



РОСТОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Медицинский вестник ЮГА РОССИИ

БОРЩЕВ Г.Г.

Экстравазальная реваскуляризация миокарда в комплексном лечении пациентов с ИБС: исторические предпосылки и современные реалии

**ИРОНОСОВ В.Е., ГОРДЕЕВ В.И., ЛЫТАЕВ С.А.,
АЛЕКСАНДРОВИЧ Ю.С.**

Личностная мотивация избрания специальности анестезиология-реаниматология

КОРШУНОВ В.В., ЧУДИНОВ Г.В., ТЕРЕНТЬЕВ В.П.

Сравнительная оценка эффективности постоянной ЭКС у стимуляционно зависимых пациентов с различными паттернами возбуждения правого желудочка

ISSN 2219-8075



9 772219 807619 >

г. Ростов-на-Дону

№ 2
2015

Научно-практический медицинский журнал Медицинский вестник Юга России

№ 2 2015
(апрель–июнь)

Учредитель – ГБОУ ВПО РостГМУ Минздравсоцразвития России

Издание выходит ежеквартально

Главный редактор

заслуженный врач РФ, д.м.н., проф. Сависько А.А.

Члены редакционной коллегии:

Д.м.н., проф. Амбалов Ю.М.
Д.м.н., проф. Балязин В.А.
Д.м.н., проф. Батюшин М.М.
Д.м.н., проф. Волкова Н.И. (зам. гл. редактора)
Д.м.н., проф. Волков А.Г.
Д.м.н., проф. Дроботя Н.В.
Д.м.н., проф. Домбровский В.И.
Д.м.н., проф. Елисеев Д.Н.
Д.м.н., проф. Иванишко Ю.А.
Д.м.н., проф. Женило В.М.
Д.м.н., проф. Кастанаян А.А.
Д.м.н., проф. Квасов А.Р.
Д.м.н., проф. Коган М.И.
Д.м.н., проф. Кондратенко Т.А.
Д.м.н., доц. Лебеденко А.А.
Д.м.н., проф. Макляков Ю.С.

Д.м.н., доц. Максюков С.Ю.
Д.м.н., доц. Набока Ю.Л. (ответственный редактор)
Д.м.н., проф. Рымашевский А.Н.
Д.м.н., проф. Сизякина Л.П.
Д.м.н., проф. Сикилинда В.Д.
Д.м.н., доц. Солдаткин В.А.
Д.м.н., проф. Терентьев В.П.
Д.м.н., проф. Хананашвили Я.А.
Д.м.н., проф. Чаплыгина Е.В.
Д.м.н., проф. Черкасов М.Ф.
Д.м.н. проф. Шамик В.Б.
Д.м.н., проф. Шатохин Ю.В.
Д.м.н., проф. Шлык С.В.
Д.м.н., проф. Шестопалов А.В.
Д.м.н., проф. Хлопонин Д.П.
Д.м.н. Хоронько Ю.В.

Редакционный совет:

Д.м.н., проф. Аметов А.С. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Арутюнов Г.П. (Москва, Россия)
Д.м.н. проф. Бойцов С.А. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Вёрткин А.А. (Москва, Россия)
Академик РАН, проф. Гинтер Е.К. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Загородний М.В. (Москва, Россия)
Академик НАМН Украины, проф. Запорожан В.Н. (Одесса, Украина)
Д.м.н., проф. Линде В.А. (Ростов-на-Дону, Россия)
Член-корр. РАН, проф. Лоран О.Б. (Москва, Россия)
Академик РАН, проф. Мухин Н.А. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Радзинский В.Е. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Фомин В.В. (Москва, Россия)
Член-корр. РАН, проф. Брико Н.И. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Горчев Гр. (Плевен, Болгария)
Член-корр. НАМН Украины, проф. Думанский Ю.В. (Донецк, Украина)
Д.м.н., проф. Кит О.И. (Ростов-на-Дону, Россия)
Академик РАН, проф. Петров В.И. (Волгоград, Россия)
Д.м.н., проф. Пфистер Г. (Кельн, Германия)
Д.м.н., проф. Набер К. (Мюнхен, Германия)
Академик РАЕН, РАН, проф. Румянцев А.Г. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Царегородцев А.Д. (Москва, Россия)
Академик РАН, проф. Сидоренко Ю.С. (Ростов-на-Дону, Россия)

Технический редактор

Соколова А.В.

Материалы представленных статей рецензируются согласно требованиям к публикациям, регламентированным ВАК.

