T. Is there the link between hyperuricemia, morning blood pressure surge, and non-dipping blood pressure pattern in metabolic syndrome patients? *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease.* 2013; 6: 71–77.
10. Kim J., Wende A.R., Sena S., Theobald H.A. Insulin-like growth factor I receptor signaling is required for exercise-induced cardiac hypertrophy. *Molec. Endocrinol. (Baltimore, Md).* 2008; 22: 2531–2543.
11. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2013; 34: 2159–2219.
12. De Simone G., Pasanisi F., Contaldo F. Link of nonhemodynamic factors to hemodynamic determinants of left ventricular hypertrophy. *Hypertension.* 2001; 38: 13–18.
13. Lambert E.A., Lambert G.W. Stress and Its Role in Sympathetic Nervous System Activation in Hypertension and the Metabolic Syndrome. *Curr. Hypertens. Rep.* 2011; 13: 244–248.
14. Krivoschekov S.G., Pinigina I.A. Cardiovascular adaptation to high physical activity in the North. *Int. J. Circumpolar Health.* 2010; 7: 174–178.
15. Pinigina I.A., Makharova N.V., Krivoschekov S.G. Structural-functional changes in the cardiovascular system during high athletic activity in aboriginals of Yakutia. *J. Human Physiology.* 2010; 36 (2): 238–244.
16. Menick D.R., Li M.S., Chernysh O. Transcriptional Pathways and Potential Therapeutic Targets in the Regulation of Ncx Expression in Cardiac Hypertrophy and Failure. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013; 961: 125–135.
17. Jujic A., Leosdottir M., Ostling G. A genetic variant of the atrial natriuretic peptide gene is associated with left ventricular hypertrophy in a non-diabetic population – the Malmo preventive project study. *BMC Medical genetics.* 2013; 14: 64.
18. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V. *Arterial'naya gipertenziya* [Arterial hypertension]. Moscow: Media; 2001. 208 (in Russian).
19. Akhmetov I.I., Linde E.V., Rogozkin V.A. Assotsiatsiya polimorfizmov genov-regulyatorov s tipom adaptatsii serdechno-sosudistoy sistemy k fizicheskim nagruzkam [Correlation of gene-regulator polymorphism with the type of cardiovascular adaptation to physical activity]. *Vestnik sportivnoy nauki.* 2008; 1: 38–41 (in Russian).
20. Linde E.V., Akhmetov I.I., Ordzhonikidze Z.G. Geneticheskie faktory i formirovanie gipertrofii miokarda levogo zheludochka u vysokokvalifitsirovannykh sportsmenov [Genetic factors and myocardial hypertrophy of the left ventricle in highly qualified athletes]. *Nauka i sport: sovremennye tendentsii.* 2014; 3 (2): 43–49 (in Russian).
21. Snapir A., Mikkelsen J., Perola M. Variation in the alpha2B-adrenoceptor gene as a risk factor for pre-hospital fatal myocardial infarction and sudden cardiac death. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (2): 190–194.
22. Salimi S., Firoozrai M., Nourmohammadi I. Endothelial nitric oxide synthase gene intron-4 VNTR polymorphism in patients with coronary artery disease in Iran. *Indian. J. Med. Res.* 2006; 124 (60): 683–688. PMID: 17287556.

23. Bluemke D.A., Kronmal R.A., Lima J.A. The relationship of left ventricular mass and geometry to incident cardiovascular events: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52 (25): 2148–2155.
24. Minushkina L.O., Zateyshchikov D.A., Zateyshchikova A.A. Polimorfizm gena endotelial'noy NO-sintazy i gipertrofii miokarda u bol'nykh arterial'noy gipertenziey [Polymorphism of endothelial NO synthase gene and myocardial hypertrophy in patients with arterial hypertension]. *Kardiologiya.* 2002; 3: 30–34 (in Russian).
25. Snapir A., Mikkelsen J., Perola M. Variation in the alpha2B- adrenoceptor gene as a risk factor for prehospital fatal myocardial infarction and sudden cardiac death. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (2): 190–194. PMID: 12535806, DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02702-X.
26. Pontremoli R., Ravera M., Viazzi F. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin system and organ damage in essential hypertension. *Kidney Int.* 2000; 57 (2): 561–569.
27. Karpov R.S., Puzyrev K.V. Molekulyarno-geneticheskiy analiz gipertrofii miokarda levogo zheludochka [Molecular and genetic analysis of left ventricle myocardial hypertrophy]. *Kardiologiya.* 2001; 6: 25–30 (in Russian).

УДК 378.17:159.938.3

DOI 10.23648/UMBJ.2017.27.7086

ВЗАИМОСВЯЗИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦНС И РАБОТОСПОСОБНОСТИ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У СТУДЕНТОВ СЕВЕРНОГО МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

Е.Ю. Шаламова, В.Р. Сафонова, О.Н. Рагозин, М.А. Тимшина

БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск, Россия

e-mail: selenzik@mail.ru

Цель работы – выявить взаимосвязи функционального состояния ЦНС и работоспособности с показателями гемодинамики и вариабельности ритма сердца у студентов северного медицинского вуза.

Материалы и методы. Обследованы студенты Ханты-Мансийской государственной медицинской академии: 35 юношей и 61 девушка. Функциональное состояние ЦНС и работоспособность исследованы при помощи вариационной хронорефлексометрии на основе параметров простой зрительно-моторной реакции. В ходе суточного мониторингирования установлены среднесуточные, дневные и ночные значения характеристик артериального давления и частоты сердечных сокращений. При помощи пульсоксиметра «ЭЛОКС-01» определены параметры статистического и спектрального анализа вариабельности ритма сердца. Изучены взаимосвязи между функциональным состоянием ЦНС и показателями сердечно-сосудистой системы.

Результаты. У юношей повышение устойчивости нервной реакции и уровня функциональных возможностей сформированной функциональной системы сочеталось с ростом ЧСС и снижением ДАД в ночное время; на фоне увеличения вариабельности ДАД и уменьшения степени ночного снижения ДАД снижалась скорость простой зрительно-моторной реакции. У девушек снижение скорости реакции и уровня функциональной активности нервной системы сочеталось с ростом значений САД и времени нагрузки высоким систолическим и диастолическим артериальным давлением. У девушек на фоне большего снижения ДАД в ночное время функциональное состояние ЦНС ухудшалось; у юношей при усилении симпатических влияний и централизации управления ритмом сердца – повышалось, а на фоне роста парасимпатической активности – снижалось.

Заключение. Установлены достоверные связи между функциональным состоянием ЦНС и показателями деятельности сердечно-сосудистой системы у студентов северного медицинского вуза, находящихся в дискомфортных условиях природного и социального характера. Для результатов мониторингирования параметров гемодинамики большее число связей определено у девушек. Взаимосвязи функционального состояния ЦНС с показателями ритма сердца выявлены у студентов мужского пола.

Ключевые слова: студенты, вариационная хронорефлексометрия, вариационная пульсометрия, артериальное давление, частота сердечных сокращений.

Введение. Современная студенческая молодежь выступает как социальная группа, имеющая определенные возрастные границы; ее основная деятельность – интенсивный умственный труд в процессе приобретения профессии [1]. Академическая нагрузка студентов медицинского вуза примерно в полтора раза выше, чем в других вузах; передвижения между клиническими базами приводят к дополнительным затратам времени [2]. Для обучения в медицинском вузе характерна вы-

сокая интенсивность учебных и психоэмоциональных нагрузок [3].

Факторы образовательного процесса в высшей школе и сопутствующие ему обстоятельства жизнедеятельности способствуют возникновению и развитию у студентов различных заболеваний, в т.ч. сердечно-сосудистой системы [4], показатели деятельности которой выступают индикатором успешности адаптации и функционального состояния организма [5]. Встречаются сведения о небла-

гоприятном влиянии на функциональное состояние студентов факторов образовательного процесса и климатогеографических условий проживания [6–8]. При обучении в медицинском вузе на северных территориях организм студентов испытывает сочетанный прессинг дискомфортных природных факторов и условий интенсивного образовательного процесса. В данных обстоятельствах возникает необходимость отслеживания функционального состояния обучающихся. Интегральным показателем, результирующим совокупность физиологических и психологических компонентов состояния организма человека, выступает работоспособность; в основе выполнения любой деятельности лежит способность к формированию и удержанию функциональной системы, зависящая от физиологического состояния центральной нервной системы (ЦНС) [9–11]. Для оценки работоспособности и функционального состояния ЦНС широкое применение получило определение параметров простой сенсомоторной реакции [12], которые могут претерпевать отличия в зависимости от экологических условий проживания [13]. Есть данные о зависимости работоспособности и функционального состояния нервной системы от характера и режима организации деятельности [14, 15].

Цель исследования. Выявить взаимосвязи функционального состояния ЦНС и работоспособности с показателями гемодинамики и вариабельности ритма сердца у студентов северного медицинского вуза.

Материалы и методы. Взаимосвязи между функциональным состоянием ЦНС и показателями сердечно-сосудистой системы (ССС) анализировали в комплексном исследовании, проходившем весной 2015 г. В качестве волонтеров выступили студенты младших курсов лечебного факультета Ханты-Мансийской государственной медицинской академии. Всего в исследовании участвовали 35 юношей (средний возраст $18,74 \pm 1,22$ года) и 61 девушка (средний возраст $18,77 \pm 0,80$ года).

Функциональное состояние ЦНС и работоспособность определяли при помощи программы «Экспресс-диагностика работоспособности и функционального состояния че-

ловека» [12]. Оценивали латентный период (М) и интегральные показатели простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР): функциональный уровень нервной системы (ФУС); устойчивость нервной реакции (УР); уровень функциональных возможностей сформированной функциональной системы (УФВ), – определенные по левой (*лр*) и правой руке (*пр*). По совокупности показателей ПЗМР программа устанавливает уровни работоспособности: 5 – нормальная (оптимальная), 4 – незначительно сниженная, 3 – сниженная, 2 – существенно сниженная, 1 – ограниченная (экстремальная) работоспособность.

Показатели гемодинамики определяли в ходе суточного мониторингирования артериального давления (АД) и пульса [16]. По результатам обследования оценивали среднесуточные значения (мезоры) частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, пульсового давления (ПД). В дневной (07:00–23:00) и ночной (23:00–07:00) периоды измерений оценивали величины ЧСС, САД, ДАД, ПД, индекс времени (ИВ) САД и ДАД, вариабельность (вар.) САД и ДАД.

Вариационную пульсометрию изучали при помощи пульсоксиметра «ЭЛОКС-01» [17]. Среди статистических параметров вариабельности ритма сердца (ВРС) определяли: RRNN (мс) – среднюю длительность интервалов R-R, математическое ожидание; SDNN (мс) – среднее квадратическое отклонение величин интервалов R-R (с исключением экстрасистол); pNN50 (%) – процент NN50 от общего количества последовательных пар интервалов, различающихся более чем на 50 мс; Мо (мс) – моду – наиболее часто встречающееся значение R-R; АМо (%) – амплитуду моды – процент кардиоинтервалов, соответствующих диапазону моды; DX (мс) – вариационный размах – разницу между максимальным и минимальным значениями R-R.

При спектральном анализе ВРС определяли высокочастотный (HF), низкочастотный (LF) и «очень» низкочастотный (VLF) компоненты. Вычислили абсолютную суммарную мощность спектра (Total Power – TP; мс^2) как сумму мощностей в диапазонах HF, LF и VLF; относительный вклад компонента в процентах

('HF, %'; 'LF, %'; 'VLF, %'); относительный вклад HF и LF в процентах от суммы (HF+LF) ('LF norm, %'; 'HF norm, %'); индекс вагосимпатического равновесия LF/HF.

Данные получали у студентов, принадлежащих к 1-й и 2-й группам здоровья, в течение учебной недели, в дни с обычным уровнем двигательной активности, с соблюдением всех методических рекомендаций по организации исследования. Волонтеры давали информированное согласие. Критерием исключения из исследования служили хронические и острые заболевания, отказ от сотрудничества.

Тип исследования – одномоментное (поперечное). Способ создания выборки – нерандомизированный. Результаты исследования подвергали статистической обработке с использованием программы Statistica-8. Для измерения степени связи между двумя переменными использовали корреляцию по Спирмэну (r_s) и Пирсону (r_p). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости (p) принимали равным 0,05 [18].

Результаты и обсуждение. Проанализировали взаимосвязи между латентным периодом, интегральными показателями ПЗМР [12] и мезорами параметров гемодинамики у студентов мужского и женского пола (табл. 1). Обнаружили достоверные связи с мезорами САД, ПД и ЧСС. При этом рисунок корреляций в группах юношей и девушек различался. Так, с латентным периодом ПЗМР (M , мс) у юношей значимо коррелировали значения мезора ПД ($лр, пр$); у девушек – мезоров САД и ПД ($лр, пр$). Все связи были прямыми. С ФУС, характеризующим активность нервной системы, у юношей коррелировали значения мезора ПД ($пр$), у девушек – мезоров САД и ПД ($лр, пр$). Все связи были отрицательными, т.е. на фоне повышения значений САД и ПД снижалась активность ЦНС. Значения УР, возрастающие при стабилизации параметров ПЗМР, у юношей были взаимосвязаны с мезором ЧСС ($лр, пр$) (прямые связи). У девушек величины УР коррелировали с мезорами ПД ($лр, пр$) и САД ($пр$) (отрицательные связи). С УФВ, характеризующим способность нервной системы к формированию и сохранению доминанты, лежащей в

основе реализуемой функциональной системы, у юношей прямо коррелировали мезоры ЧСС ($лр, пр$), у девушек – мезоры ПД ($лр, пр$) и САД ($пр$) (отрицательные связи).

Итак, у студенток обнаружили большее число взаимосвязей между характеристиками функционального состояния ЦНС и мезорами параметров гемодинамики, чем у юношей. При этом для среднесуточных значений ЧСС корреляции выявили только у юношей. С величинами ПД коррелировали показатели студентов обоего пола: с ростом ПД функциональное состояние ЦНС молодых людей ухудшалось.

Проанализировали взаимосвязи между критериями функционального состояния ЦНС и показателями ССС, полученными в период дневных измерений (табл. 2). Значения УР и УФВ ($лр, пр$) у юношей находились в прямых связях с ЧСС, M – с вариабельностью ДАД; с ФУС $лр$ обратно коррелировали величины САД, нагрузка высоким систолическим (ИБ САД) и диастолическим (ИБ ДАД) артериальным давлением. Индекс времени (ИБ) представляет собой процент измерений АД, превышающих верхнюю границу нормы в общем количестве регистраций, и применяется для количественной оценки величины «нагрузка давлением». У девушек с увеличением дневных значений САД, ИБ САД и ИБ ДАД сочеталось снижение скорости ПЗМР и ФУС ($лр, пр$). Значение УФВ было обратно взаимосвязано с ИБ САД ($лр, пр$) и прямо взаимосвязано с вариабельностью САД ($пр$). Вариабельность АД отражает его колебания за период измерений. У девушек вариабельность САД была прямо связана также с УР ($пр$). Таким образом, с повышением функционального состояния ЦНС у юношей сочеталось увеличение дневных значений ЧСС и снижение вариабельности ДАД, у девушек – снижение САД, нагрузки повышенным САД и ДАД и увеличение вариабельности САД.

Ночные показатели гемодинамики были связаны с параметрами ПЗМР в меньшей мере (табл. 3). У юношей ночные значения ЧСС прямо коррелировали с УР и УФВ ($лр, пр$). Обнаружили также корреляции M $лр$ (обратная связь) и ФУС $лр$ (прямая связь) со степе-

нию ночного снижения ДАД: функциональное состояние ЦНС юношей повышалось на фоне снижения сосудистого компонента АД в ночное время. У девушек наблюдали значимые связи САД и вариабельности ДАД с М *np* (прямые связи), САД с УР *np* и УФВ *np* (обратные связи). Со степенью ночного снижения ДАД были взаимосвязаны все интегральные показатели ПЗМР за исключением УР *np* и УФВ *np*: функциональное состояние ЦНС девушек ухудшалось на фоне большего ночного снижения ДАД.

Анализировали взаимосвязи между параметрами гемодинамики и балльной оценкой уровня работоспособности (табл. 4), который программа определяет по совокупности параметров ПЗМР [12]. Снижение работоспособности у юношей коррелировало с ростом ЧСС (мезор, ночные значения), у девушек – со снижением мезора ПД и ночных значений САД, т.е. поддержание работоспособности первых было наиболее связано с механизмами обеспечения сердечного ритма, а вторых – поддержания компонентов АД.

Таблица 1

Взаимосвязь мезоров ЧСС и АД и критериев функционального состояния ЦНС у студентов северного медицинского вуза

Параметр	Пол	Мезор САД	Мезор ПД	Мезор ЧСС
М <i>np</i>	М	-	r=0,386; p=0,022	-
	Ж	r=0,278; p=0,030	r=0,337; p=0,008	-
ФУС <i>np</i>	М	-	-	-
	Ж	r=-0,258; p=0,045	r=-0,376; p=0,003	-
УР <i>np</i>	М	-	-	r=0,438; p=0,008
	Ж	-	r=-0,267; p=0,037	-
УФВ <i>np</i>	М	-	-	r=0,440; p=0,008
	Ж	-	r=-0,293; p=0,022	-
М <i>pr</i>	М	-	r=0,408; p=0,015	-
	Ж	r=0,312; p=0,014	r=0,442; p=0,000	-
ФУС <i>pr</i>	М	-	r=-0,414; p=0,014	-
	Ж	r=-0,325; p=0,011	r=-0,376; p=0,003	-
УР <i>pr</i>	М	-	-	r=0,390; p=0,021
	Ж	r=-0,257; p=0,045	r=-0,311; p=0,015	-
УФВ <i>pr</i>	М	-	-	r=0,400; p=0,017
	Ж	r=-0,274; p=0,033	r=-0,333; p=0,009	-

Примечание. Здесь и в последующих таблицах r – коэффициент корреляции Пирсона, p – достигнутый уровень значимости.

Таблица 2

**Взаимосвязь показателей ЧСС и АД в дневной период измерений
и критериев функционального состояния ЦНС у студентов северного медицинского вуза**

Параметр	Пол	ЧСС	САД	ИБ САД	ИБ ДАД	Вар. САД	Вар. ДАД
М <i>лр</i>	М	-	-	-	-	-	r=0,345 p=0,042
	Ж	-	r=0,310 p=0,015	r=0,396 p=0,002	r=0,342 p=0,007	-	-
ФУС <i>лр</i>	М	-	r=-0,276 p=0,031	r=-0,353 p=0,005	r=-0,267 p=0,038	-	-
	Ж	-	-	-	-	-	-
УР <i>лр</i>	М	r=0,410 p=0,014	-	-	-	-	-
	Ж	-	-	-	-	-	-
УФВ <i>лр</i>	М	r=0,413 p=0,014	-	-	-	-	-
	Ж	-	-	r=-0,280 p=0,029	-	-	-
М <i>нр</i>	М	-	-	-	-	-	r=0,345 p=0,043
	Ж	-	r=0,341 p=0,007	r=0,384 p=0,002	r=0,330 p=0,009	-	-
ФУС <i>нр</i>	М	-	-	-	-	-	-
	Ж	-	r=-0,346 p=0,006	r=-0,376 p=0,003	r=-0,319 p=0,012	-	-
УР <i>нр</i>	М	r=0,375 p=0,027	-	-	-	-	-
	Ж	-	-	-	-	r=0,274 p=0,033	-
УФВ <i>нр</i>	М	r=0,384 p=0,023	-	-	-	-	-
	Ж	-	-	r=-0,257 p=0,045	-	r=0,256 p=0,046	-

Таблица 3

**Взаимосвязь показателей ЧСС и АД в ночной период измерений
и критериев функционального состояния ЦНС у студентов северного медицинского вуза**

Параметр	Пол	ЧСС	САД	Вар. ДАД	НС ДАД
М <i>лр</i>	М	-	-	-	r=-0,335 p=0,049
	Ж	-	-	-	r=0,280 p=0,029
ФУС <i>лр</i>	М	-	-	-	r=0,337 p=0,048
	Ж	-	-	-	r=-0,346 p=0,006
УР <i>лр</i>	М	r=0,409 p=0,015	-	-	-

Параметр	Пол	ЧСС	САД	Вар. ДАД	НС ДАД
	Ж	-	-	-	$r=-0,289$ $p=0,024$
УФВ <i>лр</i>	М	$r=0,407$ $p=0,015$	-	-	-
	Ж	-	-	-	$r=-0,310$ $p=0,015$
М <i>пр</i>	М	-	-	-	-
	Ж	-	$r=0,268$ $p=0,037$	$r=0,266$ $p=0,038$	$r=0,278$ $p=0,030$
ФУС <i>пр</i>	М	-	-	-	-
	Ж	-	-	-	$r=-0,372$ $p=0,003$
УР <i>пр</i>	М	$r=0,341$ $p=0,045$	-	-	-
	Ж	-	$r=-0,335$ $p=0,008$	-	-
УФВ <i>пр</i>	М	$r=0,353$ $p=0,038$	-	-	-
	Ж	-	$r=-0,334$ $p=0,008$	-	-

Таблица 4

**Взаимосвязи между уровнем работоспособности и параметрами гемодинамики
у студентов северного медицинского вуза**

Пол	Параметры гемодинамики	Уровень работоспособности
М	Мезор ЧСС	$r=-0,358$; $p=0,035$
	ЧСС (ноч. зн.)	$r=-0,364$; $p=0,032$
Ж	Мезор ПД	$r=0,265$; $p=0,039$
	САД (ноч. зн.)	$r=0,261$; $p=0,042$

Исследовали связи функционального состояния ЦНС с показателями статистического анализа ВРС (табл. 5): все статистически значимые связи были определены для студентов мужского пола; корреляции носили обратный характер, кроме амплитуды моды (прямые связи). Таким образом, функциональное состояние ЦНС у юношей снижалось при росте парасимпатической активности и увеличивалось при усилении симпатических влияний и централизации управления ритмом сердца, стабилизации ритма.