Всю корреспонденцию направлять по адресу:
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29
Редакция журнала
«Медицинский вестник Юга России»
E-mail: rostgmu-jornal@rambler.ru

Дизайн, верстка, печать – типография
ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, 2015 г.

Подписано в печать 22.06.2015 г. Зак. 265.
Тираж 1000

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ФС 77-44694 от 21 апреля 2011 г.

©Редакционно-издательский отдел «ГБОУ ВПО РостГМУ», 2010

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем.

Журнал входит в перечень изданий, которые рекомендуются ВАК для публикаций основных результатов диссертаций на соискание учебных степеней доктора и кандидата наук.

Содержание:

Обзоры

► Борщев Г.Г.

Экстравазальная реваскуляризация миокарда в комплексном лечении пациентов с ИБС: исторические предпосылки и современные реалии

Borshev G.G.

TExtravasal myocardial revascularization in complex treatment of patients with ischemic heart disease: historical background and modern condition4–8

► Дудникова Э.В., Бадьян А.С.

Роль дефензинов в развитии патологического процесса: новые подходы к диагностике и лечению

Dudnikova E.V., Badyan A.S.

The role of defensins in the development of pathologic process: new approaches to diagnosis and treatment (literature review).....9–14

Оригинальные статьи

► Быков М.И.

Состояние системы антирадикальной защиты на местном уровне при обструкции желчевыводящих протоков доброкачественного генеза

Bykov M.I.

Antiradical protection system condition on local level in patients with bile-excreting ducts obstruction benign genesis15–19

► Денисенко В.Б., Симованьян Э.Н.

Клинико-иммунологическая характеристика ранних стадий ВИЧ-инфекции у детей, инфицированных парентеральным путем

Denisenko V.B., Simovanyan A.N.

Clinical and immunological characteristics of early stages of HIV infection in children infected by the parenteral route20–24

► Женило В.М., Астахова З.Т., Авсарагова А.З., Женило М.В., Разин А.Ю.

Влияние ремаксола на гомоцистеиновый обмен у больных с острым инфарктом миокарда

Zhenilo V.M., Astakhova Z.T., Avsaragova A.Z., Zhenilo M.V., Razin A.J.

The influence of remaxol on homocysteine metabolism in patients with acute myocardial infarction.....25–27

► Заика В.Г., Пшеничная Н.Ю., Остапенко Г.Н., Демидов И.А.

Особенности пограничных психических нарушений у больных хроническим гепатитом С

Zaika V.G., Pshenichnaya N.Yu., Ostapenko G.N., Demidov I.A.

Features of the border mental disorders in patients with chronic hepatitis C28–32

► Коршунов В.В., Чудинов Г.В., Терентьев В.П.

Сравнительная оценка эффективности постоянной ЭКС у стимуляционно зависимых пациентов с различными паттернами возбуждения правого желудочка

Korshunov V.V., Chudinov G.V., Terentiev V.P.

Comparative evaluation of permanent cardiac pacing in pacemaker-dependent patients with different patterns of right ventricle excitation33–37

► Сависько Ан.А., Костинов М.П., Харсеева Г.Г., Ястребова Н.Е., Шмитко А.Д., Иванова И.А., Лабушкина А.В., Подгорный И.В.

Активация TOLL-подобных рецепторов и синтеза провоспалительных цитокинов, вызванная вакциной против гемофильной типа b инфекции в пуповинной крови новорожденных

Savisko A.A., Kostinov M.P., Harseeva G.G., Yastrebova N.E., Shmitko A.D., Ivanova I.A., Labushkina A.V., Podgorniy I.V.

Activation of TOLL-like receptors and synthesis of proinflammatory cytokines, caused by the vaccine against haemophilus type b infections in umbilical cord blood of newborns38–41

► **Уразовская Е.В., Микашинович З.И.**

Информативность клинико-биохимического анализа
для диагностики онихошизиса у женщин и мужчин
различного возраста

Urazovskaya E. V., Mikashinovich Z.I.

The clinical and biochemical analysis informativeness
for onychoschisis diagnosis in women and men of
various ages42–47

► **Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Карпова Р.В.,
Некрасова Т.П.**

Регенерация цирротической печени в эксперименте

**Chernousov F.A., Khorobrykh T.V., Karpova R.V.,
Nekrasova T.P.**

Regeneration of the cirrhotic liver rabbits
in intrahepatic introduction krioprecipitata.....48–53

Обмен опытом

► **Волкова Н.И., Славный П.П.**

Клиническое мышление и врачебная деятельность

Volkova N.I., Slavny P.P.

Clinical thinking and medical profession54–57

► **Ироносов В.Е., Гордеев В.И., Лытаев С.А.,
Александрович Ю.С.**

Личностная мотивация избрания специальности
анестезиология-реаниматология

**Ironosov V.E., Gordeyev V.I., Lytayev S.A.,
Aleksandrovich Yu.S.**

Personal motivation of election by specialties
anaesthetist58–62

► **Шаповалов А.М., Черкасов М.Ф., Коробка В.Л.**

Определение объемной плотности сосудов стенки
желудка методом эндосонографии у больных с
портальной гипертензией

Shapovalov A.M., Cherkasov M.F., Korobka V.L.

Definition of vascular density in the stomach wall
by endosonography in patients with portal
hypertension63–67



Борщев Г.Г.

ЭКСТРАВАЗАЛЬНАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ИБС: ИСТОРИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ И СОВРЕМЕННЫЕ РЕАЛИИ

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.Н. Пирогова.

Россия, 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70. E-mail: glebcenter@mail.ru

Представлен анализ литературы, посвященный применению не прямой реваскуляризации миокарда. Рассмотрены возможности использования окружающих сердце тканей как дополнительных источников для улучшения её кровоснабжения. Клеточные технологии, развитие которых продолжается на современном этапе, рассматриваются как перспективное направление при комплексном лечении пациентов с ИБС.

Ключевые слова: хирургическое лечение ИБС, экстравазальная реваскуляризация миокарда, неоангиогенез, клеточные технологии.

Borshev G.G.

EXTRAVASAL MYOCARDIAL REVASCULARIZATION IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE: HISTORICAL BACKGROUND AND MODERN CONDITION

N.N. Pirogov National Medico-Surgical Center.

70 Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, Russia, 105203. E-mail: glebcenter@mail.ru

The review analyzes literature data dedicated to clinical usage of methods for indirect myocardial revascularization. Opportunities for using of tissues surrounding a heart to improve its' vascularization effectively and healing of ischemic tissues is discussed. Cell transplantation technologies, which induce angiogenesis consider as perspective direction in complex treatment of patients with ischemic heart disease.

Keywords: surgical treatment of ischemic heart disease, extravasalmayocardial revascularization, neoangiogenesis, cell transplantation technologies.

Несмотря на огромные успехи коронарной хирургии все виды оперативных вмешательств, которые направлены на восстановление тока крови по венечным артериям, являются, в известной степени, паллиативными и не оказывают значимого воздействия на основной процесс, инициировавший изменения в коронарных артериях атеросклероз. Более того, эти операции фактически предназначены для выигрыша времени в надежде на локальную перестройку микроциркуляторного русла и компенсацию ишемических изменений за счет доразвития или образования новых коллатералей. Именно этот факт не позволяет останавливаться на достигнутых рубежах, заставляет заново и творчески переосмысливать значение и необходимость стимуляции

непрямой реваскуляризации и ангиогенеза в ишемизированных тканях сердца [1].

Стимуляция неоангиогенеза

Непрямые методы реваскуляризации миокарда осуществляются за счет подшивания к мышце сердца какого-либо богато васкуляризированного органа или ткани: сальника, легкого, кишки, мышцы и т. п. При этом между этим органом и миокардом с течением времени образуются сосудистые связи, которые обеспечивают приток крови к мышце сердца и улучшают ее кровоснабжение. В 1935 г. ирландский хирург L. O'Shanghnessy подшил к поверхности сердца больного, страдавшего ИБС, сальник на



ножке. К 1938 г. он располагал опытом 20 подобных операций [2].

Позднее была разработана методика кардиоопневмексии — подшивание к миокарду легкого, а также жировой клетчатки средостения, — однако выраженного клинического эффекта операция не имела. Л.С. Журавский (1963) разработал в эксперименте и применил в клинике метод ею нокардиопексии. Техника операции заключалась в выполнении левосторонней торакотомии, диафрагмотомии, затем в плевральную полость выводилась петля тонкой кишки; вскрывался перикард и после скарификации эпикарда и серозного покрова на кишке последняя подшивалась к эпикарду после предварительного наложения энтероэнтероанастомоза [3]. Однако последующие исследования не показали наличие значимого эффекта в отдаленном периоде.