Существенные взаимосвязи между показателями функционального состояния ЦНС

и параметрами спектрального анализа ВРС также определили только для юношей (табл. 6). Среди параметров ПЗМР со спектральными характеристиками коррелировали величины устойчивости нервной реакции и уровень функциональных возможностей сформированной функциональной системы, определенные по левой руке. Снижение значений УР *лр* и УФВ *лр* сочеталось с увеличением 'HF norm, %'; при увеличении 'LF, %', 'LF norm, %' и LF/HF интегральные критерии ПЗМР повышались.

Таблица 5

**Взаимосвязь показателей функционального состояния ЦНС
и вариационной пульсометрии у юношей – студентов северного медицинского вуза**

Параметр	RRNN	SDNN	pNN50	Moda	AMo	DX
ФУС <i>лр</i>	r=-0,353 p=0,038	-	-	r=-0,357 p=0,035	-	-
УР <i>лр</i>	r=-0,478 p=0,004	r=-0,375 p=0,026	r=-0,418 p=0,012	r=-0,492 p=0,003	r=0,365 p=0,031	r=-0,447 p=0,007
УФВ <i>лр</i>	r=-0,483 p=0,003	r=-0,367 p=0,030	r=-0,414 p=0,013	r=-0,495 p=0,003	r=0,348 p=0,040	r=-0,430 p=0,010
УР <i>нр</i>	r=-0,345 p=0,043	-	r=-0,343 p=0,043	r=-0,363 p=0,032	-	-
УФВ <i>нр</i>	r=-0,360 p=0,034	-	r=-0,352 p=0,038	r=-0,376 p=0,026	-	-

Таблица 6

**Взаимосвязь показателей функционального состояния ЦНС и спектрального анализа
BPC у юношей – студентов северного медицинского вуза**

Параметр	'LF, %'	'LF norm, %'	'HF norm, %'	LF/HF
УР <i>лр</i>	r=0,372 p=0,028	r=0,340 p=0,046	r=-0,340 p=0,046	r=0,349 p=0,040
УФВ <i>лр</i>	r=0,377 p=0,026	r=0,334 p=0,050	r=-0,334 p=0,050	r=0,344 p=0,043

Заключение. Обнаружены взаимосвязи между функциональным состоянием ЦНС и уровнем работоспособности, определенным по параметрам простой зрительно-моторной реакции, а также с показателями функционирования сердечно-сосудистой системы. У юношей повышение функционального состояния ЦНС сочеталось с учащением сердечного ритма, снижением в ночное время сосудистого компонента АД – ДАД; на фоне увеличения вариабельности ДАД и уменьшения степени ночного снижения ДАД снижалась скорость реакции. У девушек с параметрами гемодинамики в большей степени были связаны скорость реакции и функциональный уровень нервной системы: снижение этих показателей сочеталось с ростом значений САД и времени нагрузки высоким систолическим и диастолическим артериальным давлением.

Функциональное состояние ЦНС у юношей повышалось при усилении симпатиче-

ских влияний и централизации управления ритмом сердца и снижалось на фоне роста парасимпатической активности. Параметры простой зрительно-моторной реакции и вариабельности ритма сердца у девушек не были взаимосвязаны. Снижение уровня работоспособности у юношей сочеталось с ростом среднесуточных и ночных значений ЧСС, у девушек – с уменьшением мезора ПД и ночных величин САД.

Таким образом, обнаружены статистически значимые взаимосвязи между функциональным состоянием центральной нервной системы и показателями гемодинамики у студентов, находящихся в дискомфортных условиях природного и социального характера. Функциональное состояние ЦНС у девушек в большей степени было взаимосвязано с показателями артериального давления, у юношей – с параметрами сердечной деятельности.

Литература

1. Миннибаев Т.Ш., Чубаровский В.В., Гончарова Г.А., Рапопорт И.К., Тимошенко К.Т. Состояние здоровья студентов и основные задачи университетской медицины. Здоровье населения и среда обитания. 2012; 3: 16–20.
2. Карабинская О.А., Изатулин В.Г., Макаров О.А., Колесникова О.В., Калягин А.Н., Атаманюк А.Б. Оценка качества жизни студентов, первых лет обучения медицинского вуза. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2011; 106 (7): 111–113.
3. Aboalshamat K., Hou X.Y., Strodl E. Psychological well-being status among medical and dental students in Makkah, Saudi Arabia: A cross-sectional study. Medical Teacher. 2015; 37 (1): 75–81.
4. Гаврилова Е.С., Яшина Л.М. Оценка факторов кардиоваскулярного риска и образовательные технологии их коррекции в молодежной популяции. Сибирское медицинское обозрение. 2017; 104 (2): 48–55.
5. Arts J., Luz Fernandez M., Lofgren I. E. Coronary Heart Disease Risk Factors in College Students. Advances Nutrition. 2014; 5 (2): 177–187.
6. Поборский А.Н., Лопатская Ж.И., Юрина М.А., Дымыдюк Е.В. Тип индивидуального профиля асимметрии головного мозга и адаптивные реакции у студентов при эмоциональном стрессе. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2011; 4: 72–77.
7. Шастун С.А. Благоднаров М.Л., Рейнбах О.А., Закариадзе Н.В., Амаева А.М. Сезонные ритмы и качество жизни студентов из различных климато-географических регионов. Вестник Российского университета дружбы народов. Сер. Медицина. 2012; S7: 228–230.
8. Шаламова Е.Ю., Сафонова В.Р., Рагозин О.Н., Радыш И.В. Хронобиологические аспекты физической адаптации студентов северного медицинского вуза в зависимости от пола. Технологии живых систем. 2016; 13 (1): 55–61.
9. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина; 1974. 446.
10. Судаков К.В. От молекул и генов к функциональным системам. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2011; 4: 3–6.
11. Пьянзин А.И. Формирование функциональных систем как основа адаптации организма спортсмена к нагрузкам. Наука и спорт: современные тенденции. 2014; 2 (1 (2)): 33–45.
12. Мороз М.П. Экспресс-диагностика работоспособности и функционального состояния человека: методическое руководство. СПб.: ИМАТОН; 2007. 40.
13. Литовченко О.Г., Иибулатова М.С. Хронофизиологические характеристики детей младшего школьного возраста – уроженцев Среднего Приобья. Гигиена и санитария. 2016; 95 (7): 648–651.
14. Шубин Е.Г., Евгеньев А.А. Работоспособность и контроль за уровнем физической подготовленности студентов. Научные труды Северо-Западного института управления. 2013; 4: 2 (9): 303–306.
15. Пекарский Ф.В. Ресурсы работоспособности в повседневной служебной деятельности. Вестник Московского университета МВД России. 2014; 12: 309–311.
16. Монитор носимый суточного наблюдения автоматического измерения артериального давления и частоты пульса МнСДП. Руководство по эксплуатации ВР.005.000 РЭ. Нижний Новгород: ООО «Петр Телегин»; 2002. 60.
17. Руководство по эксплуатации «Пульсоксиметр ЭЛОКС-01. ЭЛОКС-01М». Самара: ЗАО Инженерно-медицинский центр «Новые Приборы»; 2014. 20.
18. Бююль А., Цефель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. М.: ДиаСофт; 2005. 608.

CORRELATION OF CNS FUNCTIONAL STATE AND PERFORMANCE EFFICIENCY WITH CARDIOVASCULAR SYSTEM INDICATORS IN STUDENTS OF KHANTY-MANSIYSK STATE MEDICAL ACADEMY

E.Yu. Shalamova, V.R. Safonova, O.N. Ragozin, M.A. Timshina

Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

e-mail: selenzik@mail.ru

The aim of the work is to reveal the correlation of CNS functional state and performance efficiency with hemodynamics and heart rate variability in students of Khanty-Mansiysk State Medical Academy.

Materials and Methods. Students of the Khanty-Mansiysk State Medical Academy were examined, including 35 young males and 61 young females. We examined CNS functional status and performance efficiency using variational chronoreflexometry method based on the parameters of a simple visual-motor reaction. Daily mean, as well as day and night values of blood pressure and heart rate were established during 24-hour monitoring. Pulse oximeter ELOX-01 was used to determine the parameters of statistical and spectral analysis of heart rate variability. Correlation of CNS functional state and cardiovascular system indicators was studied.

Results. In young men, the increase in neural response stability and functional capability level of the formed functional system combined with increase in heart rate and decrease in DBP at night. In connection with the increase in DBP variability and decrease in the degree of night DBP reduction, the rate of a simple visual-motor reaction also decreased. In young women decrease in the reaction rate and the level of nervous system functional activity combined with SBP increase and the time of systolic and diastolic blood pressure load. In young women CNS parameters worsened in connection with significant night DBP decrease. In young men, CNS parameters increased with increase of sympathetic influence and centralized heart rate monitoring; but they decreased with the increase of parasympathetic activity.

Conclusion. We found out significant correlations between CNS functional state and performance rates of cardiovascular system in medical students, who study in severe natural environments. As for monitoring hemodynamic parameters, young women demonstrated higher correlation rates. Correlation of CNS functional state with the heart rate is also revealed in male students.

Keywords: students, variational chronoreflexometry, variation pulsometry, blood pressure, heart rate.

References

1. Minnibaev T.Sh., Chubarovskiy V.V., Goncharova G.A., Rapoport I.K., Timoshenko K.T. Sostoyanie zdorov'ya studentov i osnovnye zadachi universitetskoy meditsiny [Students' health and main tasks of university medicine]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2012; 3: 16–20 (in Russian).
2. Karabinskaya O.A., Izatuln V.G., Makarov O.A., Kolesnikova O.V., Kalyagin A.N., Atamanyuk A.B. Otsenka kachestva zhizni studentov pervykh let obucheniya meditsinskogo vuza [Estimation of quality of students' life during the first years at medical higher school]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* (Irkutsk). 2011; 106 (7): 111–113 (in Russian).
3. Aboalshamat K., Hou X.Y., Strodl E. Psychological well-being status among medical and dental students in Makkah, Saudi Arabia: A cross-sectional study. *Medical Teacher*. 2015; 37 (1): 75–81.
4. Gavrilova E.S., Yashina L.M. Otsenka faktorov kardiovaskulyarnogo riska i obrazovatel'nye tekhnologii ikh korrektsii v molodezhnoy populyatsii [Evaluation of cardiovascular risk factors and educational technologies of correction in youth population]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2017; 104 (2): 48–55 (in Russian).
5. Arts J., Luz Fernandez M., Lofgren I. E. Coronary Heart Disease Risk Factors in College Students. *Advances Nutrition*. 2014; 5 (2): 177–187.
6. Poborskiy A.N., Lopatskaya Zh.I., Yurina M.A., Dymydyuk E.V. Tip individual'nogo profilya asimetrii golovnogo mozga i adaptivnye reaktsii u studentov pri emotsional'nom strese [Type of individual profile of brain asymmetry and adaptive reactions in students with emotional stress]. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh*. 2011; 4: 72–77 (in Russian).

7. Shastun S.A., Blagonravov M.L., Reynbakh O.A., Zakariadze N.V., Amaeva A.M. Sezonnye ritmy i kachestvo zhizni studentov iz razlichnykh klimato-geograficheskikh regionov [Seasonal rhythms and quality of life of students from various climatic and geographical regions]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta družby narodov. Ser. Meditsina*. 2012; S7: 228–230 (in Russian).
8. Shalamova E.Yu., Safonova V.R., Ragozin O.N., Radysh I.V. Khronobiologicheskie aspekty fizicheskoy adaptatsii studentov severnogo meditsinskogo vuza v zavisimosti ot pola [Chronobiological aspects of physical adaptation of northern medical school students in dependence to gender]. *Tekhnologii zhi-vykh sistem*. 2016; 13 (1): 55–61 (in Russian).
9. Anokhin P.K. *Ocherki po fiziologii funktsional'nykh sistem* [Essays on the physiology of functional systems]. Moscow: Meditsina; 1974. 446 (in Russian).
10. Sudakov K.V. Ot molekul i genov k funktsional'nym sistemam [From molecules and genes to functional systems]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2011; 4: 3–6 (in Russian).
11. P'yanzin A.I. Formirovanie funktsional'nykh sistem kak osnova adaptatsii organizma sportsmena k nagruzkam [Formation of functional systems as the basis for the load adaptation of the athlete's organism]. *Nauka i sport: sovremennye tendentsii*. 2014; 2 (1 (2)): 33–45 (in Russian).
12. Moroz M.P. *Ekspress-dagnostika rabotosposobnosti i funktsional'nogo sostoyaniya cheloveka: metodicheskoe rukovodstvo* [Express diagnostics of individual efficiency and functional state: methodical guidance]. St. Petersburg: IMATON; 2007. 40 (in Russian).
13. Litovchenko O.G., Ishbulatova M.S. Khronofiziologicheskie kharakteristiki detey mladshogo shkol'nogo vozrasta – urozhentsev Srednego Priob'ya [Chrono-physiological characteristics of children of primary school age – the natives of the Middle Ob region]. *Gigiena i sanitariya*. 2016; 95 (7): 648–651 (in Russian).
14. Shubin E.G., Evgen'ev A.A. Rabotosposobnost' i kontrol' za urovnem fizicheskoy podgotovlennosti studentov [Working capacity and control over the level of students' physical readiness]. *Nauchnye trudy Severo-Zapadnogo instituta upravleniya*. 2013; 4: 2 (9): 303–306 (in Russian).
15. Pekarskiy F.V. Resursy rabotosposobnosti v povsednevnoy sluzhebnoy deyatel'nosti [Resources of efficiency in everyday work]. *Vestnik Moskovskogo universiteta MVD Rossii*. 2014; 12: 309–311 (in Russian).
16. *Monitor nosimyy sutochnogo nablyudeniya avtomaticheskogo izmereniya arterial'nogo davleniya i chastoty pul'sa MnSDP. Rukovodstvo po ekspluatatsii VR.005.000 RE* [Wearable monitor of daily monitoring of blood pressure and heart rate automatic measurement. User's manual]. Nizhniy Novgorod: OOO "Petr Telegin"; 2002. 60 (in Russian).
17. *Rukovodstvo po ekspluatatsii "Pul'soksimetr ELOKS-01"* [Pulse oximeter ELOX-01. User's manual]. Samara: ZAO Inzhenerno-meditsinskiy tsentr "Novye Pribory"; 2014. 20 (in Russian).
18. Byuyul' A., Tsefel' P. *SPSS: iskusstvo obrabotki informatsii. Analiz statisticheskikh dannykh i vosstanovlenie skrytykh zakonornostey* [SPSS: art of information processing. Analysis of statistical data and the reconstruction of hidden patterns]. Moscow: DiaSoft; 2005. 608 (in Russian).

УДК 612.118.221.2

DOI 10.23648/UMBJ.2017.27.7087

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИГЕНОВ ГРУПП КРОВИ У МОКША И ЭРЗЯ РЕСПУБЛИКИ МОРДОВИЯ

Л.А. Гусаченко, О.Г. Литовченко

БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет»,
г. Сургут, Россия

e-mail: LA264648@mail.ru

Составление геногеографической карты Российской Федерации необходимо для научно обоснованного безопасного гемотрансфузионного обеспечения населения. Установление частоты распределения трансфузионно опасных антигенов эритроцитов в различных географических зонах РФ, а также среди представителей разных национальностей и этнических групп послужит основой для решения вопросов этнографии, этногенеза, социологии и других областей науки и культуры. Цель исследования – изучение особенностей распределения антигенов групп крови эритроцитарных систем ABO, Rhesus, антигенов Kell, C^w, M, N среди коренного населения Республики Мордовия – субэтносов мокша и эрзя.

Материалы и методы. Исследование проводилось в Краснослободском, Торбеевском, Ковылкинском, Инсарском (территория проживания мокшан), Большеигнатовском, Ардатовском, Дубенском (территория проживания эрзян), Теньгушевском (в этом районе проживает обособленная группа эрзян с шокишинским диалектом эрзянского языка) районах Республики Мордовия.

Обследован 681 чел.: 294 чел. национальности мокша и 387 чел. – эрзя. Исследовалась распространенность и частота встречаемости антигенов групп крови систем ABO, Rhesus, антигенов Kell, C^w, M и N.

Типирование антигенов эритроцитов проводилось реакцией гемагглютинации с использованием моноклональных антител (целиклонов).

Результаты. Среди мокшан наиболее распространенной группой крови является O(I) (34,01 %), на втором месте – A(II) (32,99 %), в то время как у эрзян – A(II) (36,69 %), а затем O(I) (31,26 %). Лица с положительным резус-фактором среди мокшан составляют 84,69 %, среди эрзян – 83,97 %, с отрицательным резус-фактором – 15,3, и 16,18 % соответственно.

Встречаемость антигенов Kell у мокшан составляет 7,14 % (все положительные образцы представлены фенотипом Kk), у эрзян – 7,4 % (среди них 28 образцов с фенотипом Kk (7,2 %) и 1 образец – KK (0,25 %)).

Встречаемость антигена C^w у мокшан – 1,7 %, у эрзян – значительно больше – 5,68 %. Отмечены существенные различия в распространенности антигенов M и N среди исследуемых групп населения республики.

Ключевые слова: мокша, эрзя, антигены эритроцитов, распределение групп крови, группы крови ABO, антиген Келл, антиген C^w.

Введение. Исследование генетических характеристик малых народностей, населяющих различные территории России, достаточно актуально. В отдельных случаях именно реакции и признаки, определяемые генотипом, обеспечивают особые преимущества целым популяциям, и коренное население можно рассматривать как адаптивный оптимум, наиболее адекватный среде его обитания. В популяциях, которые находились в определенных территориально ограниченных условиях, факторы отбора полезных признаков имеют более

отчетливый характер. В настоящее время характер распределения эритроцитарных антигенов изучен у населения многих регионов страны [1, 2]. Однако актуальность подобных исследований остается, и составление геногеографической карты не завершено.

Мокша и эрзя – финно-угорские народы, проживающие в самом центре Восточно-Европейской равнины, в междуречье Оки и Суры, в основном на территории Республики Мордовия. В республике насчитывается 22 района, 7 городов, 14 поселков городского

типа и 1250 сельских населенных пунктов. В настоящее время численность мокшан и эрзян составляет 517,5 тыс. чел. [3].

В Мордовии мокшане населяют в основном западные и центральные районы, а эрзяне – восточные, за исключением западной группы эрзян, так называемых шокшан, которые проживают в Теньгушевском районе. Большая часть эрзян живет в Нижегородской, Пензенской, Ульяновской, Самарской, Оренбургской областях, Чувашии, Татарстане, Башкортостане. Мокшан за пределами Республики Мордовия меньше, а если проживают, то в тех же областях, что и эрзяне, а иногда в тех же селах [4]. На территории Республики Мордовия есть районы, где мокшан и эрзян почти нет (Лямбирский, Ромодановский районы).

Мокша и эрзя имеют свои собственные литературные языки – мокшанский и эрзянский. Хотя эти языки относительно близки, для общения между собой народы используют русский язык. Следует отметить, что у мокша и эрзя существует большое количество диалектов и говоров со своими лексическими, грамматическими и фонетическими особенностями.