Окружающий сердце перикард является хорошо васкуляризированной тканью, которая может принять участие в кровоснабжении сердечной мышцы. С целью реваскуляризации миокарда при помощи создания сосудистых анастомозов с артериями перикарда предлагалась перикардиокардиопексия путем искусственного создания слипчивого перикардита. Технически асептическое воспаление выполнялось путем применения различных раздражителей. Операция Томпсона-Райсбека заключалась в распылении в полости перикарда 1,5 г талька с целью создания васкуляризированных спаек между перикардом и эпикардом и реваскуляризации миокарда, а Beck C. использовал костный порошок [4].

В 1939 г. итальянский хирург Fieschi D. разработал операцию, заключающуюся в двусторонней перевязке внутренних грудных артерий с целью увеличения кровотока к перикарду и сердцу. Механизм улучшения коронарного кровотока при этом осуществляется за счет наличия коллатералей между внутренними грудными и венечными артериями и соответственным увеличении притока крови к венечным артериям после перевязки внутренней грудной артерии на уровне II-III межреберья [5]. Многие годы подобные операции выполнялись по всему миру, однако отдаленные результаты подобного лечения неудовлетворительные, поэтому в настоящее время операция не применяется.

В 1957 г. Рейнберг Г.А. предложил операцию абдоминализации сердца с целью лечения ИБС. Техника операции состоит в рассечении диафрагмы и перикарда, в результате чего полость перикарда сообщается с брюшной полостью. При этом после перикардиотомии развиваются сращения, которые ведут к экстравазальной реваскуляризации миокарда [6].

В 1945 г. Вайнберг А. в Монреале описал имплантацию внутренней грудной артерии (ВГА) в миокард левого желудочка: ветви ВГА оставались открытыми с целью формирования коммуникаций с коронарными артериями и увеличения коллатерального кровотока. При имплантации одной артерии используют трансплевральный доступ, при имплантации двух артерий — трансстернальный. После мобилизации артерию пересекают на уровне VI межреберья, формируют туннель в миокарде и имплантируют в него кровотокающий конец артерии. Описаны различные модификации операции Вайнберга — имплантация в миокард желудочно-сальниковой, селезеночной, межреберной артерий, венозного трансплантата, анастомозированного с аортой [7].

В 1952 г. Огнев Б.В. опубликовал исследование, в котором отметил исчезновение ангинозных болей в сердце после нанесения 10-15 сквозных насечек на перикарде [8], а в 1962 г. Никулин В.И. произвел рассечение перикарда полностью у двух больных и получил стойкий положительный эффект [9].

Важную роль в хирургическом лечении ишемической болезни сердца сыграл в нашей стране А.Н. Бакулев (1961), последовательно выступавший за использование хирургических методов лечения больных как с хронической коронарной недостаточностью, так и с острым инфарктом миокарда. Он предложил производить комбинированную операцию — перевязку внутренних грудных артерий для улучшения коронарного кровообращения в ближайшем после операции время и затем — кардиооперацию кардиоопексию; оба этих вмешательства выполняли внеплеврально [10].

В дальнейшем, после освоения методик прямой реваскуляризации миокарда, было принято решение об отказе от данных технологий. Однако при этом нельзя отрицать фактор не прямой реваскуляризации, который имеет место во время любой открытой операции на сердце. При вскрытии перикарда и длительных манипуляциях внутри него осуществляется довольно агрессивное воздействие, косвенно способствующее развитию асептического воспаления и образованию новых артериальных коллатералей [11]. Недаром до внедрения прямой реваскуляризации миокарда многие методы лечения ИБС имели своей целью добиться именно такой агрессии при помощи различных способов. Мыш Г.Д. и соавт. в ходе ряда исследований показали, что из всех факторов по включению потенциальных резервов кровеносного русла наиболее выраженным эффектом, направленным на стимуляцию сосудистой активности, является асептическое воспаление [12,10].

В работе Шевченко Ю.Л. и соавт. при обследовании пациентов, перенесших коронарное шунтирование (КШ) в отдаленном периоде, выявлено, что при селективной ангиографии внутренних грудных артерий (ВГА) отчетливо визуализируются новые сосудистые сети, прорастающие в перикард и миокард левого желудочка, являясь дополнительным источником кровоснабжения сердца. Это позволило сделать вывод о том, что выполнение операции КШ осуществляет реваскуляризацию миокарда не только прямым способом, но и косвенно, путем развития экстравазальной кровеносной сети [11].

Клеточные технологии

В последние десятилетия стали бурно развиваться клеточные технологии. Практическое применение нашел метод восстановления функции пораженного органа с помощью культур клеток и тканей. Их применение стало возможным благодаря работам, в ходе которых обнаружилось, что культура клеток является уникальной моделью целого органа.

Наряду с экспериментальными исследованиями по трансплантации эмбриональных стволовых клеток в настоящее время осуществляются широкие научно-исследовательские программы по экспериментальному культивированию аутологических эндотелиоцитов. Кроме того, имеется ряд работ, посвященных экспериментальному обоснованию и даже клиническому использованию гемопоэтических и мезенхимальных стволовых клеток.



Представляют интерес экспериментальные исследования разных специалистов при моделировании инфаркта миокарда в эксперименте и дальнейшее введение миоцитов, как в перикард, так и непосредственно в миокард опытных животных. Koh G.Y. и соавт. инъецировали клетки, которые были выращены *in vitro* в миокард сингенных мышей. Данные клетки представляли собой иммортализованную мышечную клеточную линию C2C12-миобластов, которые были получены из сателлитных клеток бедренных мышц мышей. *In vitro*, когда митоген удаляется, эти фиксированные клетки выходят из клеточного цикла и возвращаются в свою программу митогенной экспрессии генов. Впоследствии наблюдается слияние клеток и дифференцировка в поперечнополосатые многоядерные миотубы. При оценке данных клеток, которые были имплантированы в миокард, было отмечено, что они не только выживают, но и проходят дифференцировку и имплантируются в миокард [13]. Эта же группа исследователей доказала возможность миокардиального клеточного замещения с AT-1 кардиомиоцитами. Данные клетки при инъекции в миокард мышей формировали долговременные внутрикардиальные трансплантаты без отрицательного воздействия на сердечную функцию [14].

Методика моделирования ИМ в эксперименте с дальнейшим введением эмбриональных кардиомиоцитов в миокард и оценка ЭКГ у экспериментальных животных подробно описана в монографии Шевченко Ю.Л. и Матвеева С.А. (2005). Полученные данные свидетельствуют о возможности вызывать пролиферацию кардиомиоцитов при инъекции суспензии клеток в миокард крысы. Основной эффект имплантации обеспечивается мощной индукцией репаративных процессов в месте ишемического повреждения. При этом вводимые клетки не обладают иммунологической антигенностью. В месте введения клеток не отмечено клеточной инфильтрации и каких-либо патологических изменений. Структура мышечной ткани сохраняется, определяется выраженная васкуляризация места имплантации [1].

Наряду с этим сложным и многогранным лечебным эффектом заместительной клеточной терапии возможно использование отдельных ростовых факторов с целью стимуляции ангиогенеза. Однако для этого требуется неоднократное введение факторов роста в зону ишемии. Кроме того, при терапии стимуляторами ангиогенеза рекомендуется применять их в сочетании друг с другом, тем самым обеспечивая комплексное воздействие разнообразных стимулирующих факторов на процессы роста и образования новых кровеносных сосудов. Лечебный эффект ростовых факторов определяется за счет их воздействия на эндотелиальные клетки хозяина. Факторы роста способствуют активации пролиферации, миграции эндотелиоцитов и капиллярообразованию.

В экспериментальном исследовании Ниа Р. и соавт. произведено сравнение четырех групп мышей. В эксперименте у всех животных моделировали инфаркт миокарда (ИМ) и в последующем изучали фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) при помощи эхокардиографии. В 1 группе комбинировалось введение мезенхимальных стволовых клеток (МСК) с сосудистым эндотелиальным ростовым фактором (ЭСФ), во 2 группе проводилось лечение только МСК, в 3 группе - только ЭСФ, четвертая группа была контрольной. Выявлено, что увеличение ФВ ЛЖ в первой группе значимо выше, чем во всех остальных группах ($p < 0,01$). При этом в 1 группе большая часть

меченных МСК имплантировалась в капилляры инфарктной зоны ($p < 0,01$), что и объясняет улучшение сократительной функции миокарда [15].

Перспективы использования кардиомиоцитов при лечении пациентов, перенесших ИМ, обсуждается в статье Gulbins H. и соавт. Авторы пришли к мнению, что использование клеточной терапии значительно улучшает функцию сердечной мышцы в эксперименте. При этом не возникает этических разногласий при применении аутологичных клеток и тканей. Выявлено, что стволовые клетки, полученные в частности из эмбриональных тканей или клеток костного мозга, позволяют селективно замещать клетки водителей ритма, предсердные или желудочковые кардиомиоциты [16].