Кроме того, мокша и эрзя относятся к различным группам финноязычных народов, включенных в большую европеоидную расу. Так, эрзя включены в беломоро-балтийский вариант, который представлен, кроме эрзя, большинством прибалтийских финнов и частью коми-зырян. Мокша относятся к уральской расе, которая дифференцируется на различные варианты: уральский (максимально выражен у манси), лапаноидный (саамы), сублапаноидный, волго-камский, подразделяемый на сублапаноидный (коми-пермяки, удмурты, марийцы) и субуральский (мокша) [5, 6].

Особенности этногенеза народов мокша и эрзя (расселение на обширной территории, взаимосвязи с другими народами) обусловили геногеографическую особенность настоящего исследования. Популяционные исследования, проводившиеся в Республике Мордовия, касались в основном характеристики распределения групп крови системы АВО и резус-принадлежности. Частота встречаемости других эритроцитарных антигенов у населения Мордовии остается неизученной.

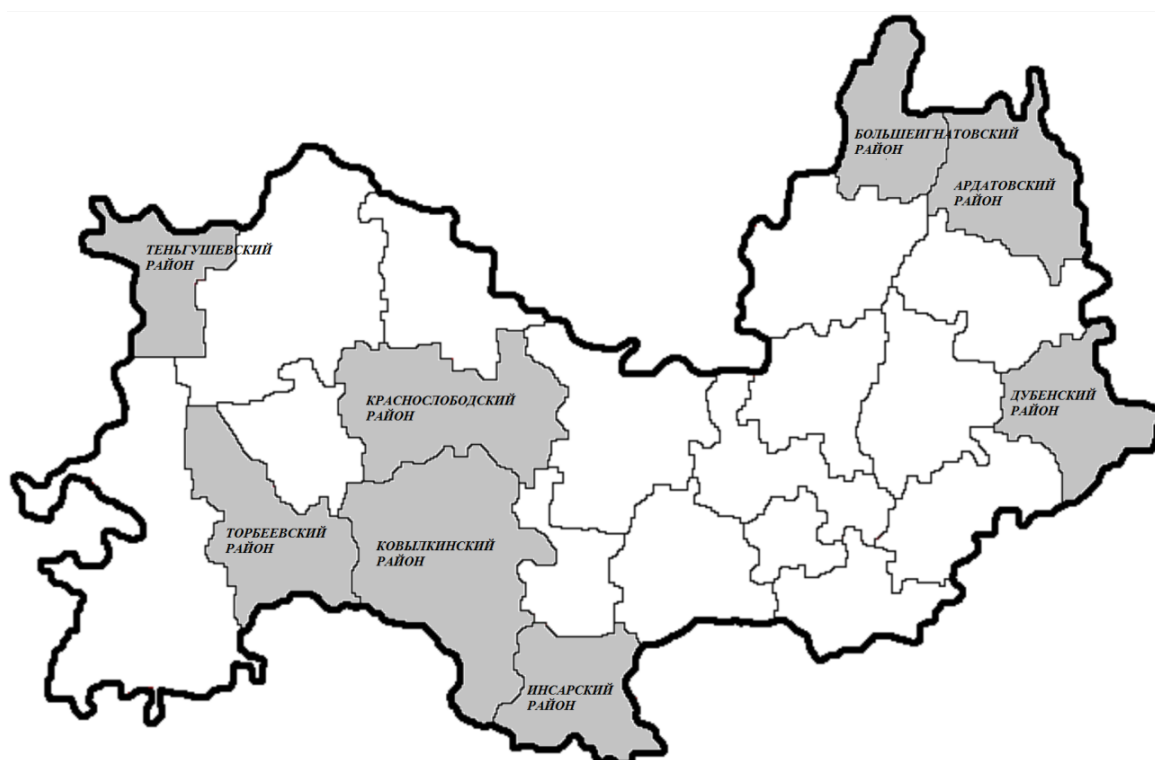


Рис. 1. Территории Республики Мордовия, где проводилось исследование

Цель исследования. Изучение особенностей распределения антигенов групп крови эритроцитарных систем ABO, Rhesus, антигенов Kell, C^w, M, N среди мокша и эрзя и их сравнение.

Материалы и методы. Обследование проводилось в Краснослободском, Торбеевском, Ковылкинском, Инсарском (территории проживания мокшан), Большеигнатовском, Ардатовском, Дубенском (территории проживания эрзян), Теньгушевском (в этом районе проживает обособленная группа эрзян с шокшинским диалектом эрзянского языка) районах Республики Мордовия. Учитывая исторически сложившиеся регионы проживания этих народов, выбирались те исконные полуизолированные районы мокшан и эрзян,

где смешанные браки как между ними, так и с представителями других национальностей минимальны (рис. 1).

Обследован 681 чел.: 294 представителя субэтноса мокша, 387 – эрзя.

Исследовалась распространенность и частота встречаемости антигенов групп крови систем ABO, Rhesus, антигенов Келл, C^w, M и N.

Типирование антигенов эритроцитов проводилось реакцией гемагглютинации с использованием моноклональных антител – цоликлонов (ООО «Гематолог», Россия) [7].

Для сравнения дисперсий двух вариационных рядов применялся критерий Фишера. За критический уровень значимости принималось значение $p < 0,05$ [8].

Таблица 1

Распределение групповых антигенов у эрзян и мокшан, проживающих в разных районах Республики Мордовия

Антигены	Мокша, n=294		Эрзя, n=387		Ф _{эмп}
	чел.	%	чел.	%	
O(I)	100	34,01	121	31,26	1,552
A(II)	97	32,99	142	36,69	0,679
B(III)	74	25,17	92	23,77	1,283
AB(IV)	23	7,82	32	8,26	0,453
D+	249	84,69	325	83,97	2,116
D-	45	15,30	62	16,18	0,640
C	190	64,62	253	65,37	1,669
E	112	38,09	135	34,88	1,634
c	237	80,61	312	80,62	1,935
e	284	96,59	375	96,89	2,231
C^w	5	1,70	22	5,68	1,436
K-	273	92,85	359	92,76	2,181
Kk	21	7,14	28	7,23	0,501
KK	0	0	1	0,25	0,657
M	232	78,91	343	88,63	1,180
N	203	69,04*	207	53,48*	2,667
MM	91	30,95	180	46,51	0,616
MN	141	47,95	163	42,11	2,052
NN	62	21,08*	44	11,36*	2,615

Примечание. * – статистически значимые различия между показателями встречаемости антигенов у мокшан и эрзян (Ф_{эмп}), $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение. Среди мокшан наиболее распространенной является группа крови O(I) (34,01 %), на втором месте – A(II) (32,99 %), в то время как у эрзян наиболее часто встречается группа крови A(II) (36,69 %) и затем O(I) (31,26 %). В распределении групп крови B(III) (у мокшан – 25,17 %, у эрзян – 23,77 %) и AB(IV) (7,82 и 8,26 % соответственно) значимых различий не выявлено (табл. 1).

Таким образом, установлен следующий порядок распределения групп крови системы ABO:

среди мокшан – O(I)>A(II)>B(III)>AB(IV);

среди эрзян – A(II)>O(I)>B(III)>AB(IV).

Лица с положительным резус-фактором (D-положительные лица) у мокша составляют 84,69 %, у эрзя – 83,97 %, с отрицательным резус-фактором – соответственно 15,3 и 16,18 %. Антигены C, c, e системы Rhesus у данных субэтносов представлены практически равномерно, различие в 4 % наблюдается в антигене E (у мокшан – 38,09 %, у эрзян – 34,88 %).

Анализ встречаемости антигена Kell показал, что среди мокша этот показатель составляет 7,14 % (все положительные образцы представлены фенотипом Kk), у эрзя – 7,4 % (7,2 % образцов с фенотипом Kk и 0,25 % – KK).

Встречаемость антигена C^w у мокша составляет 1,7 %, у эрзя – значительно больше – 5,68 %.

Отмечены существенные различия в распространении антигенов MN среди исследуемых групп населения. Показано, что у мокша гомозиготные фенотипы по антигену M составляют 30,95 %, что на 15,56 % меньше, чем у эрзя (46,51 %); гомозиготные фенотипы по антигену N у мокша – 21,08 %, что почти в два раза больше, чем у эрзя (11,36 %); фенотип MN у мокша – 47,95 %, у эрзя – 42,11 %.

Выводы:

1. Распределение групп крови у мокша выглядит следующим образом (по убыванию): O(I) (34,01 %), A(II) (32,99 %), B(III) (25,17 %) и AB(IV) (7,82 %); у эрзя – A(II) (36,69 %), O(I) (31,26 %), B(III) (23,77 %) и AB(IV) (8,26 %).

2. Встречаемость антигена C^w у мокша составляет 1,7 %, у эрзя – значительно больше – 5,68 %.

3. Распространенность гомозиготных фенотипов по антигену M (MM) у мокша составляет 30,95 %, у эрзя – 46,51 %; гомозиготных фенотипов по антигену N (NN) у мокша – 21,08 %, что в два раза больше, чем у эрзя (11,36 %).

Литература

1. Донсков С.И. Составление геногеографической карты России – новый этап развития гемотрансфузиологии. Обращение к иммуносерологам службы крови России. Вестник службы крови России. 2014; 1: 10–16.
2. Донсков С.И., Уртаев Б.М., Дубинкин И.В. Новая тактика гемотрансфузионной терапии – от совместимости к идентичности: руководство для специалистов производственной и клинической трансфузиологии. М.: БИНОМ; 2015. 270.
3. Крутов Н.С., Голубчик Е.М., Маркова С.С. Всё о Мордовии: энциклопедический справочник. Саранск: Мордовское книжное изд-во; 2005. 840.
4. Белых С.К. История народов Волго-Уральского региона: учебное пособие по курсу «Этническая история Волго-Уральского региона». Ижевск; 2006. 129.
5. Аксянова Г.А., Аксянов Е.А. Сравнительная статистическая оценка антропологического разнообразия финно-угров. Антропология современных финно-угорских народов. М.; 2000: 165–266.
6. Напольских В.В. Введение в историческую уралистику. Ижевск; 1997. 268.
7. Минеева Н.В. Группы крови человека. Основы иммуногематологии. СПб.; 2004. 188.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера; 2006. 312.

DISTRIBUTION OF BLOOD-GROUP ANTIGENS IN MOKSHA AND ERZYA (REPUBLIC OF MORDOVIA)

L.A. Gusachenko, O.G. Litovchenko

Surgut State University, Surgut, Russia

e-mail: LA264648@mail.ru

A genogeographical map of the Russian Federation is necessary for scientifically based safe provision of phenotype-matched blood. Assessment of frequency distribution of transfusion-dangerous red blood cell antigens in different geographical regions of the Russian Federation, as well as among representatives of different nationalities and ethnic groups will become a basis for problem-solving in ethnography, ethnogeny, sociology and other fields of science and culture.

The aim of the study was to analyze the distribution of blood-group antigens in the erythrocyte phenotype in ABO and Rh blood groups, as well as Kell, Cw, M, and N antigens in the indigenous population of the Republic of Mordovia (ethnic groups the Erzya and Moksha).

Materials and Methods. The survey was conducted in Krasnoslobodsky, Torbeevsky, Kovylkinsky, Insara (Mokshan territory), Bolsheignatovsky, Ardatov, Dubensky (Erzyan territory), and Tengushevsky (this is the region with an ethnic subgroup Erzya, who speak Shokshin dialect of the Erzyan language) regions of the Republic of Mordovia.

The authors examined 681 people, including 294 Moksha and 387 Erzya. Prevalence and frequency rate of blood-group antigens of ABO, Rh, as well as Kell, Cw, M and N antigens were studied.

Typing for erythrocyte antigens was carried out by a hemagglutination reaction with monoclonal antibodies.

Results. The most common blood groups for the Moksha and Erzya are O(I) (34.01 %), followed by A(II) (32.99 %) and A(II) (36.69 %), followed by O(I) (31.26 %) correspondingly. Rh+ factor among the Moksha occurs in 84.69 %, and among the Erzya in 83.97 %; Rh- occurs in 15.3 % and in 16.18 % respectively.

The incidence of Kell antigens in the Moksha is 7.14 % (all positive samples are represented by Kk phenotype); in the Erzya the incidence is 7.4 % (among them 28 samples are with Kk phenotype (7.2 %) and 1 sample KK phenotype (0.25 %)).

The incidence of Cw antigen in the Moksha is 1.7 %; in the Erzya it is significantly higher, namely 5.68 %. Significant differences in the prevalence of M and N antigens among the examined ethnic groups were noted.

Keywords: Moksha, Erzya, erythrocyte antigens, distribution of blood groups, ABO blood groups, Kell antigen, Cw antigen.

References

1. Donskov S.I. Sostavlenie genogeograficheskoy karty Rossii – novyy etap razvitiya gemotransfuziologii. Obrashchenie k immunoserologam sluzhby krovi Rossii [Genogeographical map of Russia as a new stage in the development of blood transfusion. Appeal to immunoserologists of blood service in the Russian Federation]. *Vestnik sluzhby krovi Rossii*. 2014; 1: 10–16 (in Russian).
2. Donskov S.I., Urtaev B.M., Dubinkin I.V. Novaya taktika gemotransfuzionnoy terapii – ot sovместимости k identichnosti: rukovodstvo dlya spetsialistov proizvodstvennoy i klinicheskoy transfuziologii [Innovation in blood transfusion therapy – from blood compatibility to identity: a guide for specialists in industrial and clinical transfusiology]. Moscow: BINOM; 2015. 270 (in Russian).
3. Krutov N.S., Golubchik E.M., Markova S.S. Vse o Mordovii: entsiklopedicheskiy spravochnik [Mordovia: reference book]. Saransk: Mordovskoe knizhnoe izd-vo; 2005. 840 (in Russian).
4. Belykh S.K. Istoriya narodov Volgo-Ural'skogo regiona: uchebnoe posobie po kursu "Etnicheskaya istoriya Volgo-Ural'skogo regiona" [History of the peoples living in the Volga-Ural region: a textbook on "Ethnic history of the Volga-Ural region"]. Izhevsk; 2006. 129 (in Russian).
5. Aksyanova G.A., Aksyanov E.A. Sravnitel'naya statisticheskaya otsenka antropologicheskogo raznoobraziya finno-ugrov. Antropologiya sovremennykh finno-ugorskikh narodov [Comparative statistical assessment of the Finno-Ugric anthropological diversity. Anthropology of modern Finno-Ugric peoples]. Moscow; 2000: 165–266 (in Russian).

6. Napol'skikh V.V. *Vvedenie v istoricheskuyu uralistiku* [Introduction to historical Uralistics]. Izhevsk; 1997. 268 (in Russian).
7. Mineeva N.V. *Gruppy krovi cheloveka. Osnovy immunogematologii* [Blood groups. Fundamentals of immunology]. St. Petersburg; 2004. 188 (in Russian).
8. Rebrova O.Yu. *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Application of STATISTICA]. Moscow: Mediasfera; 2006. 312 (in Russian).

УДК 612:[159.9:614.8]
DOI 10.23648/UMBJ.2017.27.7088

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ОСОБЕННОСТЕЙ СИНДРОМА ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ У ПОЖАРНЫХ-СПАСАТЕЛЕЙ

Н.Ю. Власенко¹, И.И. Макарова², Н.А. Беличенко²

¹ФГБОУ ВО «Тверской государственный технический университет»
Министерства образования и науки Российской Федерации, г. Тверь, Россия;

²ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тверь, Россия

e-mail: natalya_vlasenko@mail.ru

Цель. Исследовать параметры вариабельности сердечного ритма и особенности формирования синдрома эмоционального выгорания у пожарных-спасателей Федеральной противопожарной службы МЧС России с учетом профессионального стажа службы.

Материалы и методы. У 240 пожарных-спасателей (25–47 лет) Федеральной противопожарной службы МЧС по Тверской области оценивали показатели вариабельности сердечного ритма и параметры синдрома эмоционального выгорания. Исследование сердечного ритма проводили с помощью диагностического комплекса «Кредо» (фирма «ДНК и К», г. Тверь, Россия). Для оценки эмоционального выгорания использовали опросник В.В. Бойко «Методика диагностики уровня эмоционального выгорания».

Результаты. Оценка сердечного ритма свидетельствует о том, что на этапе овладения специальностью (1–6 лет) происходит сложный процесс адаптации, перестройки функциональных возможностей и образования физиологических системных паттернов в экстремальных условиях труда, постепенная стабилизация механизмов регуляции. На этапе сформировавшегося профессионализма (7–15 лет) наблюдается оптимизация ресурсов организма. Служба более 15 лет (последний этап трудового цикла пожарных) влечет за собой нарастающие явления дисбаланса и дисадаптации. При исследовании эмоционального выгорания у большинства пожарных-спасателей диагностировано преобладание симптомов второй из трех фаз – резистенции со значениями на допороговом уровне. Признаки первой фазы (напряжение) и третьей (истощение) практически не выявлены. Вероятно, фаза устойчивости с формированием определенной модели поведения с редуцированным эмоциональным профилем позволяет сохранить психофизиологические ресурсы в условиях экстремальной среды и избежать развития истощения.

Заключение. Обнаруженные взаимосвязи между параметрами сердечного ритма и эмоционального выгорания свидетельствуют о возможности влияния эмоциональных редуций на рост напряжения адаптационных систем, ригидности ритма и регуляции его эрготропным контуром управления, состоящим из надсегментарных центральных структур.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, синдром эмоционального выгорания, профессиональный стаж, пожарные-спасатели.

Введение. Одна из характерных примет настоящего времени – необходимость выполнять профессиональные обязанности в экстремальных условиях, в состоянии повышенной физической и психической напряженности. Работа в условиях стресса представляет собой серьезное испытание для здоровья специалиста, является критической проверкой степени его профессиональной надежности [1].

Сотрудникам ряда ведомств, в т.ч. МЧС России, приходится испытывать влияние чрезвычайных физических и психических нагрузок. Всемирная организация здравоохранения относит профессии пожарного и спасателя к числу десяти сложнейших [2]. Общая гигиеническая оценка их условий труда по степени вредности и опасности, тяжести и напряженности трудового процесса соответствует четвертому (опасному) классу

(Р2.2.2006–05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда»). Результаты медико-психологических обследований пожарных и спасателей показывают, что для них характерен повышенный уровень заболеваемости болезнями так называемой стрессовой этиологии, в частности сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, невротическими расстройствами и др. [3, 4].

Психическая сфера может подвергаться ряду изменений, самыми распространенными из которых являются эмоциональные редукции в ходе развивающегося синдрома эмоционального выгорания (СЭВ) [5–8]. В.В. Бойко под СЭВ понимает выработанный личностью механизм психологической защиты в форме полного или частичного исключения эмоций в ответ на избранные психотравмирующие воздействия [9]. Этот функциональный стереотип позволяет человеку дозировать и экономно расходовать ресурсы организма. ВОЗ определяет синдром эмоционального выгорания как физическое, эмоциональное или мотивационное истощение, характеризующееся нарушением продуктивности в работе, усталостью, бессонницей, повышенной подверженностью соматическим заболеваниям [10, 11].

В таких условиях особую актуальность приобретает задача интегральной оценки физического и психического состояния пожарных-спасателей с учетом взаимного психосоматического воздействия. Большое значение при этом имеет учет профессионального стажа как фактора риска развития дизадаптационных процессов.

Цель исследования. Изучение параметров variability сердечного ритма и особенностей формирования синдрома эмоционального выгорания у пожарных-спасателей Федеральной противопожарной службы (ФПС) МЧС России с учетом профессионального стажа службы.

Материалы и методы. Научное исследование выполнено в пожарных частях № 2–4 ФПС МЧС по Тверской области. В исследовании приняли участие 240 пожарных-спасателей мужского пола в возрасте от 25 до

47 лет со стажем службы от 1 до 25 лет. Все обследуемые были распределены по трем группам в зависимости от стажа службы. Первую группу составили 82 пожарных в возрасте 24–33 лет со стажем от 1 до 6 лет. В первые 6 лет службы осуществляется поэтапное (через каждые 2 года) присвоение пожарным классов: третьего, второго и первого (приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 3.12.2013 № 707н «Об утверждении Единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих»). В этот период происходит адаптация и овладение профессией. Во 2-ю группу вошли 70 пожарных-спасателей в возрасте 31–45 лет со стажем службы 7–15 лет. Это этап сформировавшегося профессионализма, который характеризуется максимальной эффективностью, устойчивостью и надежностью в работе. Во 2-й группе 23 сотрудника МЧС имели присвоенный наивысший класс наставника. Третью группу составили 88 пожарных в возрасте 37–45 лет со стажем службы 16–25 лет. Для специалистов экстремального профиля это период возможного профессионального выгорания и деструкций, когда могут проявляться дизадаптивные процессы, связанные с истощением ресурсов организма и возрастными изменениями [12, 13]. Режим службы испытуемых составлял цикл из одних рабочих и трех суток отдыха. Обследование проводилось в начале рабочей смены с 8.30 до 11.00 часов утра.