Впервые в Европе имплантацию аутологичных скелетных миобластов человеку в качестве дополнения к КШ выполнил Menasché P. в 2001 г. Во время операции 72-летнему пациенту с ФВ ЛЖ 21% были имплантированы в миокард аутологичные поперечнополосатые миобласты. В послеоперационном периоде отмечено снижение класса стенокардии по NYHA с ФК III на ФК II, а также увеличение ФВ ЛЖ до 30%. Процедура была выполнена без каких-либо осложнений [17]. Menasché P. и соавт. продолжили свое исследование и провели операции имплантации аутологичных миобластов еще 9 пациентам с ишемической дисфункцией левого желудочка. $8,74 \pm 108$ миобластов было введено в зону рубца ЛЖ. Отмечено улучшение класса стенокардии по NYHA с $2,7 \pm 0,2$ до $1,6 \pm 0,1$ ($p < 0,02$), увеличение ФВ ЛЖ с 24 ± 1 до $34 \pm 1\%$ ($p = 0,02$). Операция не была сопряжена с развитием осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде [18].

Siminiak T. и соавт. в августе 2001 года сообщил и о выполнении трансплантации аутологичных миобластов при лечении пациента со сниженной функцией ЛЖ после ИМ. Процедура была выполнена 55-летнему пациенту, перенесшему трансмуральный ИМ передней стенки ЛЖ. Эхокардиографически выявлена зона акинезии верхушки и передней стенки ЛЖ, а также апикальных сегментов передней стенки МЖП. Отсутствие зон гибернации было подтверждено при выполнении стрессэхокардиографии с добутамином. Трансплантация $1,2 \times 10^6$ аутологичных миобластов в зону рубца, которые были получены при биопсии, выполнена во время операции коронарного шунтирования. Контрольная ЭхоКГ через 4 недели после операции, выявила улучшение сократимости ЛЖ, особенно в апикальной области ЛЖ [19]. Продолжив исследование, Siminiak T. выполнил подобное вмешательство одной женщине и 9 мужчинам. Аналогично было показано улучшение функции сердечной мышцы в отдаленном периоде после операции. Данные были представлены на научной сессии Американской Сердечной Ассоциации [20].

В исследовании Orlic D. и соавт. стволовые клетки костного мозга реципиента (СККМ) были введены в перинфарктную зону во время выполнения коронарного шунтирования 6 пациентам, перенесшим ИМ. Пациенты удовлетворительно перенесли процедуру и были выписаны. Контрольное обследование произведено через 1 и 2 года. Выявлено значимое повышение ФВ ЛЖ у всех пациентов (с 37% до 48%), при этом не выявлено признаков отторжения тканей, развития инфекционных осложнений и желудочковых аритмий [21].

В большом контролируемом исследовании Perin E.C. и соавт. были включены пациенты повышенного риска ($n = 21$). Они были разделены на 2 группы – в 1 выполня-



лось лечение с использованием СККМ (n=14), во 2 - без использования СККМ (n=7) (группа контроля). При этом СККМ вводились трансэндокардиально в поврежденные участки миокарда, которые выявлялись при электрофизиологическом картировании. Через 4 месяца выявлено увеличение ФВ ЛЖ с 20% до 29%, а также значимое снижение конечного систолического объема у пациентов опытной группы. Технология признана безопасной и эффективной при лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и высоким хирургическим риском [22].

В последующем многочисленные исследования также подтвердили факт о перспективах улучшения функции сердечной мышцы, как при имплантации стволовых клеток, полученных СККМ [23,24,25], так и поперечнополосатых мышечных клеток [26,19].

В Массачусетсе предложили использовать клеточные технологии при лечении пациентов с ишемической кардиомиопатией, которым предстоит трансплантация сердца. Во время выполнения процедуры имплантации аппарата вспомогательного кровообращения, производили имплантацию аутологических поперечнополосатых миоцитов в сердечную мышцу. В последующем после проведения трансплантации, сердце реципиента было изучено. Выявлено, что имплантированные клетки не только выживают, но и встраиваются в сердечную мышцу, развивая клеточные связи с собственными клетками сердца [27].

Итоги лечения пациентов с сердечной недостаточностью путем использования стволовых клеток были подведены в 2015 г. в мета-анализе Fisher S. A. и соавт. Проанализированы результаты 31 исследования, включавшие в себя 1521 наблюдение. Выявлено, что проводимое лечение снижает риск летального исхода и повторной госпитализации, ввиду прогрессирования сердечной недостаточности. Использование клеточной терапии снижает ФК стенокардии, улучшает работоспособность пациентов, увеличивает ФВ ЛЖ и улучшает качество жизни. Кроме того, лечение ассоциировано со снижением уровня мозгового натрийуретического пептида при отсутствии увеличения количества возникновения аритмий [28].

Лечение ИБС у пациентов с повышенным хирургическим риском предполагает комплексный подход. Использование всех возможных резервов оперативного лечения, а именно технологий прямой и непрямой реваскуляризации миокарда, является методом выбора при лечении таких больных. Обширные перспективы экстравазальной реваскуляризации, которыми обладает перикард, предоставляет возможность расширения объема вмешательства, минимизируя риск развития осложнений. А дополнение операции использованием клеточных технологий открывает новые горизонты при лечении ИБС у пациентов с повышенным хирургическим риском.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шевченко Ю.Л., Матвеев С.А. Клеточные технологии в сердечно-сосудистой хирургии. Москва: Медицина, 2005. 160 с.
2. O'Shaughnessy L. Surgical treatment of cardiac ischemia // *Lancet*. 1937. No. 1. P. 185.
3. Журавский Л.С. Дополнительное кровоснабжение миокарда с помощью тонкокишечного трансплантата // *Грудная хирургия*. 1965. № 3. С. 34 - 39.
4. Beck C.S. The development of a new blood supply to the heart by operation // *Ann Surg*. Nov. 1935. Vol. 102. No. 5. pp. 801-13.
5. Fieschi D. Criteri anatomico-fisiologici per intervento chirurgico lieve in malati di infarto e cuore di angina // *Arch Ital Chir*. 1942. No. 63. pp. 305-10.
6. Рейнберг Г.А. Абдоминализация сердца — новый принцип хирургического лечения коронарной болезни // *Хирургия*. 1957. № 1. С. 16—19.
7. Viniberg A. Treatment of coronary artery insufficiency by implantation of the intrnal mammary artery into the ventricular myocardium // *J. Thor. Surg*. 1952. Vol. 23. No. 2. pp. 42-54.
8. Огнев Б.В. Оперативные вмешательства на перикарде при сердечной астме // *Хирургия*. 1952. № 8. С. 66—70.
9. Никулин В.И. Широкая перикардотомия при хронической коронарной недостаточности // В кн.: Симпозиум по хирургическому лечению коронарной болезни. Москва. 1962. С. 57—58.
10. Мыш Г.Д., Непомнящих Л.М. Ишемия миокарда и реваскуляризация сердца. Новосибирск. 1980. 292 с.
11. Шевченко Ю.Л., Виллер А.Г. Экстракардиальная реваскуляризация у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования – существующий фактор кровоснабжения миокарда // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2007. Т. 2. № 2. С. 9-14.
12. Мыш Г.Д., Непомнящих Л.М. Компенсаторно-приспособительные меха- // В кн.: Восстановительные процессы и компенсаторные реакции в патологии : материалы к 5 Пленуму общества патофизиологов Сибири и Дальнего Востока / ред. институт Н.Г.м. Новосибирск. 1965. С. 261.
13. Koh G.Y., Klug M.G., Soonpaa M.H., and Field L.J. Differentiation and long-term survival of C2C12 myoblast grafts in heart // *J Clin Invest*. Sep 1993. Vol. 92. No. 3. pp. 1548-54.
14. Koh G.Y., Soonpaa M.H., Klug M.G., and Field L.J. Long-term survival of AT-1 cardiomyocyte grafts in syngeneic myocardium // *Am J Physiol*. May 1993. Vol. 264. No. 5 Pt 2. pp. H1727-33.
15. Hua P., Tao J., Liu J.Y., and Yang S.R. Cell transplantation into ischemic myocardium using mesenchymal stem cells transfected by vascular endothelial growth factor. // *Int J Clin Exp Pathol*. Oct 2014. Vol. 7. No. 11. pp. 7782-8.
16. Gulbins H., Meiser B.M., Reichenspurner H., and Reichart B. Cell transplantation--a potential therapy for cardiac repair in the future? // *Heart Surg Forum*. 2002. Vol. 5. No. 4. pp. E28-34.
17. Menasché P., Hagege A.A., Scorsin M., Pouzet B., Desnos M., Duboc D., Schwartz K., Vilquin J.T., and Marolleau J.P. Myoblast transplantation for heart failure // *Lancet*. ;(). Jan 2001. Vol. 357. No. 9252. pp. 279-80.
18. Menasché P., Hagege A.A., Vilquin J.T., Desnos M., Abergel E., Pouzet B., Bel A., Sarateanu S., Scorsin M., Schwartz K., et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction // *J Am Coll Cardiol*. Apr 2003. Vol. 41. No. 7. pp. 1078-83.
19. Siminiak T., Fiszler D., Jerzykowska O., Grygielska B., Kałmucki P., and Kurpisz M. Percutaneous autologous myoblast transplantation in the treatment of post-infarction myocardial contractility impairment--report on two cases // *Kardiologia Pol*. Dec 2003. Vol. 59. No. 12. pp. 492-501.
20. Siminiak T., Fiszler D., Jerzykowska O., Grygielska B., Rozwadowska N., Kałmucki P., and Kurpisz M. Percutaneous trans-coronary-venous transplantation of autologous skeletal myoblasts in the treatment of post-infarction myocardial contractility impairment: the POZNAN trial // *Eur Heart J*. Jun 2005. Vol. 26. No. 12. pp. 1188-95.