Для исследования variability сердечного ритма (BCR) использовался диагностический комплекс «Кредо» (фирма «ДНК и К», г. Тверь, Россия). Запись 500 кардиоциклов осуществлялась в I стандартном отведении в положении лежа. Во время исследования оценивались следующие показатели: мода (M_o , с); амплитуда моды (AM_o , %); показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР, усл. ед.); индекс напряжения регуляторных систем (ИН, отн. ед.) (по Р.М. Баевскому); стандартное отклонение величин нормальных кардиоинтервалов ($SDNN$, мс); квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов ($RMSSD$, мс). Параметры спек-

трального анализа ритма: высокочастотные (HF), низкочастотные (LF), очень низкочастотные (VLF) волны – измерялись в абсолютных величинах (мс²). Сумма трех компонентов выражалась в общем спектре волн (TF, мс²). Отношение LF/HF трактовалось как вагосимпатический индекс (ВСИ) и выражалось в отн. ед. [14].

Для оценки СЭВ использовался опросник В.В. Бойко «Методика диагностики уровня эмоционального выгорания» [15]. Стимульный материал теста состоит из 84 утверждений, к которым испытуемый должен выразить свое отношение в виде однозначных ответов «да» или «нет». Методика позволяет выделить три фазы развития синдрома: напряжение, резистенция, истощение. Для каждой из них определены ведущие симптомы «выгорания» (субшкалы), разработана методика количественного определения степени их выраженности. Показатель выраженности каждого симптома колеблется в пределах от 0 до 30 баллов: 9 и менее баллов – несложившийся симптом; 10–15 баллов – складывающийся симптом; 16 и более – сложившийся. Симптомы с показателями 20 и более

баллов относятся к доминирующим в фазе или во всем синдроме «эмоционального сгорания». Результат по фазам подсчитывается как сумма баллов по четырём субшкалам (от 0 до 120). Ведущая фаза определяется по наибольшему количеству баллов.

При математической обработке данных с помощью программы Statistica 6 использовался дескриптивный анализ. Средние выборочные значения количественных признаков представлялись в виде $M \pm m$, где M – среднее выборочное, m – стандартная ошибка среднего. Для оценки значимых различий применялся сравнительный анализ с использованием критериев Краскела–Уоллиса (для трех групп) и Стьюдента (для двух групп). Для проверки показателей на нормальность распределения использовался критерий Шапиро–Уилка. Взаимосвязи определялись с помощью корреляционного анализа по критерию Пирсона. За критический уровень значимости различий принималось значение $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Сравнительный анализ ВСР выявил особенности ряда показателей в трех группах пожарных-спасателей (табл. 1).

Таблица 1

Средние значения показателей ВСР ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа, n=82, стаж 1–6 лет	2-я группа, n=70, стаж 7–15 лет	3-я группа, n=88, стаж 16–20 лет	Нормативные значения
Мо, с	0,85±0,02	0,81±0,02	0,88±0,01 [^]	0,70–0,90
АМо, %	38,4±2,4	52,6±1,9*	36,4±3,1 [^]	30–50
ПАПР, усл. ед.	47,0±3,6	68,2±4,4*	50,0±4,1 [^]	35–70
ИН, усл. ед.	59,4±5,4	89,3±7,1*	50,5±4,1 ^{^•}	80–140
SDNN, мс	90,2±7,3	76,6±7,4	99,9±8,3	62–120
RMSSD, мс	62,8±6,0	65,4±6,9	80,7±7,8	16–50
HF, мс ²	930,2±35,1	783,2±46,7*	633,7±68,1 ^{^•}	772–1178
LF, мс ²	881,4±53,1	759,2±32,1	1074,2±45,7 [^]	754–1586
VLF, мс ²	399,3±35,1	271,2±45,1	306,2±37,9	355–1175
TF, мс ²	1909,2±173,1	2568,1±165,8	2162,3±193,1	2448–4484
LF/HF, отн. ед.	1,2±0,3	1,8±0,4	2,0±0,3	1,5±0,2

Примечание. * – значимые различия средних 1-й и 2-й групп, [^] – значимые различия средних 2-й и 3-й групп, [•] – значимые различия средних 1-й и 3-й групп при $p < 0,05$.

Первым оценивался показатель M_o – значение наиболее часто встречающегося R-R-интервала, указывающее на доминирующий уровень функционирования синусового узла. Средние значения M_o во всех трех группах находились в пределах нормы, однако минимальное – во 2-й, а максимальное – в 3-й группе ($p < 0,05$), что свидетельствовало о более выраженном симпатотоническом влиянии на сердечный ритм у пожарных 2-й группы. Такая же ситуация была обнаружена и по параметру A_{Mo} – отношению количества R-R-интервалов со значениями, равными M_o , к общему количеству R-R-интервалов. Данный показатель отражает степень ригидности ритма. Во 2-й группе среднее значение превышало норму и значительно отличалось от показателей 1-й и 3-й групп, что свидетельствовало о более выраженной симпатотонии ($p < 0,05$). Особыми показателями ВСР по Баевскому являются ПАПР и ИН [9]. Первый рассчитывается как A_{Mo}/M_o и отражает соответствие между активностью симпатического отдела ВНС и ведущим уровнем синусового узла. Во всех группах он находился в пределах нормы, при этом во 2-й группе был значительно выше, чем в 1-й и 3-й. ИН отражает степень централизации управления сердечным ритмом и рассчитывается как $A_{Mo}/(2dRR \times M_o)$. Средние значения ИН в 1-й и 3-й группах были значительно ниже среднего показателя 2-й группы и нормативных параметров ($p < 0,05$).

SDNN и RMSSD показывают отклонения кардиоинтервалов от среднего значения ряда и отражают степень их вариабельности. Параметры трех групп значимо не отличались между собой, при этом показатели RMSSD оказались выше нормативных значений, что свидетельствует о вагусных влияниях на сердечный ритм.

Результаты статистического анализа ВСР показали, что большинство параметров находились в пределах нормы, за исключением низких значений ИН в 1-й и 3-й группах и высоких RMSSD во всех трех группах. Такая картина характеризует выраженное парасимпатическое влияние на синусный ритм у по-

жарных на начальном и финальном этапах профессионального развития.

Спектральный анализ ВСР обнаружил парадоксально низкие значения мощности общего спектра (TF) и всех его составляющих (HF, LF, VLF) в 1-й и 3-й группах, что нетипично для низких значений ИН. Полученные результаты характерны для высоких показателей ИН и характеризуют переход управления организма от автономного к центральному контролю. Отношение LF/HF в такой ситуации должно быть выше нормы (2 отн. ед.), что отражало бы централизацию сердечного ритма. Однако индекс ВСИ в 1-й группе оказался ниже нормы – $1,2 \pm 0,3$ отн. ед. По всей видимости, гетерогенность и разновекторность результатов ВСР в этой группе являются отражением сложного характера адаптации и образования физиологических системных паттернов в экстремальных условиях труда на первом этапе профессионального становления и развития. Во 2-й группе обследуемых все значения параметров соответствовали нормативным и были сбалансированными и закономерными. В 3-й группе распределение разночастотных волн и TF оказалось в пределах нормы, однако значимое уменьшение мощности быстрых и повышение медленных волн, как и ВСИ, по сравнению со 2-й группой свидетельствовало о снижении адаптационных ресурсов.

Следующим этапом работы было исследование особенностей формирования синдрома эмоционального выгорания в каждой группе пожарных-испытателей (табл. 2).

В первой фазе – фазе напряжения – ни в одной из групп показатели не превышали порога начала формирования. При этом более высокие значения отмечались в 1-й и 3-й группах. По выявленным различиям можно судить о том, что пожарные-спасатели 1-й и 3-й групп на фоне 2-й испытывают более выраженное напряжение. По-видимому, это объясняется состоянием профессиональной адаптации и освоения навыков и компетенций работы в 1-й группе и нарастанием деструктивных изменений личности при стаже службы 15 лет и более.

Таблица 2

**Средние значения показателей симптомов и фаз
по методике диагностики уровня эмоционального выгорания ($M \pm m$)**

Показатель, баллы	1-я группа, n=82, стаж 1–6 лет	2-я группа, n=70, стаж 7–15 лет	3-я группа, n=88, стаж 16–20 лет
I. Фаза напряжения Симптомы:			
1) переживание психотравмирующих обстоятельств	7,1±0,6	3,4±0,1*	12,8±0,8^•
2) неудовлетворенность собой	3,3±0,3	1,6±0,1	4,9±0,3^•
3) «загнанность в клетку»	1,3±0,1	1,2±0,1	2,6±0,2^•
4) тревога и депрессия	1,5±0,1	0,5±0,1*	3,7±0,3^•
II. Фаза резистенции Симптомы:			
1) неадекватное эмоциональное избирательное реагирование	22,3±1,7	23,6±1,8	29,7±1,8^•
2) эмоционально-нравственная дезориентация	7,1±0,6	9,4±0,9	11,4±0,9^•
3) расширение сферы экономии эмоций	6,3±0,5	8,2±0,8	4,7±0,4^
4) редукция профессиональных обязанностей	3,3±0,2	1,9±0,1*	8,5±0,8^•
III. Фаза истощения Симптомы:			
1) эмоциональный дефицит	4,2±0,3	5,7±0,4*	6,9±0,5
2) эмоциональная отстраненность	11,3±0,9	14,2±1,0	15,8±1,1
3) личностная отстраненность (деперсонализация)	4,7±0,4	5,6±0,6	6,2±0,7
4) психосоматические и психовегетативные нарушения	6,6±0,7	7,8±0,8	5,8±0,5
	0,4±0,1	0,2±0,1	1,4±0,1^•
	0±0	0,5±0,1*	4,2±0,1^•

Примечание. * – значимые различия средних 1-й и 2-й групп, ^ – значимые различия средних 2-й и 3-й групп, • – значимые различия средних 1-й и 3-й групп при $p < 0,05$.

В фазе резистенции показатели всех групп также не выходили за пределы пороговых значений (это уровень несформированной фазы) и находились на низком уровне. При этом они в два и более раза превосходили значения параметров фаз напряжения и истощения, что свидетельствовало о большей выраженности этой фазы по сравнению с остальными. Достоверно более высокие средние показатели в 3-й группе указывали на более выраженный характер формирования эмоциональной защиты в экстремальных условиях труда, которая складывается путем выбора неоптимальной модели – неадекватного эмоционального избирательного реагирования – в ущерб опти-

мальному – расширению сферы экономии эмоций. Положительным прогностическим признаком являлось отсутствие редукции профессиональных обязанностей.

В третьей фазе – фазе истощения – показатели всех групп также не выходили за пределы пороговых значений (это уровень несформированной фазы) и находились на низком уровне. Прогностически благоприятным признаком являлись наиболее низкие из всех среднegrupповые показатели по симптому психосоматических и психовегетативных нарушений.

Анализ взаимосвязей параметров ВСП с показателями СЭВ обнаружил ряд особенностей (табл. 3).

Таблица 3

Структура сильных и средних связей между ВСР и СЭВ (r , при $p < 0,05$)

Показатель ВСР	Фаза напряжения		Фаза истощения
	Неудовлетворенность собой	«Загнанность в клетку»	Эмоциональная отстраненность
АМо		0,541	
ИН		0,520	
SDNN		0,528	
RMSSD			0,502
LF			-0,590
TF		-0,602	
LF/HF	0,584		

На уровне всей выборки определены сильные и средние связи. Наибольшее их число обнаружено между симптомом «загнанность в клетку» фазы напряжения СЭВ и параметрами ВСР: АМо, ИН, SDNN, TF. Симптом «неудовлетворенность собой» коррелировал с индексом LF/HF, «эмоциональная отстраненность» фазы истощения – с RMSSD и LF.

Заключение. В динамике профессионального развития у обследованных сотрудников МЧС по результатам оценки ВСР на этапе овладения специальностью происходит сложный процесс адаптации, перестройки функциональных возможностей и образования физиологических системных паттернов в экстремальных условиях труда, постепенная стабилизация механизмов регуляции. На этапе сформировавшегося профессионализма наблюдается оптимизация ресурсов организма. Служба более 15 лет (последний этап трудового цикла пожарных) влечет за собой нарастающие явления дисбаланса и дизадаптации.

Исследование динамики эмоционального выгорания у пожарных-спасателей не выявило однозначного влияния стажа службы на

его формирование. У большинства пожарных-спасателей диагностировано преобладание симптомов второй фазы (резистенци) на допороговом уровне. Симптомов фаз напряжения и истощения оказалось ничтожно мало. Вероятно, у обследованных сотрудников МЧС фаза напряжения достаточно быстро сменяется фазой устойчивости с формированием определенной модели поведения с редуцированным эмоциональным профилем, которая позволяет сохранить психофизиологические ресурсы в условиях экстремальной среды и не перейти к последней стадии синдрома – истощению. Обнаруженные взаимосвязи между параметрами ВСР и СЭВ свидетельствуют о том, что деструктивные эмоциональные редукции могут способствовать росту напряжения адаптационных систем, ригидности ритма и влиянию на него эрготропного контура управления, состоящего из надсегментарных центральных структур.

Обнаруженные закономерности могут служить основанием для разработки программы диагностических, профилактических и реабилитационных мероприятий по оценке и оптимизации функционального состояния пожарных-спасателей.

Литература

1. Никифоров Г.С., ред. Психология здоровья: учебник для вузов. СПб.: Питер; 2006. 607.
2. Тудос А. Труд пожарных: кто и как его охраняет? Охрана труда и социальное страхование. 2010; 10: 10–15.

3. Бухтияров И.В., Рубцов М.Б., Чесалин П.В. Валидизация профессионального стресса у работников офисов. Экология человека. 2012; 2: 20–26.
4. Долгополова Е.В., Смирнов Б.А. Психология деятельности в экстремальных ситуациях. Харьков: Гуманитарный центр; 2007. 276.
5. Агапитова Е.С. Психологические ресурсы жизнестойкости и проблема предупреждения эмоционального выгорания у сотрудников МЧС. Социально-экономические явления и процессы. 2012; 7–8: 239–243.
6. Бадалян Ю.В. Эмоциональное выгорание сотрудников Министерства чрезвычайных ситуаций России. Теория и практика общественного развития. 2012; 4: 120–122.
7. Водопьянова Н.Е. Синдром выгорания: диагностика и профилактика. СПб.: Питер; 2009. 388.
8. Муштастая Н.П. Синдром эмоционального выгорания у сотрудников МЧС как показатель профессиональной дизадаптации. Российский психологический журнал. 2007; 4–2: 51–56.
9. Бойко В.В. Энергия эмоций в общении: взгляд на себя и других. М.: Наука; 1996. 154.
10. Рытенкова Ю.Н. Теоретический анализ синдрома эмоционального выгорания в отечественной и зарубежной литературе. Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2013; 3: 12–15.
11. Чутко Л.С. Синдром эмоционального выгорания. Клинические и психологические аспекты. М.: МЕДпресс-информ; 2014. 256.
12. Климов Е.А. Пути в профессионализм. М.: Московский психолого-социальный институт: Флинта; 2003. 320.
13. Власенко Н.Ю., Макарова И.И., Аксенова А.В. Исследование антропометрических особенностей и показателей вариабельности сердечного ритма у пожарных-спасателей. Вестник Тверского государственного университета. Сер. Биология и экология. 2016; 3: 7–17.
14. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). Вестник аритмологии. 2001; 24: 65–87.
15. Райгородский Д.Я., ред. Практическая психодиагностика: методики и тесты. Самара; 2009. 672.

HEART RATE VARIABILITY AND EMOTIONAL BURNOUT SYNDROME IN FIREFIGHTERS

N.Yu. Vlasenko¹, I.I. Makarova², N.A. Belichenko²

¹Tver State Technical University, Tver, Russia;

²Tver State Medical University, Tver, Russia

e-mail: natalya_vlasenko@mail.ru

The aim of the study is to examine the parameters of heart rate variability and the peculiarities of emotional burnout syndrome in firefighters of Russian State Fire Service, Ministry of Emergency Situations (Russia), considering professional experience in the field.

Materials and Methods. Heart rate variability and parameters of emotional burnout syndrome were evaluated in 240 firefighters (aged from 25 to 47), of the Tver branch of Russian State Fire Service, Ministry of Emergency Situations. Heart rate was studied with the help of the diagnostic complex "Credo" (Tver, Russia). V.V. Boyko questionnaire "Methods for identification emotional burnout level" was used to assess emotional burnout.

Results. Assessment of the heart rhythm indicates that while mastering the specialty (during the first 6 years) there is a complex adaptation process, changes in functional capabilities and formation of physiological patterns under extreme working conditions, and gradual stabilization of regulatory mechanisms. At the stage when professionalism has been formed (from 7 to 15 years) optimizing of organism resources is observed, but they gradually reduce by the end of the period. Growing imbalance and disadaptation is peculiar to the last stage of firefighters' work (more than 15 years). Studying emotional burnout we noticed that the majority of firefighters demonstrated the prevalence of the symptoms peculiar to the second phase, namely stability. Characteristics of the first phase (adaptation) and the third phase (exhaustion) are practically not revealed. Probably, the phase of stability, when certain models of behavior, e.g. reduced emotional profile, are formed allows to maintain psychophysiological resources under extreme conditions and to avoid exhaustion.

Conclusion. The revealed interrelations between the heart rate parameters and emotional burnout prove that the emotional reduction can probably influence the increase in tension of adaptation systems, and rhythm rigidity. We suppose, that the latter can regulate ergotropic control contour consisting of super-segmental central structures.

Keywords: heart rate variability, emotional burnout, professional experience, firefighters.

References

1. Nikiforov G.S. *Psikhologiya zdorov'ya: Uchebnik dlya vuzov* [Health Psychology: Textbook for Universities]. St. Petersburg: Piter; 2006 607 (in Russian).
2. Tudos A. Trud pozharnykh: kto i kak ego okhranyaet [Firefighter's work: Who protects it and how is it protected]? *Okhrana truda i sotsial'noe strakhovanie*. 2010; 10: 10–15 (in Russian).
3. Bukhtiyarov I.V., Rubtsov M.B., Chesalin P.V. Validizatsiya professional'nogo stressa u rabotnikov ofisov [Validation of professional stress in office workers]. *Ekologiya cheloveka*. 2012; 2: 20–26 (in Russian).
4. Dolgoplova E.V., Smirnov B.A. *Psikhologiya deyatel'nosti v ekstremal'nykh situatsiyakh* [Psychology of activity in extreme situations]. Khar'kov: Gumanitarnyy tsentr; 2007. 276 (in Russian).
5. Agapitova E.S. Psikhologicheskie resursy zhiznestoykosti i problema preduprezhdeniya emotsional'nogo vygoraniya u sotrudnikov MChS. [Psychological resources of hardiness and prevention of emotional burnout among first responders]. *Sotsial'no-ekonomicheskie yavleniya i protsessy*. 2012; 7–8: 239–243 (in Russian).
6. Badalyan Yu.V. Emotsional'noe vygoranie sotrudnikov Ministerstva chrezvychaynykh situatsiy Rossii [Emotional burnout in employees of the Ministry of Emergency Situations (Russia)]. *Teoriya i praktika obshchestvennogo razvitiya*. 2012; 4: 120–122 (in Russian).
7. Vodop'yanova N.E. *Sindrom vygoraniya: diagnostika i profilaktika* [Burnout syndrome: diagnosis and prevention]. St. Petersburg: Piter; 2009. 388 (in Russian).
8. Mushastaya N.P. Sindrom emotsional'nogo vygoraniya u sotrudnikov MChS kak pokazatel' professional'noy dizadaptatsii [Burnout syndrome in first responders as an indicator of occupational maladjustment]. *Rossiyskiy psikhologicheskiy zhurnal*. 2007; 4–2: 51–56 (in Russian).
9. Boyko V.V. *Energiya emotsiy v obshchenii: vzglyad na sebya i drugikh* [Emotional energy in communication: focus on yourself and others]. Moscow: Nauka; 1996. 154 (in Russian).
10. Rytenkova Yu.N. Teoreticheskiy analiz sindroma emotsional'nogo vygoraniya v otechestvennoy i zarubezhnoy literature [Theoretical analysis of the burnout syndrome in Russian and foreign literature]. *Aktual'nye problemy gumanitarnykh i estestvennykh nauk*. 2013; 3: 12–15 (in Russian).
11. Chutko L.S. *Sindrom emotsional'nogo vygoraniya. Klinicheskie i psikhologicheskie aspekty* [Burnout syndrome. Clinical and psychological aspects]. Moscow: MEDprecis-inform; 2014. 256 (in Russian).
12. Klimov E.A. *Puti v professionalism* [Ways to professionalism]. Moscow: Moskovskiy psikhologo-sotsial'nyy institut: Flinta; 2003. 320 (in Russian).
13. Vlasenko N.Yu., Makarova I.I., Aksenova A.V. Issledovanie antropometricheskikh osobennostey i pokazateley variabel'nosti serdechnogo ritma u pozharnykh-spasateley [Anthropometric characteristics and heart rate variability in firefighters]. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Biologiya i ekologiya*. 2016; 3: 7–17 (in Russian).
14. Baevskiy R.M., Ivanov G.G., Chireykin L.V. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichnykh elektrokardiograficheskikh sistem (metodicheskie rekomendatsii) [Analysis of heart rate variability with different electrocardiographic systems (guidelines)]. *Vestnik aritmologii*. 2001; 24: 65–87 (in Russian).
15. Raygorodskiy D.Ya., red. *Prakticheskaya psikhodiagnostika: metodiki i testy* [Practical psychodiagnostics: techniques and tests]. Samara; 2009. 672 (in Russian).

УДК 615.038

DOI 10.23648/UMBJ.2017.27.7089

НАКОПЛЕНИЕ ЦИНКА В СЕМЕННИКАХ КРЫС ПРИ МНОГОКРАТНОМ ЭНТЕРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ НАНОФОРМЫ ГИДРОКСИДА ЦИНКА

С.Л. Ларин, А.Р. Звягинцева, Е.Б. Артющкова, А.А. Хабаров, Е.В. Будко

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, г. Курск, Россия

e-mail: sergeilarin.kursk@gmail.com

Цель работы – изучить динамику накопления цинка в тканях семенников при энтеральном введении наноформы гидроксида цинка в сравнительном аспекте с растворенным сульфатом цинка. Материалы и методы. Эксперимент проведен на 108 крысах-самцах породы Wistar, которым в течение 168 ч по схеме 0 – 24 – 48 – 72 – 120 – 168 ч энтерально вводили наноформу гидроксида цинка (2–3 нм) и растворенный сульфат цинка в качестве препарата сравнения в дозировках 100 мг/кг (в пересчете на цинк). Через 4 ч после введения проводили измерение концентраций Zn^{2+} в семенниках и фракциях крови (эритроцитарной массе и плазме) методом пламенной атомно-абсорбционной спектроскопии с предварительной пробоподготовкой методом «мокрого» озоления в хлорной кислоте.

Результаты. Наноформу гидроксида цинка характеризует более интенсивная динамика накопления цинка в период от 4 до 72 ч, составившая количественно $6,55 \pm 0,77$ мкг/г в сравнении со значением $4,02 \pm 0,31$ мкг/г для препарата сравнения. К концу эксперимента статистически значимых различий в концентрациях Zn^{2+} между группами животных, получавших наноформу и растворимое соединение, не наблюдалось. Определено, что в группе, получавшей наночастицы гидроксида цинка, концентрация Zn^{2+} в эритроцитарной массе и тканях семенников не имеет статистически значимых различий.

Выводы. Анализ количественных данных накопления цинка позволяет характеризовать наноформу гидроксида цинка как перспективное соединение, обладающее лучшей способностью к накоплению в тканях семенников в сравнении с сульфатом цинка. Данная особенность может быть использована для дальнейшей разработки препарата направленного действия после изучения токсикологических характеристик.

Ключевые слова: наночастицы, гидроксид цинка, семенники, сульфат цинка, крысы.

Введение. Сперматогенез представляет собой комплексный процесс пролиферации и дифференциации половых клеток, результатом которого является образование сперматозоидов [1]. Важную роль играет барьер из плотно соединенных между собой клеток Сертоли, который создает специализированную микросреду для развития и поддержания жизнеспособности развивающихся сперматозоидов. Данная среда должна содержать в себе оптимальный состав питательных веществ и микронутриентов, обеспечивающих нормальное протекание процесса сперматогенеза [2, 3]. Немаловажной функцией клеток Сертоли является барьерная, благодаря которой обеспечивается защита от токсикантов и точная регуляция количеств поступающих микроэлементов и питательных веществ.

Немаловажную роль на каждом из этапов сперматогенеза играет цинк, выполняющий главным образом структурную функцию как кофактор ферментов. В литературе описаны нарушения сперматогенеза у лабораторных животных при употреблении цинкдефицитного корма [4].

Растет интерес к исследованию в экспериментах *in vivo* наноразмерных форм цинка, что обусловлено в первую очередь улучшенными характеристиками их накопления в органах и тканях [5–7]. Изучение накопления наноформ цинка в тканях семенников немаловажно и с точки зрения выявления токсичности наночастиц для репродуктивной системы.

Ранее нами была получена наноформа гидроксида цинка [8], которая обладает более интенсивной характеристикой накопления в эритроцитарной массе крови крыс и большей скоростью накопления в плазме крови по сравнению с растворимым сульфатом цинка [9].

Цель исследования. Изучение динамики накопления цинка в тканях семенников при энтеральном введении наноформы гидроксида цинка в сравнительном аспекте с сульфатом цинка.

Материалы и методы. Для проведения экспериментального исследования были использованы 108 крыс-самцов породы Wistar, отобранных по массе тела в диапазоне 150–180 г. Животные были разделены на 3 группы по 36 крыс: первая группа получала энтерально суспензию наноформы гидроксида цинка в дистиллированной воде (100 мг/кг), вторая группа – раствор сульфата цинка – соединение сравнения (100 мг/кг). Третью группу (контрольную) составили животные, которым внутривентрикулярно вводилась дистиллированная вода.

Введение изучаемых соединений производилось один раз в день по схеме: 0 – 24 – 48 – 72 – 120 – 168 ч. Спустя 4 ч после введения у наркотизированных хлоралгидратом животных осуществлялось взятие образцов крови и семенников.

Экспериментальная работа была выполнена на базе НИИ экологической медицины ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. Крысы перед началом исследования прошли двухнедельный карантин и содержались при контролируемых параметрах микроклимата (влажность 40–60 %, температура 21–24 °C), был также организован искусственный двенадцатичасовой день. Во время эксперимента животные получали стандартный экструдированный гранулированный полнорационный комбикорм для лабораторных животных ПК-120 (ГОСТ Р 51849-2001) и питьевую профильтрованную воду в количестве *adlibitum*. За 12 ч до введения исследуемых соединений крыс лишали корма, предоставляя свободный доступ к питьевой воде. На стадии планирования и реализации исследо-

вания руководствовались требованиями директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях, от 22 сентября 2010 г.

Синтез наноформы гидроксида цинка, использованной для исследования, проводился конденсационным методом в среде абсолютного этанола реакцией между ацетатом цинка и гидроксидом лития. Распределение частиц по размеру изучалось методом малоуглового рентгеновского рассеяния на энергодисперсионном рентгенофлуоресцентном спектрометре EDX-800HS (Shimadzu, Япония) [9]. Было определено, что наночастицы обладают размером 2–3 нм.

Для предварительной пробоподготовки тканей и биологических жидкостей использовался метод «мокрого» озоления в концентрированной хлорной кислоте (72 %) при 210 °C с доокислением перекисью водорода (36 %) [10]. Завершение минерализации определялось визуально по изменению цвета раствора до прозрачного.

Определение концентрации цинка в минерализатах производилось методом пламенной атомно-абсорбционной спектрометрии на спектрометре «СПЕКТР-5-4» (ОАО «Союзцветметавтоматика», Россия, номер в Государственном реестре средств измерений 13743-04). Перед началом работы оборудование калибровалось по 7 концентрационным точкам (концентрация Zn^{2+} от 0,001 до 3,000 мг/дм³). Растворы для калибровки готовились из государственных стандартных образцов цинка с концентрацией 1 г/дм³ (ООО «Центр стандартных образцов и высокочистых веществ», Россия).

Для характеристики полученных экспериментальных данных рассчитывалась средняя арифметическая (*M*), медиана (*Me*), стандартное квадратичное отклонение средней арифметической (*SD*), стандартная ошибка средней арифметической (*m*). Для определения статистической значимости различий средних величин между экспериментальными группами использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. По результатам количественного определения Zn^{2+} построены кривые, характеризующие процесс его накопления в тканях семенников (рис. 1).

В группе, получавшей наночастицы гидроксида цинка, наблюдался быстрый рост концентрации цинка в семенниках, которая к 168 ч достигла значения $10,24 \pm 0,21$ мкг/г.

Эти данные сопоставимы с полученными в группе, где вводился сульфат цинка: к концу эксперимента концентрация цинка в группе сравнения составила $10,34 \pm 0,14$ мкг/г. Следует отметить, что рост концентрации цинка в группе сравнения начался только с 72 ч, в то время как в основной группе – сразу после введения.

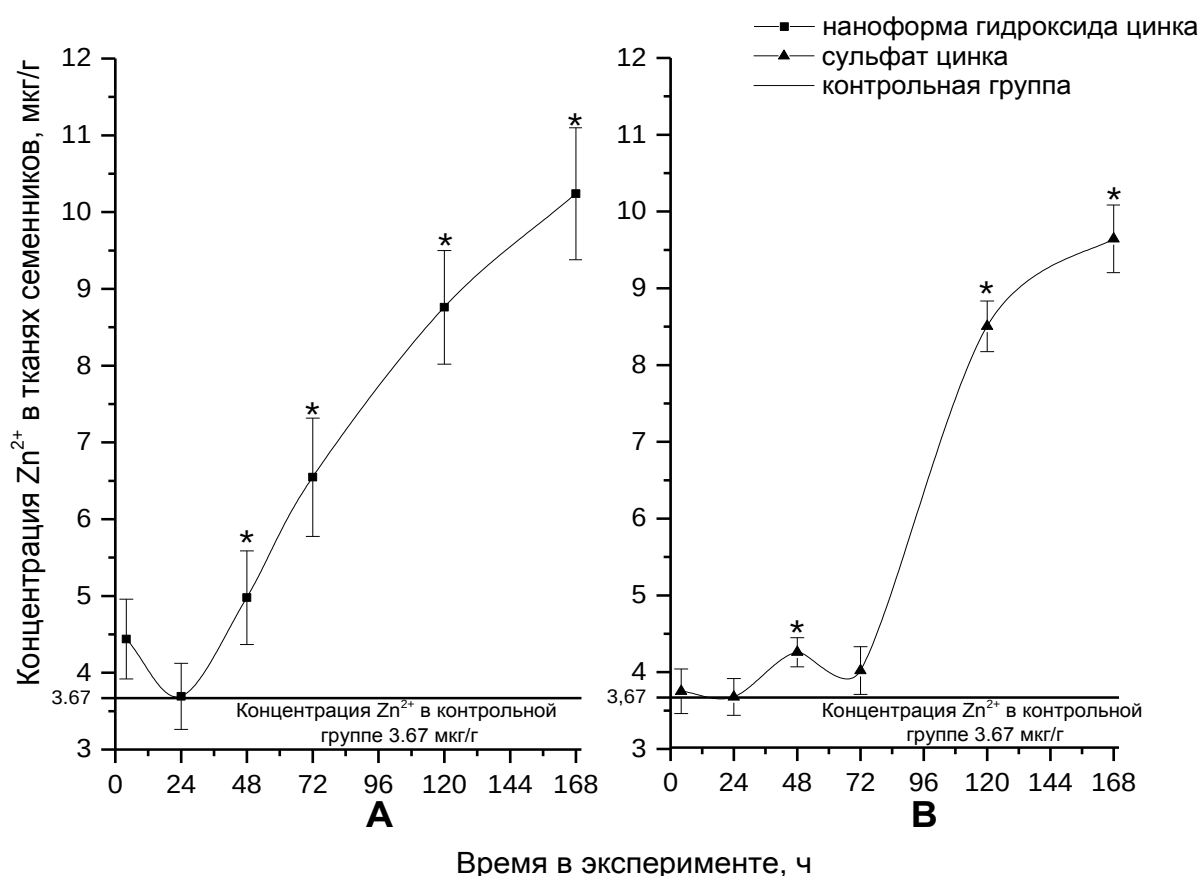


Рис. 1. Динамика накопления Zn^{2+} в семенниках крыс:

А – группа, получавшая наноразмерный $Zn(OH)_2$; В – группа, получавшая $ZnSO_4$.

Примечание. * – достоверность различия показателей по отношению к контрольной группе ($p \leq 0,05$)

В группе, получавшей наночастицы гидроксида цинка, отмечалась тенденция к стабильному накоплению Zn^{2+} уже начиная с 48 ч и вплоть до конца эксперимента (рис. 1). Не наблюдалось снижения уровня цинка в семенниках в период прекращения введения исследуемого соединения. Уровень цинка к концу эксперимента увеличился на 6,57 мкг/г, что примерно в 2,5 раза больше по сравнению с контрольной группой. В группе, в которой

вводился сульфат цинка, тенденция к накоплению ионов цинка в семенниках наметилась только со 120 ч, однако их концентрация к концу эксперимента была сходной с показателем первой группы (рис. 2). Отмеченная высокая тенденция к накоплению наноразмерного соединения цинка связана с размером частиц, которые легко преодолевают гематотестикулярный барьер из клеток Сертоли. Для сульфата цинка, который всасывается в виде ио-

нов, требуется связывание с белками-переносчиками и ряд других длительных стадий, в результате чего его накопление начинается не сразу. Кроме того, избирательное пропускание гематотестикулярного барьера не дает ионам цинка проникать в семенные каналцы только при повышении общего уровня цинка в орга-

низме, для успешного проникновения через барьер требуется еще ряд факторов.

Во временном промежутке до 72 ч наноформа гидроксида цинка характеризуется более интенсивным накоплением – $6,55 \pm 0,77$ мкг/г по сравнению с накоплением препарата сравнения – $4,02 \pm 0,31$ мкг/г (рис. 2).

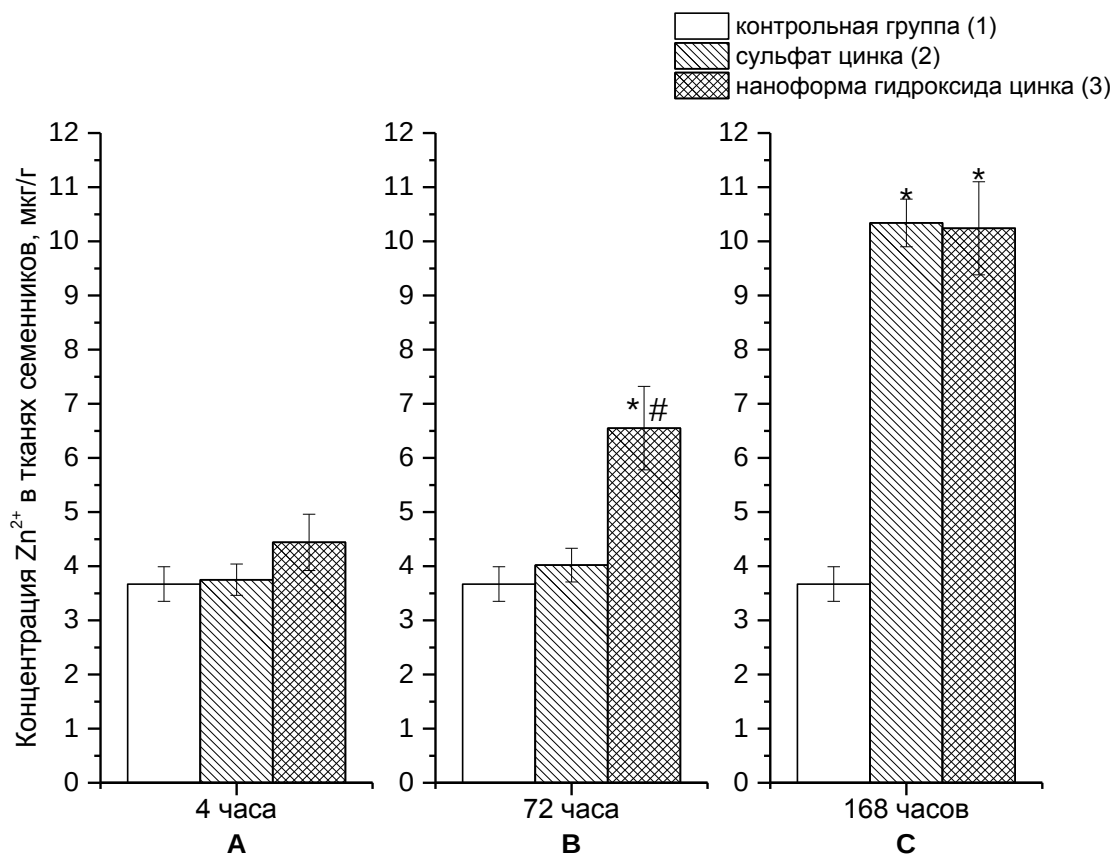


Рис. 2. Сопоставление концентраций цинка в контрольной группе, группе, получавшей сульфат цинка, и группе, получавшей наноформу гидроксида цинка, в 4 ч (А), 72 ч (В) и 168 ч (С).

Примечание. * – достоверность различия показателей по отношению к контрольной группе;
– достоверность различия показателей по отношению к группе сравнения ($p \leq 0,05$)

При сопоставлении концентрации цинка в семенниках и эритроцитарной массе крови было обнаружено, что в группе, где вводилась наноформа гидроксида цинка, на протяжении всего эксперимента данные показатели не имели статистически значимых различий (рис. 3). Однако в группе, получавшей сульфат цинка, после 72 ч уровень цинка в эритроцитарной массе оказался статистиче-

ски значимо ниже, чем в тканях семенников (рис. 3). Полученные результаты могут быть обусловлены в первую очередь специфической способностью наночастиц к адсорбции на эритроцитах [10], что позволяет наноформе дольше находиться в кровяном русле, обеспечивая постоянное поступление наночастиц к тканям семенников.

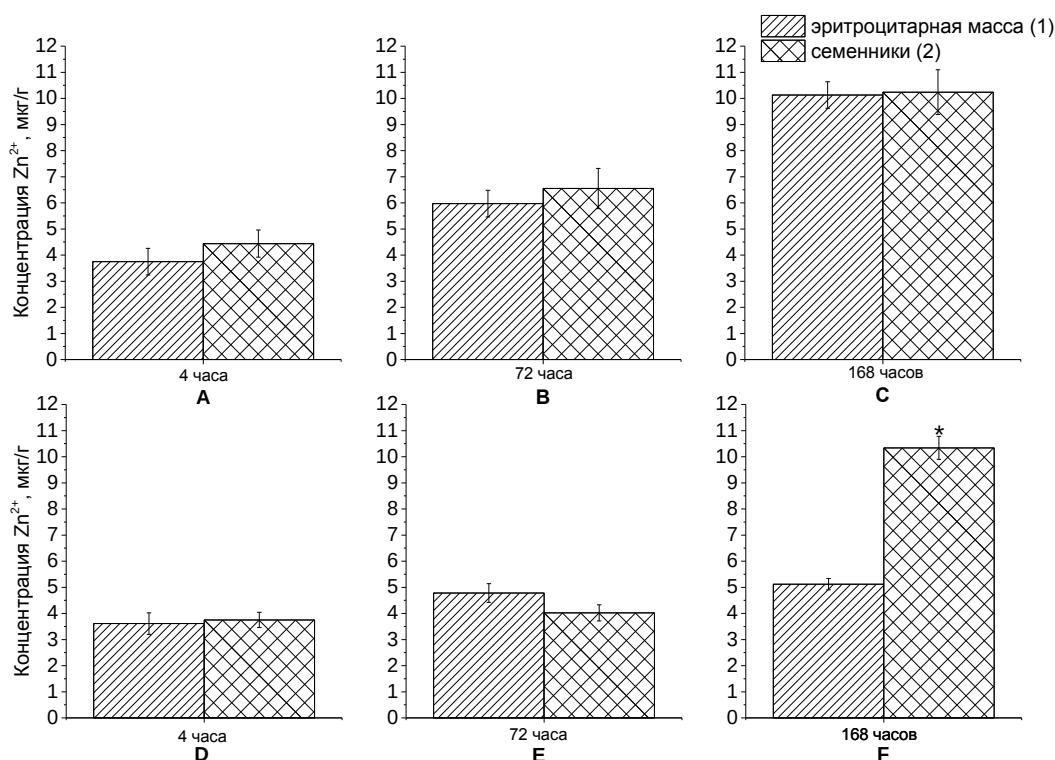


Рис. 3. Сопоставление концентрации цинка в эритроцитарной массе и тканях семенников в группе, получавшей наночастицы гидроксида цинка (А, В и С), и в группе, получавшей сульфат цинка (D, F и E).

Примечание. * – достоверность различия показателей по отношению к данным по концентрации цинка в эритроцитарной массе ($p \leq 0,05$)

Смещение распределения сульфата цинка между форменными элементами крови в сторону плазмы крови может быть связано с особенностями транспорта растворимых соединений цинка и может обеспечивать формирование пула цинка в других органах, например в печени. Данное предположение подтверждено нами в экспериментах на крысах, где было зарегистрировано более интенсивное накопление цинка в тканях печени в случае введения растворимого сульфата цинка по сравнению с наночастицей гидроксида цинка [9]. Транспорт наночастиц в организме к органам и тканям может быть осуществлен двумя путями: полным растворением в ЖКТ или проникновением частиц в неизменном виде в кровяное русло [12]. Поскольку наночастица представляет собой коллоидные частицы, окруженные стабилизирующей оболочкой из противоионов [8], то растворение наночастицы в желудочном соке затруднено,

механизм их всасывания и транспорта отличается от механизма продвижения растворимой формы. Таким образом, наночастицы, адсорбировавшись на поверхности эритроцитов, поступают к тканям семенников быстрее, чем ионы Zn^{2+} , которые сначала формируют пул, а только затем транспортируются.

Однако избыточное поступление наночастиц цинка через барьер из клеток Сертоли может оказывать отрицательное действие на процессы сперматогенеза. В работе [13] установлена цитотоксичность наночастиц оксида цинка (70 нм) в отношении клеток Сертоли и Лейдига, возрастающая дозозависимо. Описано негативное влияние наночастиц оксида цинка, введенных энтерально в дозе 50–300 мг/кг, на протекание сперматогенеза у крыс [3]. Механизм токсического действия объясняется авторами формированием активных форм кислорода (reactive oxygen species) и, как следствие, повреждением митохондрий клеток [14].

Однако имеются данные о том, что совместное введение наночастиц оксида цинка (доза 5 мг/кг) и циклофосамида (доза 15 мг/кг) мышам снижает негативное влияние на сперматогенез последнего [15].

Заключение. Таким образом, результаты анализа концентрации цинка в семенниках крыс, которые получали наночастицы гидроксида цинка и сульфат цинка в дозе 100 мг/кг, позволяют сделать вывод о более быстром накоплении цинка в тканях семенников в первые 72 ч приема для наночастицы (6,55±0,77 против 4,02±0,31 мкг/г, $p \leq 0,05$).

К концу эксперимента уровень накопления Zn^{2+} в семенниках не имел статистически значимых межгрупповых различий

(10,24±0,86 и 10,34±0,44 мкг/г для наночастиц гидроксида цинка и сульфата цинка соответственно, $p > 0,05$).

Различия в накоплении Zn^{2+} могут быть объяснены особенностями транспорта наночастицы, которая всасывается в кровяное русло в неизменном виде.

Полученные в ходе эксперимента данные характеризуют наночастицу гидроксида цинка как перспективное соединение, обладающее улучшенными характеристиками транспорта в отношении семенников. Однако окончательное заключение может быть дано только после проведения токсикологических исследований и дополнительного гистологического изучения тканей семенников.

Литература

1. Franca L.R., Ghosh S., Ye S.J., Russell L.D. Surface and surface to volume relationships of the Sertoli cells during the cycle of the seminiferous epithelium in the rat. *Biology of Reproduction*. 1993; 49 (6): 1215–1228.
2. Boekelheide K., Fleming S.L., Johnson K.J., Patel S.R., Schoenfeld H.A. Role of Sertoli cells in injury-associated testicular germ cell apoptosis. *Experimental Biology and Medicine*. 2000; 225 (2): 105–115.
3. Talebi A.R., Khorsandi L., Moridian M. The effect of zinc oxide nanoparticles on mouse spermatogenesis. *Gamete biology*. 2013; 30: 1203–1209.
4. Mason K.E., Burns W.A., Smith J.C. Testicular damage associated with zinc deficiency in pre and post-pubertal rats: Response to zinc repletion. *The Journal of Nutrition*. 1982; 112: 1019–1028.
5. Kim M.K., Lee J.-A., Jo M.-R., Choi S.-J. Bioavailability of silica, titanium dioxide, and zinc oxide nanoparticles in rats. *Journal of nanoscience and nanotechnology*. 2016; 16 (6): 6580–6586.
6. Котенко К.В., Беляев И.К., Бузулуков Ю.П., Бушманов А.Ю., Демин В.Ф., Жорова Е.С. Экспериментальное исследование биокинетики наночастиц оксида цинка у крыс после однократного перорального введения с использованием технологии меченых атомов. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2011; 56 (2): 5–10.
7. Baek M., Chung H.E., Yu J., Lee J.A., Kim T.H., Oh J.M. Pharmacokinetics, tissue distribution, and excretion of zinc oxide nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine*. 2012; 7: 3081–3097.
8. Будко Е.В., Хабаров А.А., Ларин С.Л. Синтез и характеристика малоразмерных соединений цинка для коррекции гипозинкозов. *Перспективные материалы*. 2016; 3: 41–46.
9. Ларин С.Л., Будко Е.В., Хабаров А.А., Липатов В.А., Звягинцева А.Р. Экспериментальное исследование динамики накопления цинка при внутрижелудочном введении наночастиц $Zn(OH)_2$ и микрочастиц ZnO. *Человек и его здоровье*. 2016; 3: 100–106.
10. Бок Р. Методы разложения в аналитической химии. М.: Химия; 1984. 432.
11. Simundic M., Drasler B., Sustar V., Zupanc J., Štukelj R., Makovec D., Erdogmus D., Hägerstrand H., Drobne D., Kralj-Iglič V. Effect of engineered TiO_2 and ZnO nanoparticles on erythrocytes, platelet-rich plasma and giant unilamellar phospholipid vesicles. *BMC Veterinary Research*. 2013; 9: 1–13.
12. Furuse M. Molecular basis of the core structure of tight junctions. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2010; 2: 1–18.
13. Han Z., Yan Q., Ge W., Liu Z.-G., Gurunathan S., Felici M.D., Shen W., Zhang X.-F. Cytotoxic effects of ZnO nanoparticles on mouse testicular cells. *International Journal of Nanomedicine*. 2016; 11: 5187–5202.
14. Lan Z., Yang W.-X. Nanoparticles and spermatogenesis: how do nanoparticles affect spermatogenesis and penetrate the blood–testis barrier. *Future Medicine*. 2012; 7 (4): 579–596.
15. Mohammadi T., Hoveizi E., Khajehpour L., Jelodar Z. Protective effects of zinc oxide nanoparticles on testis histological structure in cyclophosphamide treated adult mice. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2016; 26 (144): 19–27.

ACCUMULATION OF ZINC IN RAT TESTES AFTER REPEATED ENTERAL ADMINISTRATION OF ZINC HYDROXIDE NANOFORM

S.I. Larin, A.R. Zvyagintseva, E.B. Artyushkova, A.A. Khabarov, E.V. Budko

Kursk State Medical University, Ministry of Health, Kursk, Russia

e-mail: sergeilarin.kursk@gmail.com

The aim of the study was to analyze the dynamics of zinc accumulation in the testicular tissues of rats after enteral administration of zinc hydroxide nanoform as compared with dissolved zinc sulfate.

Materials and Methods. 108 male Wistar rats served as experimental subject. During 168 hours zinc hydroxide nanoform (2–3 nm) in the dose of 100 mg/kg (on zinc basis) was enterally administered according to the schedule 0 – 24 – 48 – 72 – 120 – 168 h. Dissolved zinc sulfate was administered as a comparator agent in the same dose. In 4 hours after the administration, Zn^{2+} concentrations in the testes and blood fractions (erythrocyte mass and plasma) were measured. We used flame atomic absorption spectrometry and preliminary wet ashing with perchloric acid.

Results. Zinc hydroxide nanoform was characterized by a more intensive dynamics of zinc accumulation (4–72 hour). Thus, zinc accumulation was $6.55 \pm 0.77 \mu\text{g/g}$ in comparison with $4.02 \pm 0.31 \mu\text{g/g}$ for the comparator agent. By the end of the experiment, there were no statistically significant differences in Zn^{2+} concentrations between animals treated with nanoform and soluble compound. It was determined that in the group receiving zinc hydroxide nanoparticles, Zn^{2+} concentration in erythrocyte mass and testicular tissues did not have statistically significant differences.

Conclusions. Analysis of Zn^{2+} levels in testicular tissues makes it possible to characterize zinc hydroxide nanoform as a promising compound with a better ability to accumulate in the testes in comparison with zinc sulfate. This characteristic can be used for further development of the treated agent after studying its toxic properties.

Keywords: nanoparticles, zinc hydroxide, testes, zinc sulfate, rats.

References

1. Franca L.R., Ghosh S., Ye S.J., Russell L.D. Surface and surface to volume relationships of the Sertoli cells during the cycle of the seminiferous epithelium in the rat. *Biology of Reproduction*. 1993; 49 (6): 1215–1228.
2. Boekelheide K., Fleming S.L., Johnson K.J., Patel S.R., Schoenfeld H.A. Role of Sertoli cells in injury-associated testicular germ cell apoptosis. *Experimental Biology and Medicine*. 2000; 225 (2): 105–115.
3. Talebi A.R., Khorsandi L., Moridian M. The effect of zinc oxide nanoparticles on mouse spermatogenesis. *Gamete biology*. 2013; 30: 1203–1209.
4. Mason K.E., Burns W.A., Smith J.C. Testicular damage associated with zinc deficiency in pre and post-pubertal rats: Response to zinc repletion. *The Journal of Nutrition*. 1982; 112: 1019–1028.
5. Kim M.K., Lee J.-A., Jo M.-R., Choi S.-J. Bioavailability of silica, titanium dioxide, and zinc oxide nanoparticles in rats. *Journal of nanoscience and nanotechnology*. 2016; 16 (6): 6580–6586.
6. Kotenko K.V., Belyaev I.K., Buzulukov Yu.P., Bushmanov A.Yu., Demin V.F., Zhorova E.S. Eksperimental'noe issledovanie biokinetiki nanochastits oksida tsinka u krysa posle odnokratnogo peroral'nogo vvedeniya s ispol'zovaniem tekhnologii mechenykh atomov [Experimental study of zinc oxide-labeled nanoparticles biokinetics in rats after single oral administration]. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'*. 2011; 56 (2): 5–10 (in Russian).
7. Baek M., Chung H.E., Yu J., Lee J.A., Kim T.H., Oh J.M. [et al.]. Pharmacokinetics, tissue distribution, and excretion of zinc oxide nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine*. 2012; 7: 3081–3097.
8. Budko E.V., Khabarov A.A., Larin S.I. Sintez i kharakteristika malorazmernykh soedineniy tsinka dlya korrektsii gipotsinkozov [Synthesis and characterization of small-sized zinc compounds for hypozincosis correction]. *Perspektivnye materialy*. 2016; 3: 41–46 (in Russian).

9. Larin S.L., Budko E.V., Khabarov A.A., Lipatov V.A., Zvyagintseva A.R. Eksperimental'noe issledovanie dinamiki nakopleniya tsinka pri vnutrizheludochnom vvedenii nanochastits $\text{Zn}(\text{OH})_2$ i mikrochastits ZnO [Experimental study of zinc accumulation dynamics in intragastric administration of $\text{Zn}(\text{OH})_2$ nanoparticles and ZnO microparticles]. *Chelovek i ego zdorov'e*. 2016; 3: 100–106 (in Russian).
10. Bock R. *Metody razlozheniya v analiticheskoy khimii* [A handbook on decomposition methods in analytical chemistry]. Moscow: Khimiya; 1984. 432 (in Russian).
11. Simundic M., Drasler B., Sustar V., Zupanc J., Štukelj R., Makovec D., Erdogmus D., Hägerstrand H., Drobne D., Kralj-Iglič V. Effect of engineered TiO_2 and ZnO nanoparticles on erythrocytes, platelet-rich plasma and giant unilamellar phospholipid vesicles. *BMC Veterinary Research*. 2013; 9: 1–13.
12. Furuse M. Molecular basis of the core structure of tight junctions. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2010; 2: 1–18.
13. Han Z., Yan Q., Ge W., Liu Z.-G., Gurunathan S., Felici M.D., Shen W., Zhang X.-F. Cytotoxic effects of ZnO nanoparticles on mouse testicular cells. *International Journal of Nanomedicine*. 2016; 11: 5187–5202.
14. Lan Z., Yang W.-X. Nanoparticles and spermatogenesis: how do nanoparticles affect spermatogenesis and penetrate the blood-testis barrier. *Future Medicine*. 2012; 7 (4): 579–596.
15. Mohammadi T., Hoveizi E., Khajehpour L., Jelodar Z. Protective effects of zinc oxide nanoparticles on testis histological structure in cyclophosphamide treated adult mice. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2016; 26 (144): 19–27.

УДК 619:616-085:616.15:636.4-053.31
DOI 10.23648/UMBJ.2017.27.7090

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОРЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭРИТРОЦИТОВ В МОДЕЛИ СОЗДАНИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ У КРЫС НА ПОЗДНИХ ЭТАПАХ ОНТОГЕНЕЗА

С.Ю. Завалишина

ФГБНУ «Всероссийский НИИ физиологии, биохимии и питания животных», г. Боровск, Россия

e-mail: ilmedv1@yandex.ru

Состояние спонтанной агрегации и цитоархитектоники эритроцитов на самых ранних этапах развития дислипидемии остается недостаточно изученным. Представляют большой практический интерес экспериментальные исследования по изучению раннего влияния дислипидемии на эритроциты.

Цель – проследить на крысах старших возрастов особенности динамики микрореологических свойств эритроцитов в модели дислипидемии.

Материалы и методы. Исследование выполнено на здоровых крысах линии «Вистар». Опытная группа представлена 105 крысами-самцами (12-месячного возраста – 34 крысы, 18-месячного возраста – 32 крысы и 24-месячного возраста – 39 крыс), у которых алиментарным путем формировали дислипидемию. Группу контроля составила 91 крыса-самец, в т.ч. 30 животных 12-месячного возраста, 32 крысы 18-месячного и 29 животных 24-месячного возраста. Применены биохимические, гематологические и статистические методы исследований.

Результаты. У наблюдаемых опытных животных при увеличении возраста отмечено нарастание активности свободнорадикального окисления липидов в жидкой части крови за счет понижения ее антиоксидантной активности. В эритроцитах также отмечено более выраженное с возрастом усиление перекисного окисления липидов при большем ослаблении эритроцитарных каталазы и супероксиддисмутазы. У опытных крыс по мере увеличения возраста в крови установлено более выраженное, чем в контроле, снижение количества дискоидных эритроцитов и более значительное повышение количества обратимо и необратимо измененных их форм. Это сопровождалось более выраженным усилением агрегационной активности эритроцитов у опытных крыс по сравнению с группой контроля.

Заключение. Экспериментальное создание дислипидемии у крыс на поздних этапах онтогенеза показало возможность развития все более глубоких нарушений биохимических и гематологических показателей по мере увеличения возраста животных. Развивающиеся нарушения микрореологических свойств эритроцитов у экспериментальных крыс превышали возрастные изменения в контроле. Полученные данные позволяют обратить внимание клиницистов на необходимость более строгого контроля уровня липидов крови у пациентов предпенсионного и пенсионного возраста, так как с годами дислипидемия становится все более опасной в плане ухудшения агрегации и цитоархитектоники эритроцитов и повышения риска развития тромбозов.

Ключевые слова: старение, крысы, эритроциты, агрегация, цитоархитектоника, экспериментальная дислипидемия.

Введение. До сих пор в медицине и биологии сохраняется насущная потребность в продолжении изучения возрастных аспектов функционального состояния организма млекопитающих и человека. Было установлено, что реализация их имеет в своей основе генетическую [1, 2] и средовую составляющие, которые позволяют процессу старения затронуть все системы организма [3], прогрессив-

но ухудшая их функционирование и делая его гибель все более вероятной [4]. Большое внимание при этом уделяется различным аспектам реологических особенностей крови и ее форменных элементов, в т.ч. связанным с возрастом [5, 6], в норме и в условиях различной патологии [7, 8], а также на фоне многих вариантов коррекционных воздействий на организм [9, 10].

Будучи одним из важнейших элементов микроциркуляции, эритроциты в значительной мере определяют гемодинамический и метаболический гомеостаз тканей [11] и влияют на реализацию многих адаптивных реакций организма [12, 13]. Замечено, что реологические свойства эритроцитов могут меняться при физиологических, пограничных и патологических состояниях [14, 15]. Достаточно уязвимы в этом плане зрелые и начинающие стареть организмы: при возникновении патологии у них развиваются изменения реологических свойств форменных элементов крови, что весьма отрицательно сказывается на микроциркуляции в целом и усугубляет общее состояние [3, 16].

При этом при получении новой научной информации о различных патологических состояниях у человека [4] невозможно обойтись без применения экспериментальных моделей, воспроизводящихся в т.ч. на крысах [17]. Ввиду важности роли эритроцитарных микроциркуляторных свойств в развитии нарушений в организме [18], в т.ч. тромбофилии, связанной с возрастом, и необходимости разработки подходов по ее устранению у современных исследователей сохраняется высокий интерес к изучению агрегации и цитоархитектоники красных кровяных телец у стареющих крыс. Полученные сведения способны послужить основой для последующего экспериментального поиска подходов к оптимизации микроциркуляторных свойств эритроцитов в поздних возрастах с последующим осторожным переносом данных в геронтологические исследования на человеке [19].

Современные физиология и медицина уделяют большое внимание изучению ранних этапов развития различной патологии и начальных механизмов ее реализации [20]. Весьма большой интерес проявляется исследователями к функциональным и реологическим особенностям форменных элементов крови [21, 22]. Установлено, что они играют большую роль в функционировании системы гемостаза при патологии, в т.ч. при весьма распространенных в настоящее время сердечно-сосудистых нарушениях и ведущих к ним обменных заболеваниях [8, 9]. Среди них во всем цивилизованном мире одну из лиди-

рующих позиций занимает атеросклероз, приводящий к широкой инвалидизации населения и вносящий существенный вклад в цифры смертности у лиц трудоспособного возраста [2, 4]. Было замечено, что при развернутой клинической картине обменных нарушений, ведущих к прогрессированию атеросклероза, отмечается ухудшение микроциркуляторных свойств эритроцитов [14, 18] и ослабление дезагрегационных свойств сосудов [16]. Данная ситуация существенно активизирует гемостаз, снижает эффективность микроциркуляции и интенсивность обмена веществ во всех тканях [23]. Вместе с тем состояние спонтанной агрегации и цитоархитектоники эритроцитов на самых ранних этапах развития дислипидемии, способной вести к атеросклерозу, остается изучено весьма недостаточно.

Учитывая, что микроциркуляторные свойства эритроцитов могут легко нарушаться, а в условиях ослабления с возрастом многих адаптационных механизмов [2] это способно привести к созданию условий для окклюзии различных сосудов [4], представляет большой практический интерес проведение экспериментальных работ по подробному изучению влияния дислипидемии на эритроциты. Большой интерес для клиницистов и патофизиологов имеет выявление наиболее ранних нарушений микроциркуляторных свойств эритроцитов. Это диктует потребность проведения экспериментальных исследований на лабораторных животных с моделированием у них дислипидемии в ходе их старения.

Цель исследования. Проследить на крысах старших возрастов особенности динамики микроциркуляторных свойств эритроцитов в модели дислипидемии.

Материалы и методы. Проведенная работа выполнена в строгом соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006), и одобрена локальным этическим комитетом Всероссийского НИИ физиологии, биохимии и питания животных (протокол № 11 от 04.12.2015).

Исследование выполнено на крысах линии «Вистар», которые были получены в 2-месячном возрасте из питомника лабораторных животных ФИБХ РАН (Московская область, г. Пущино). Все животные были здоровы на протяжении всего времени, предшествовавшего взятию под наблюдение, и ранее не участвовали ни в каких экспериментах. Опытная группа представлена 105 здоровыми крысами-самцами (12-месячного возраста – 34 крысы, 18-месячного возраста – 32 крысы и 24-месячного возраста – 39 крыс), у которых алиментарным путем формировали дислипидемию. Крысы помещались в тесные клетки по 1 особи на 30 сут и начинали получать высококалорийную диету, состоящую из комбикорма (47 %), сладкого сгущенного молока (44 %), растительного масла (8 %) и растительного крахмала (1 %), что обеспечило следующий состав их рациона: жиры – 29,6 %, протеины – 14,8 %, углеводы – 55,6 % [24]. Группу контроля составила 91 здоровая крыса-самец, в т.ч. 30 животных 12-месячного возраста, 32 крысы 18-месячного и 29 животных 24-месячного возраста. Они получали комбикорм ПК-120 производства «Лабораторкорм» (Россия) в полном объеме и не подвергались воздействиям.

Формирование возрастных групп наблюдения и группы контроля для данного исследования производилось путем случайного вылавливания крыс из клеток, в которых содержались животные одного возраста, после затемнения клеток для устранения субъективного фактора исследователя.

Концентрации общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) в крови животных выявлялись при помощи энзиматического колориметрического метода с использованием набора производства «Витал Диагностикум» (Россия). Содержание в плазме ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) определялось при помощи набора производства «Ольвекс Диагностикум» (Россия) энзиматическим колориметрическим методом. Концентрацию ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) устанавливалась расчетным путем по формуле W. Friedwaldetal (1972). Концентрация ХС липопротеидов

очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) вычислялась по формуле

$$\text{ХС ЛПОНП} = \text{концентрация ТГ} / 2,2.$$

В плазме оценивалось количество продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) по концентрациям тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов набором «Агат-Мед» (Россия) и ацилгидроперекисей (АГП) [25]. Устанавливалась антиоксидантная активность (АОА) плазмы [26]. В эритроцитах после их отмывки и ресуспендирования определялось количество продуктов ПОЛ – малонового диальдегида и ацилгидроперекисей, а также активность эритроцитарных антиоксидантных ферментов – каталазы и супероксиддисмутазы [25].

Состояние агрегационной активности отмывших и ресуспендированных эритроцитов выяснялось в ходе световой микроскопии в камере Горяева путем регистрации количества агрегатов эритроцитов, числа агрегированных и неагрегированных эритроцитов [27]. Цитоархитектоника эритроцитов оценивалась путем фазово-контрастной микроскопии на световом микроскопе «Люмам-Р1» («ЛЮМО», Россия) под иммерсией с типированием красных кровяных телец на дискоциты, обратимо измененные и необратимо измененные формы [27].

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. У наблюдаемых крыс по мере увеличения возраста выявлено усиление характерных внешних признаков старения: потускнение шерсти, ее поредение, снижение активности и аппетита, отсутствие интереса к окружающему, бледность видимых слизистых.

С увеличением возраста достоверных изменений в липидном составе плазмы крови у контрольных крыс не обнаружено. У опытных крыс выраженность дислипидемии усиливалась по мере увеличения возраста ее создания и была максимальной у 24-месячных животных (табл. 1). Так, у этих опытных крыс содержание в крови общего ХС оказалось повышено в наибольшей степени по сравнению с контролем (в 1,4 раза). Атерогенные фракции холестерина (ХС ЛПНП, ХС

ЛПОНП и ТГ) в их крови также оказались увеличены максимально при наиболее глубоком понижении ХС ЛПВП (на 19,7 %).

У контрольных животных на фоне увеличения возраста отмечено некоторое повышение активности свободнорадикального окисления липидов в жидкой части крови (в 12 мес.: ацилгидроперекиси – $1,520 \pm 0,018$ Д₂₃₃/1 мл, ТБК-активные продукты – $3,610 \pm 0,022$ мкмоль/л, в 24 мес.: $1,950 \pm 0,033$ Д₂₃₃/1 мл и $4,220 \pm 0,042$ мкмоль/л соответственно). Это сопровождалось понижением антиоксидантной активности плазмы с $32,60 \pm 0,24$ % в 12 мес. до $26,20 \pm 0,27$ % в 24 мес.

У наблюдаемых опытных животных на фоне увеличения возраста отмечено более выраженное нарастание активности свободнорадикального окисления липидов в жидкой части крови (в 24 мес.: ацилгидроперекиси – $2,460 \pm 0,018$ Д₂₃₃/1 мл, ТБК-активные продукты – $5,38 \pm 0,026$ мкмоль/л) при более глубоком понижении антиоксидантной активности (до $20,10 \pm 0,32$ % в 24 мес.).

У контрольных животных по мере повышения возраста в эритроцитах отмечено небольшое увеличение уровней ацилгидроперекисей и малонового диальдегида, которые постепенно нарастали с 12 до 24 мес. жизни на 21,5 и 29,3 % соответственно. При этом активность эритроцитарной каталазы у контрольных крыс по мере старения достигла $8300,00 \pm 28,39$ МЕ/10¹² эр., супероксиддисмутазы эритроцитов – $1660,00 \pm 10,86$ МЕ/10¹² эр. (табл. 1).

У опытных животных отмечено более выраженное усиление ПОЛ в эритроцитах: уровни ацилгидроперекисей и малонового диальдегида нарастали, превалируя у 24-месячных опытных животных на 37,4 и 25,2 % соответственно над показателями контрольных крыс аналогичного возраста. При этом активность эритроцитарной каталазы у опытных крыс в возрасте 24 мес. достигла $7250,0 \pm 22,5$ МЕ/10¹² эр., супероксиддисмутазы эритроцитов – $1400,00 \pm 9,62$ МЕ/10¹² эр., уступая значениям контрольных крыс этого возраста на 15,7 и 18,6 % соответственно (табл. 1).

По мере увеличения хронологического возраста в крови контрольных животных от-

мечено понижение количества дискоцитов до $80,20 \pm 0,29$ % у 24-месячных крыс, что сопровождалось постепенным небольшим повышением у них количества обратимо и необратимо измененных их форм (табл. 1).

По мере нарастания календарного возраста более выраженное снижение количества дискоцитов в крови (до $69,30 \pm 0,15$ %) отмечено у опытных 24-месячных животных (табл. 1). Это сопровождалось у них более выраженным увеличением числа обратимо и необратимо измененных их форм (различия по сравнению с контролем составили 39,2 и 73,6 % соответственно).

У крыс, составивших группу контроля, между 12 и 24 мес. жизни выявлено небольшое усиление агрегационной активности эритроцитов с небольшим нарастанием их суммарного включения в агрегаты и понижением числа свободных эритроцитов до $279,30 \pm 0,31$ (табл. 1).

У опытных животных более выраженное усиление агрегационной активности эритроцитов, нарастание их суммарного включения в агрегаты и понижение числа свободных эритроцитов (до $217,30 \pm 0,29$) выявлено у 24-месячных крыс (табл. 1).

В ходе экспериментального создания у крыс дислипидемии в настоящей работе отмечены весьма свойственные для человека [15, 28] гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, ослабление антиоксидантного потенциала плазмы, сопровождающиеся быстрым повышением в ней количества АГП и ТБК-активных соединений и неизбежным ухудшением метаболизма в тканях. Кроме того, активация процессов ПОЛ в плазме вызывала альтерацию поверхностных структур форменных элементов крови [22], в т.ч. наиболее многочисленной их популяции – эритроцитов.

Наступающие в эксперименте изменения в липидном составе плазмы нарушали соотношение между фракциями липидов мембран эритроцитов, способствуя активации в них ПОЛ. Это быстро изменяло у модельных крыс активность рецепторных и пострецепторных механизмов функционирования эритроцитов. Возникающий липидный дисбаланс в организме приводил также к отрицательной динамике в регуляции в эритроцитах ионного

и антиоксидантного статуса, что, несомненно, во многом обеспечивало негативные изменения метаболизма и структурно-функциональных свойств сосудов [29, 30].

На фоне формирования дислипидемии происходило ускоренное повышение числа эритроцитов, потерявших свою двояковогнутую форму, что затрудняло процесс их прохождения через капилляры [20]. Наступающие изменения в эритроцитах вели к нарастанию в крови обратимо и необратимо измененных их форм [31]. Так, в крови экспериментальных крыс 24-месячного возраста оказалось наибольшее количество красных кровяных телец, трансформированных через эхиноцитоз в сферы с появлением на их мембранах шипов различной формы и через стоматоцитоз до односторонне выгнутого диска. Эти эритроциты были способны к ускоренной трансформации до сфероэхиноцита, сферостоматоцита, что в конечном итоге приводило к формированию сфероцита, который вскоре лизировался [27]. Вместе с тем повышение в крови экспериментальных крыс уровня обратимо и необратимо трансформированных эритроцитов вело к усугубляющемуся с возрастом усилению контактов между ними, что проявлялось повышением их агрегационной способности.

Выявленное у экспериментальных крыс по мере старения усиление агрегации эритроцитов во многом обеспечивалось более выраженными, чем в контроле, наступающими изменениями заряда их мембран вследствие более активной деградации на них части гликопротеинов под влиянием интенсивного ПОЛ. Усиление генерации активных форм кислорода в данных условиях обеспечивало у экспериментальных крыс с возрастом оксидативную альтерацию структур мембраны. Это сопровождалось повреждением у них глобулярных протеинов плазмы, обладающих способностью соединяться в виде «мостиков» между эритроцитами и осуществлять их агрегацию, максимально выраженную у наиболее старых животных. При этом продукты ПОЛ увеличивали порог дезагрегации эритроцитов вследствие стимуляции их сцепления в агрегатах, повышения скорости данного процесса в результате оксидативных по-

вреждений протеинов и липидов их мембраны [18].

Становится ясно, что выявленное в условиях дислипидемии усиление с возрастом агрегации эритроцитов у крыс в значительной мере было обеспечено воздействием избытка катехоламинов, концентрация которых при различных неблагоприятных в организме может значительно нарастать [14]. На фоне активации α_1 -рецепторов основным посредником выступают система Ca^{2+} -кальмодулина и каскад внутриклеточных реакций фосфатидилинозитола. Активация α_2 -адренорецепторов приводит к подавлению аденилатциклазы в ходе физиологического влияния рецепторов на Gi-белки. Это вызывало у экспериментальных животных понижение количества циклического аденозинмонофосфата в эритроцитах и стимулировало вход Ca^{2+} в них, обеспечивая усиление их агрегации [2].

Выраженное увеличение количества свободно циркулирующих в крови экспериментальных крыс эритроцитарных агрегатов вело к повреждению эндотелиальной выстилки сосудов, способствуя обнажению субэндотелиальных структур, негативно влияющих на процессы гемостаза и реологию крови, что ухудшало трофику тканей и состояние внутренних органов животных [32]. Нарастающее количество свободно циркулирующих агрегатов способно перекрывать часть мелких сосудов, играя большую роль в ослаблении тканевого метаболизма и ускорении процесса старения [10].

Заключение. Экспериментальное создание у крыс разного возраста дислипидемии показало быстрое ослабление антиоксидантной защиты плазмы и раннее усиление в ней ПОЛ, что углублялось по мере увеличения возраста животных. Развивающиеся нарушения у экспериментальных крыс превышали возрастные изменения микрореологических свойств эритроцитов в контроле. Становится ясно, что по мере увеличения возраста необходимо все более строго контролировать уровень липидов крови и избегать создания в организме дислипидемической ситуации, с годами становящейся все более опасной в плане ухудшения агрегации и цитоархитектоники эритроцитов и повышения риска развития тромбозов.

Литература

1. Амелина И.В., Медведев И.Н. Взаимосвязь активности ядрышкообразующих районов хромосом и соматометрических показателей у человека. Бюл. экспериментальной биологии и медицины. 2009; 147 (1): 82–85.
2. Симоненко В.Б. (ред.), Медведев И.Н., Брюховецкий А.Г. Артериальная гипертония и сосудистые дисфункции: моногр. М.: Эко-Пресс; 2012. 288.
3. Медведев И.Н., Громнацкий Н.И. Коррекция тромбоцитарного гемостаза и снижение биологического возраста при метаболическом синдроме. Клиническая медицина. 2005; 83 (8): 54–57.
4. Кишкун А.А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 976.
5. Громнацкий Н.И., Медведев И.Н., Кондратов И.В. Изменения внутрисосудистой активности тромбоцитов больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом и его коррекция ловастатином (медостатином R). Русский медицинский журн. 2003; 5: 258.
6. Кутафина Н.В., Медведев И.Н. Тромбоцитарная агрегация у клинически здоровых лиц второго зрелого возраста, проживающих в Курском регионе. Успехи геронтологии. 2015; 28 (2): 321–325.
7. Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Кумова Т.А. Патогенетические аспекты артериальной гипертонии при метаболическом синдроме. Военно-медицинский журн. 2010; 331 (9): 41–44.
8. Носова Т.Ю., Медведев И.Н. Современные взгляды на механизмы нарушения функций тромбоцитов при артериальной гипертонии с абдоминальным ожирением. Успехи современного естествознания. 2007; 12: 371.
9. Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Толмачев В.В. Динамика активности первичного гемостаза у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме на фоне лечения. Клиническая медицина. 2011; 89 (3): 35–38.
10. Медведев И.Н., Скорятин И.А. Правастатин в коррекции антиагрегационного контроля сосудистой стенки над клетками крови у больных артериальной гипертонией с дислипидемией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (6): 18–22.
11. Морозова В.Т., Луговская С.А., Почтарь М.Е. Эритроциты: структура, функции, клинико-диагностическое значение. Клиническая лабораторная диагностика. 2007; 10: 21–35.
12. Глаголева Т.И. Физиологические особенности спонтанной агрегации эритроцитов у телят молозивного питания. Международный вестник ветеринарии. 2016; 4: 75–78.
13. Глаголева Т.И. Способность к агрегации эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов у новорожденных телят. Ветеринарный врач. 2015; 3: 49–53.
14. Медведев И.Н., Скорятин И.А. Динамика микрореологических свойств эритроцитов у больных артериальной гипертонией с дислипидемией, получавших аторвастатин. Клиническая медицина. 2012; 90 (6): 42–45.
15. Медведев И.Н., Скорятин И.А. Способность к агрегации у больных артериальной гипертонией с дислипидемией, получавших правастатин. Клиническая медицина. 2014; 92 (11): 34–38.
16. Медведев И.Н., Скорятин И.А. Агрегационные свойства форменных элементов крови и сосудистый контроль над ними у больных артериальной гипертонией с дислипидемией. Российский кардиологический журнал. 2015; 4 (120): 18–22.
17. Медведев И.Н. Динамика нарушений внутрисосудистой активности тромбоцитов у крыс в ходе формирования метаболического синдрома с помощью фруктозной модели. Вопросы питания. 2016; 85 (1): 42–46.
18. Скорятин И.А., Медведев И.Н. Микрореологические свойства эритроцитов у больных артериальной гипертонией и дислипидемией, получавших розувастатин. Ульяновский медико-биологический журнал. 2013; 4: 19–23.
19. Медведев И.Н., Кутафина Н.В. Агрегационная активность тромбоцитов у здоровых лиц второго зрелого возраста. Фундаментальные исследования. 2012; 8–2: 362–366.
20. Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Толмачев В.В. Патогенетические аспекты АГ при метаболическом синдроме. Клиническая медицина. 2011; 89 (1): 49–51.
21. Медведев И.П., Громнацкий Н.И., Волобуев И.В., Осипова В.М., Стороженко М.В. Коррекция тромбоцитарно-сосудистого гемостаза при метаболическом синдроме. Клиническая медицина. 2006; 84 (1): 46–49.

22. Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Гамolina О.В. Активность первичного гемостаза у больных артериальной гипертензией с нарушением толерантности к глюкозе на фоне приема трандолаприла. Клиническая медицина. 2011; 89 (2): 29–31.
23. Медведев И.Н., Беспарточный Б.Д. Способ профилактики тромбозов у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом: патент на изобретение RU 2322972.
24. Жукова О.Б., Зайцев К.В., Гостюхина А.А., Абдуллина Н.Г., Радзивил Т.Т. Экспериментальное обоснование методологических подходов к коррекции дислипидемии депривацией света. Медицина и образование в Сибири. 2014; 3. URL: <http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=1393> (дата обращения: 26.11.2016).
25. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте. Лабораторное дело. 1991; 10: 9–13.
26. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск; 2000. 167.
27. Завалишина С.Ю., Краснова Е.Г., Белова Т.А., Медведев И.Н. Методические вопросы исследования функциональной активности тромбоцитов при различных состояниях. В мире научных открытий. 2012; 2: 145–147.
28. Рузов В.И., Алтынбаева Э.Н., Комарова Л.Г., Низамова Л.Т., Кулакова Ж.В., Васильева И.В. Генетический маркер коллагена ITGA2 в оценке эффективности антиагрегационного эффекта препаратов ацетилсалициловой кислоты. Ульяновский медико-биологический журнал. 2016; 1: 57–64.
29. Скорятина И.А. Современные взгляды на терапию дислипидемии, сочетающейся с артериальной гипертензией. Ульяновский медико-биологический журнал. 2016; 2: 8–19.
30. Ganguly K., Murciano J.C., Westrick R. The glycocalyx protects erythrocyte-bound tissue-type plasminogen activator from enzymatic inhibition. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2007; 321: 158–164.
31. Wandersee N.J., Punzalan R.C., Rettig M.P. Erythrocyte adhesion is modified by alterations in cellular tonicity and volume. Brit. J. Haematol. 2005; 3: 366–377.
32. Dale J. Marino. Age-Specific Absolute and Relative Organ Weight Distributions for Fischer 344 Rats. Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A: Current Issues. 2012; 75 (24): 1484–1516. Doi: 10.1080/15287394.2012.722520.

PHYSIOLOGICAL CHANGES OF MICROREOLOGICAL ERYTHROCYTE PROPERTIES IN CREATING DIS- LIPIDEMIA IN RATS AT LATE STAGES OF ONTOGENESIS

S.Yu. Zavalishina

All-Russian Research Institute of Physiology, Biochemistry and Nutrition of Animals, Borovsk, Russia

e-mail: ilmedv1@yandex.ru

The state of spontaneous aggregation and erythrocyte cytoarchitectonics at the earliest stages of dyslipidemia development has not sufficiently been studied. Experimental studies on the early dyslipidemia influence on erythrocytes are of great practical interest. The objective is to trace the dynamics of erythrocyte microrheological properties in the model of dyslipidemia in older rats.

Materials and Methods. The study was conducted on healthy Wistar rats. The experimental group enrolled 105 male rats (34 rats aged 12 months, 32 rats aged 18 months and 39 rats aged 24 months). All the rats had alimentary modelled dyslipidemia. The control group enrolled 91 male rats (30 rats aged 12 months, 32 rats aged 18 months and 29 rats aged 24 months). Biochemical, hematological and statistical methods were applied.

Results. With aging the activity of free radical lipid oxidation in blood plasma increased in experimental animals due to a decrease in its antioxidant activity. Lipid peroxidation was also more obvious with aging in erythrocytes of experimental rats, while the activity of superoxide dismutase and catalase in erythrocytes decreased. The experimental rats also demonstrated a decrease in the number of discoid red blood cells and a significant increase in the number of their reversibly and irreversibly changed forms as compared with the controls. This was accompanied by a more pronounced increase in the aggregation activity of erythrocytes in experimental rats in comparison with the controls.

Conclusion. Experimental modelled dyslipidemia in rats in the late ontogenesis has shown the possibility of developing more severe changes in biochemical and hematological indicators with aging. Developing disorders of erythrocyte microrheological properties in experimental rats exceeded the age-related changes in controls. The data obtained should draw the clinician's attention to a stricter control of blood lipid levels in patients of pre-retirement and retirement age, since with aging dyslipidemia becomes more dangerous due to a decrease in aggregation activity and cytoarchitectonics of red blood cells and high risk of thrombophilia.

Keywords: aging, rat, erythrocytes, aggregation, cytoarchitectonics, experimental dyslipidemia.

References

1. Amelina I.V., Medvedev I.N. Vzaimosvyaz' aktivnosti yadryshkoobrazuyushchikh rayonov khromosom i somatometricheskikh pokazateley u cheloveka [Correlation between the chromosome nucleoli-forming regions and somatometric parameters in humans]. *Byul. eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2009; 147 (1): 82–85 (in Russian).
2. Simonenko V.B. (red.), Medvedev I.N., Bryukhovetskiy A.G. *Arterial'naya gipertoniya i sosudistye disfunktsii: monogr.* [Arterial hypertension and vascular dysfunction: monogr.]. Moscow: Eko-Press; 2012. 288 (in Russian).
3. Medvedev I.N., Gromnatskiy N.I. Korrektsiya trombositarnogo gemostaza i snizhenie biologicheskogo vozrasta pri metabolicheskom syndrome [Correction of thrombocyte hemostasis and biological age reduction in metabolic syndrome]. *Klinicheskaya meditsina*. 2005; 83 (8): 54–57 (in Russian).
4. Kishkun A.A. *Biologicheskii vozrast i starenie: vozmozhnosti opredeleniya i puti korrektsii: rukovodstvo dlya vrachey* [Biological age and aging: ways of identification and correction: physician's guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 976 (in Russian).
5. Gromnatskiy N.I., Medvedev I.N., Kondratov I.V. Izmeneniya vnutrisosudistoy aktivnosti trombositov bol'nykh arterial'noy gipertoniey s metabolicheskim sindromom i ego korrektsiya lovastatinom (medostatinom R) [Changes in intravascular platelet activity in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome and its treatment with lovastatin (medostatinom R)]. *Russkiy meditsinskiy zhurn.* 2003; 5: 258 (in Russian).
6. Kutafina N.V., Medvedev I.N. Trombositarnaya agregatsiya u klinicheski zdorovykh lits vtorogo zrelogo vozrasta, prozhivayushchikh v Kurskom regione [Platelet aggregation in clinically healthy persons of the second coming-of-age living in Kursk region]. *Uspekhi gerontologii*. 2015; 28 (2): 321–325 (in Russian).
7. Simonenko V.B., Medvedev I.N., Kumova T.A. Patogeneticheskie aspekty arterial'noy gipertonii pri metabolicheskom syndrome [Pathogenetic aspects of hypertension in metabolic syndrome]. *Voennomeditsinskiy zhurn.* 2010; 331 (9): 41–44 (in Russian).
8. Nosova T.Yu., Medvedev I.N. Sovremennye vzglyady na mekhanizmy narusheniya funktsiy trombositov pri arterial'noy gipertonii s abdominal'nym ozhireniem [Modern views on platelet functional disorders in patients with arterial hypertension and abdominal obesity]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2007; 12: 371 (in Russian).
9. Simonenko V.B., Medvedev I.N., Tolmachev V.V. Dinamika aktivnosti pervichnogo gemostaza u bol'nykh arterial'noy gipertoniey pri metabolicheskom sindrome na fone lecheniya [Primary hemostasis activity in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome in the course of treatment]. *Klinicheskaya meditsina*. 2011; 89 (3): 35–38 (in Russian).
10. Medvedev I.N., Skoryatina I.A. Pravastatin v korrektsii antiagregatsionnogo kontrolya sosudistoy stenki nad kletkami krovi u bol'nykh arterial'noy gipertoniey s dislipidemiey [Pravastatin in correction of vessel wall antiplatelet control over blood cells in patients with arterial hypertension and dyslipidemia]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2014; 13 (6): 18–22 (in Russian).
11. Morozova V.T., Lugovskaya S.A., Pochtar' M.E. Eritrotsity: struktura, funktsii, kliniko-diagnosticheskoe znachenie [Red blood cells: structure, function, clinical and diagnostic value]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2007; 10: 21–35 (in Russian).
12. Glagoleva T.I. Fiziologicheskie osobennosti spontannoy agregatsii eritrotsitov u telyat molozivnogo pitaniya [Physiological characteristics of spontaneous aggregation of red blood cells in calves during the colostric period]. *Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii*. 2016; 4: 75–78 (in Russian).

13. Glagoleva T.I. Sposobnost' k agregatsii eritrotsitov, trombositov i leykotsitov u novorozhdennykh te-lyat [Ability to aggregate erythrocytes, platelets and white blood cells in newborn calves]. *Veterinarnyy vrach*. 2015; 3: 49–53 (in Russian).
14. Medvedev I.N., Skoryatina I.A. Dinamika mikrореологических свойств эритроцитов u bol'nykh arterial'noy gipertoniey s dislipidemiey, poluchavshikh atorvastatin [Dynamics of erythrocyte micro-rheological properties in patients with arterial hypertension and dyslipidemia treated with atorvastatin]. *Klinicheskaya meditsina*. 2012; 90 (6): 42–45 (in Russian).
15. Medvedev I.N., Skoryatina I.A. Sposobnost' k agregatsii u bol'nykh arterial'noy gipertoniey s dislipide-miey, poluchavshikh pravastatin [Erythrocyte aggregation in patients with arterial hypertension and dyslipidemia treated with pravastatin]. *Klinicheskaya meditsina*. 2014; 92 (11): 34–38 (in Russian).
16. Medvedev I.N., Skoryatina I.A. Agregatsionnye svoystva formennykh elementov krovi i sosudistyy kontrol' nad nimi u bol'nykh arterial'noy gipertoniey s dislipidemiey [Aggregation properties of blood cells and vascular control over them in patients with arterial hypertension and dyslipidemia]. *Rossiyskiy kardiologicheskyy zhurnal*. 2015; 4 (120): 18–22 (in Russian).
17. Medvedev I.N. Dinamika narusheniy vnutrisosudistoy aktivnosti trombositov u kryss v khode formiro-vaniya metabolicheskogo sindroma s pomoshch'yu fruktoznoy modeli [Dynamics of violations of intra-vascular platelet activity in rats during the formation of metabolic syndrome using fructose models]. *Voprosy pitaniya*. 2016; 85 (1): 42–46 (in Russian).
18. Skoryatina I.A., Medvedev I.N. Mikrореологические свойства эритроцитов u bol'nykh arterial'noy giper-toniey i dislipidemiey, poluchavshikh rozuvastatin [Microrheological characteristics of red blood cells in patients with arterial hypertension and dyslipidemia treated with rosuvastatin]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskyy zhurnal*. 2013; 4: 19–23 (in Russian).
19. Medvedev I.N., Kutafina N.V. Agregatsionnaya aktivnost' trombositov u zdorovykh lits vtorogo zrelo-go vozrasta [Platelet aggregation in healthy individuals of the second coming-of-age]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012; 8–2: 362–366 (in Russian).
20. Simonenko V.B., Medvedev I.N., Tolmachev V.V. Patogeneticheskie aspekty AG pri metabolicheskom syndrome [Pathogenetic aspects of arterial hypertension in metabolic syndrome]. *Klinicheskaya meditsina*. 2011; 89 (1): 49–51 (in Russian).
21. Medvedev I.P., Gromnatskiy N.I., Volobuev I.V., Osipova V.M., Storozhenko M.V. Korrektsiya trom-botsitarno-sosudistogo gemostaza pri metabolicheskom syndrome [Correction of thrombocyte-vascular hemostasis in metabolic syndrome]. *Klinicheskaya meditsina*. 2006; 84 (1): 46–49 (in Russian).
22. Simonenko V.B., Medvedev I.N., Gamolina O.V. Aktivnost' pervichnogo gemostaza u bol'nykh arteri-al'noy gipertoniey s narusheniem tolerantnosti k glyukoze na fone priema trandolaprila [Primary hemo-s-tasis activity in patients with arterial hypertension and impaired glucose tolerance treated with trandola-pril]. *Klinicheskaya meditsina*. 2011; 89 (2): 29–31 (in Russian).
23. Medvedev I.N., Bespartochnyy B.D. Sposob profilaktiki trombozov u bol'nykh arterial'noy gipertoniey s metabolicheskim sindromom: patent na izobretenie RUS 2322972 [Thromboprophylaxis in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome: patent na izobretenie RUS 2322972] (in Russian).
24. Zhukova O.B., Zaytsev K.V., Gostyukhina A.A., Abdulkina N.G., Radzivil T.T. Eksperimental'noe ob-osnovanie metodologicheskikh podkhodov k korrektsii dislipidemii deprivatsiey sveta [Experimental validation of methodological approaches to dyslipidemia correction using light deprivation method]. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*. 2014; 3. Available at: <http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id> (accessed: 26.11.2016) (in Russian).
25. Chevari S., Andyal T., Shtrenger Ya. Opredelenie antioksidantnykh parametrov krovi i ikh diagnos-ticheskoe znachenie v pozhilom vozraste [Determination of antioxidant blood parameters and their di-agnostic value at elderly age]. *Laboratornoe delo*. 1991; 10: 9–13 (in Russian).
26. Volchegorskiy I.A., Dolgushin I.I., Kolesnikov O.L., Tseylikman V.E. Eksperimental'noe modelirova-nie i laboratornaya otsenka adaptivnykh reaktsiy organizma [Experimental modeling and laboratory as-sessment of adaptive reactions in the organism]. Chelyabinsk; 2000. 167 (in Russian).
27. Zavalishina S.Yu., Krasnova E.G., Belova T.A., Medvedev I.N. Metodicheskie voprosy issledovaniya funktsional'noy aktivnosti trombositov pri razlichnykh sostoyaniyakh [Methodological aspects of plate-let functional activity under different states]. *V mire nauchnykh otkrytiy*. 2012; 2: 145–147 (in Russian).

28. Ruzov V.I., Altynbaeva E.N., Komarova L.G., Nizamova L.T., Kulakova Zh.V., Vasil'eva I.V. Geneticheskiy marker kollagena ITGA2 v otsenke effektivnosti antiagregatsionnogo effekta preparatov atsetil-salitsilovoy kisloty [Genetic ITGA2 collagen marker in the evaluation of efficacy of acetylsalicylic acid antiplatelet effect]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2016; 1: 57–64 (in Russian).
29. Skoryatina I.A. Sovremennye vzglyady na terapiyu dislipidemii, sochetayushcheysya s arterial'noy gipertoniey [Current views on treatment of dyslipidemia associated with arterial hypertension]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2016; 2: 8–19 (in Russian)
30. Ganguly K., Murciano J.C., Westrick R. The glycocalyx protects erythrocyte-bound tissue-type plasminogen activator from enzymatic inhibition. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007; 321: 158–164.
31. Wandersee N.J., Punzalan R.C., Rettig M.P. Erythrocyte adhesion is modified by alterations in cellular tonicity and volume. *Brit. J. Haematol.* 2005; 3: 366–377.
32. Dale J. Marino. Age-Specific Absolute and Relative Organ Weight Distributions for Fischer 344 Rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A: Current Issues*. 2012; 75 (24): 1484–1516. Doi: 10.1080/15287394.2012.722520.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абакумова Татьяна Владимировна – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и патофизиологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: taty-abakumova@yandex.ru.

Антонеева Инна Ивановна – доктор биологических наук, профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: aii72@mail.ru.

Арабаджян Сергей Игоревич – зав. акушерским физиологическим отделением № 2; клинический госпиталь «Лапино» ООО «ХАВЕН»; e-mail: arabadzhyan@mail.ru.

Артюшкова Елена Борисовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии; ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: artushkovaeb@kursksmu.net.

Баранов Виктор Ильич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник; ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины»; e-mail: v.i.baranov@physiol.ru.

Беличенко Никита Александрович – ординатор; ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: vso-tgma7@yandex.ru.

Будко Елена Вячеславовна – доктор фармакологических наук, профессор, зав. кафедрой общей и биоорганической химии; ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: e.v.ksmu@mail.ru.

Ванина Людмила Николаевна – аспирант кафедры последипломного образования и семейной медицины; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: kannina1947@mail.ru.

Виктор Евсеевич Радзинский – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; e-mail: radzinsky@mail.ru.

Власенко Наталья Юрьевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры психологии и философии; ФГБОУ ВО «Тверской государственный технический университет» Министерства образования и науки РФ; e-mail: natalya_vlasenko@mail.ru.

Воронова Ольга Сергеевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры авиатопливообеспечения; ФГБОУ ВО «Ульяновский институт гражданской авиации им. главного маршала авиации Б.П. Бугаева»; e-mail: baby13.87@mail.ru.

Генинг Татьяна Петровна – доктор биологических наук, профессор, зав. кафедрой физиологии и патофизиологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: Naum-53@yandex.ru.

Герасимов Виктор Николаевич – врач-патологоанатом; ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница; e-mail: yakovyana@yandex.ru.

Гильманов Анас Анварович – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой общественного здоровья и организации здравоохранения; ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: gilmanov.anas@gmail.com.

Гноевых Валерий Викторович – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: valvik@inbox.ru.

Гусаченко Людмила Александровна – биолог; лаборатория иммунологических исследований; КУ «Станция переливания крови» г. Сургут; e-mail: LA264648@mail.ru.

Демин Владимир Петрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: sibarb@mail.ru.

Долгова Динара Ришатовна – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и патофизиологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: monika_rainbow@mail.ru.

Евтушенко Евгений Геннадьевич – кандидат медицинских наук; Центр колопроктологии ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи им. заслуженного врача России Е.М. Чучалова»; e-mail: evtushenko73@mail.ru.

Елистратова Людмила Леонтьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: ludmila1409@mail.ru.

Завалишина Светлана Юрьевна – кандидат биологических наук, доцент, научный сотрудник; ФГБНУ «Всероссийский НИИ физиологии, биохимии и питания животных»; e-mail: ilmedv1@yandex.ru.

Захарова Людмила Игоревна – доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»; e-mail: kdbsamgmu@yandex.ru.

Звягинцева Анна Романовна – аспирант кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии; ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: annushka15zv@gmail.com.

Искандаров Ильдар Раушанович – аспирант кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения; ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: iskandarov.ildar@gmail.com.

Кан Нина Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой последипломного образования и семейной медицины; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: kannina1947@mail.ru.

Карташев Александр Александрович – кандидат медицинских наук; Центр колопроктологии ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи им. заслуженного врача России Е.М. Чучалова»; e-mail: alexandermd@yandex.ru.

Кривошеков Сергей Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела функциональных резервов и спортивной медицины»; ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины»; e-mail: krivosch@physiol.ru.

Кузнецова Татьяна Сергеевна – зав. отделением нефрологии; ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница; e-mail: kuznecovatatjana@yandex.ru.

Кузовлева Инна Александровна – ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией; ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»; e-mail: inna.kuzovleva@mail.ru.

Ларин Сергей Леонидович – аспирант кафедры общей и биоорганической химии; ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: sergeilarin.kursk@gmail.com.

Литовченко Ольга Геннадьевна – доктор биологических наук, проректор по научной и инновационной работе, профессор кафедры физиологии; БУ ВО «Сургутский государственный университет»; e-mail: olgalitovchenko@mail.ru.

Майлян Эдуард Апетнакович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии; Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького; e-mail: mea095@yandex.ru.

Макарова Ирина Илларионовна – доктор медицинских наук, профессор, декан, зав. кафедрой физиологии; ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: iim777@yandex.ru.

Матвеева Любовь Владимировна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры факультетской хирургии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: 11557799l@mail.ru.

Мидленко Владимир Ильич – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии; директор Института медицины, экологии и физической культуры; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: mf@ulsu.ru.

Мидленко Илья Иванович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: midlenko@mail.ru.

Морозов Вячеслав Сергеевич – заслуженный врач РФ, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: slava270648@mail.ru.

Нестеров Алексей Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, зав. курсом кожных и венерических болезней кафедры инфекционных и кожно-венерических болезней; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: nesterov-alex@mail.ru.

Николаева-Балл Диана Раисовна – аспирант кафедры последипломного образования и семейной медицины; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: nik-ball@rambler.ru.

Ордянц Ирина Михайловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; e-mail: ordiyantc@mail.ru.

Пашенко Иван Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: kuznesovatatjana@yandex.ru.

Потатуркина-Нестерова Наталья Иосифовна – доктор медицинских наук, профессор, зав. курсом микробиологии кафедры инфекционных и кожно-венерических болезней; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: microprofi@gmail.com.

Прохоров Игорь Иасонович – зав. хирургическим дневным стационаром; ГУЗ «Городская поликлиника № 4 г. Ульяновска»; e-mail: asu_pol4@mail.ru.

Рагозин Олег Николаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии; БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»; e-mail: oragozin@mail.ru

Сафонова Виктория Романовна – кандидат биологических наук, доцент кафедры физического воспитания, ЛФК, восстановительной и спортивной медицины; БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»; e-mail: vikasafonowa@mail.ru.

Слесарева Елена Васильевна – доктор медицинских наук, доцент, зав. кафедрой морфологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: gistology@ulsu.ru.

Смирнова Анна Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: arximed4@mail.ru.

Смолькина Антонина Васильевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: smolant1@yandex.ru.

Соцкая Яна Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией; ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»; e-mail: Sotckaya@mail.ru.

Суворова Ирина Юрьевна – врач-кардиолог; клиника ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины»; e-mail: suvorovaiu@physiol.ru.

Тимшина Маргарита Александровна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии с курсом клинической фармакологии и аллергологии; БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»; e-mail: margarita20011969@gmail.com.

Тупикова Светлана Александровна – аспирант кафедры детских болезней; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»; e-mail: kdbsamgmu@yandex.ru.

Уренева Регина Валерьевна – врач-патологоанатом; ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница; e-mail: urenevar@gmail.com.

Федорина Татьяна Александровна – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой общей и клинической патологии: патологической анатомии и патологической физиологии; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»; e-mail: fedorina_ta@list.ru.

Федотова Антонина Юрьевна – аспирант кафедры физиологии и патофизиологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: tonechkatuzeeva@mail.ru.

Хабаров Анатолий Алексеевич – доктор фармакологических наук, профессор кафедры общей и биорганической химии; ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: khabarov2014@mail.ru.

Чавкин Петр Михайлович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: p101178@yandex.ru.

Чарышкин Алексей Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: charyshkin@yandex.ru.

Шаламова Елена Юрьевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии; БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»; e-mail: selenzik@mail.ru.

Шевченко Игорь Владиленович – зав. лабораторией ультразвуковой диагностики; клиника ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины»; e-mail: ShevchenkoIV@physiol.ru.

Шорохова Юлия Анатольевна – старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: yuliaport@mail.ru.

Юдин Александр Николаевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской хирургии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: san_alexandr@mail.ru.

Яковлева Яна Сергеевна – врач-патологоанатом; ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница; e-mail: yakovyana@yandex.ru.

ИНФОРМАЦИЯ О ЖУРНАЛЕ

1. В журнале публикуются результаты научных исследований в области медицины, биологии, экологии и здоровьесберегающих технологий. Редакцией принимаются научные обзоры, статьи, оригинальные научные сообщения, методические статьи, рецензии и хроника научных событий.

В журнале публикуются материалы в области медицины по следующим направлениям: терапия, хирургия, акушерство и гинекология, онкология и лучевая диагностика, иммунология и эндокринология, педиатрия, фармакология и фармация, неврология, психиатрия и медицинская психология, спортивная медицина и ЛФК, общественное здоровье и здравоохранение. Публикуются материалы в области биологии и экологии по направлениям: морфология, физиология, микробиология, биохимия, зоология, ботаника, биоразнообразие и охрана природы, междисциплинарные исследования в области медицины, биологии и экологии. Публикуются материалы по вопросам профилактики и коррекции здоровья, реабилитации больных и инвалидов, проблемам спорта высших достижений и адаптации к мышечной деятельности.

2. Публикация материалов для аспирантов осуществляется бесплатно.

3. Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора с правилами журнала.

4. Материалы проходят рецензирование специалистов, отбираемых редакционной коллегией, и публикуются после получения положительного отзыва рецензентов и членов редакционной коллегии. Редакция оставляет за собой право производить сокращения или стилистические изменения текста, не затрагивающие содержательной стороны статьи, без согласования с автором(ами).

5. Представляемые в редакцию рукописи не могут быть опубликованы ранее в других изданиях (издательствах) или одновременно направлены в другие издания (издательства) для опубликования. Ставя свою подпись под статьей, автор тем самым передает права на издание статьи редакции, гарантирует, что статья оригинальная.

6. Редакция оставляет за собой право отклонить материалы, не отвечающие тематике журнала и оформленные не по правилам.

ПРАВИЛА ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ СТАТЕЙ АВТОРАМИ ИЗЛОЖЕНЫ НА САЙТЕ

<http://www.ulsu.ru/com/institutes/imephc/ulmedbio/>

Рукописи направлять в адрес редакции:
432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42,
Ульяновский государственный университет,
Институт медицины, экологии и физической культуры,
профессор М.В. Балыкин.

Телефон: 8(8422) 27-24-51 (добавочный – 1);
e-mail: ulsubook@yandex.ru