21. Orlic D., Kajstura J., Chimenti S., Bodine D.M., Leri A., and Anversa P. Bone marrow stem cells regenerate infarcted myocardium // *Pediatr Transplant*. 2003. Vol. 7. No. Suppl 3. pp. 86-8.
22. Perin E.C., Dohmann H.F., Borojevic R., Silva S.A., Sousa A.L., Mesquita C.T., Rossi M.I., Carvalho A.C., Dutra H.S., Dohmann H.J., et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure // *Circulation*. May 2003. Vol. 107. No. 18. pp. 2294-302.
23. Hamano K., Nishida M., Hirata K., Mikamo A., Li T.S., Harada M., Miura T., Matsuzaki M., and Esato K. Local implantation of autologous bone marrow cells for therapeutic angiogenesis in patients with ischemic heart disease: clinical trial and preliminary results // *Jpn Circ J*. Sep 2001. Vol. 65. No. 9. pp. 845-7.
24. Stamm C., Westphal B., Kleine H.D., Petzsch M., Kittner C., Klinge H., Schümichen C., Nienaber C.A., Freund M., and Steinhoff G. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration // *Lancet*. Jan 2003. Vol. 361. No. 9351. pp. 45-6.
25. Strauer B.E., Brehm M., Zeus T., Köstering M., Hernandez A., Sorg R.V., Kögler G., and Wernet P. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans // *Circulation*. Oct 2002. Vol. 106. No. 15. pp. 1913-8.
26. Zhang F., Yang Z., Chen Y., Qin J., Zhu T., Xu D., Xu Z., Xu Q., Qian Y., Ma W., et al. Clinical cellular cardiomyoplasty: technical considerations // *J Card Surg*. May-Jun 2003. Vol. 18. No. 3. pp. 268-73.
27. Pagani F.D., DerSimonian H., Zawadzka A., Wetzel K., Edge A.S., Jacoby D.B., Dinsmore J.H., Wright S., Aretz T.H., Eisen H.J., and Aaronson K.D. Autologous skeletal myoblasts transplanted to ischemia-damaged myocardium in humans. Histological analysis of cell survival and differentiation // *J Am Coll Cardiol*. Mar 2003. Vol. 41. No. 5. pp. 879-88.
28. Fisher S.A., Doree C., Mathur A., and Martin-Rendon E. Meta-Analysis of Cell Therapy Trials for Patients with Heart Failure - An Update // *Circ Res*. Jan 2015. pp. pii: CIRCRESAHA.114.304386.

ПОСТУПИЛА 3.10.2014



Э.В. Дудникова, А.С. Бадьян

РОЛЬ ДЕФЕНЗИНОВ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА: НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра детских болезней № 1.*

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: alex.badyan@rambler.ru

В обзоре литературы представлены данные о свойствах и биологическом действии дефензинов, обладающих антибактериальной, противовирусной, противогрибковой, противоопухолевой, противовоспалительной активностью, их роли в генезе различных заболеваний, а также новые возможности использования представленных катионных антимикробных пептидов в диагностике и лечении патологических состояний.

Ключевые слова: катионный анимикробный пептид, дефензин, патогенез, патологическое состояние.

E.V. Dudnikova, A.S. Badyan

THE ROLE OF DEFENSINS IN THE DEVELOPMENT OF PATHOLOGIC PROCESS: NEW APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT (LITERATURE REVIEW)

*Rostov State Medical University,
Children's diseases department.*

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: alex.badyan@rambler.ru

This literature review summarises and evaluates existing data about properties and biological activity of defensins, more particularly about their antibacterial, antiviral, antifungal, anticancer, anti-inflammatory activity, their role in the genesis of various diseases, as well as new perspectives for the use of presented cationic antimicrobial peptides in diagnosis and treatment of different pathologies.

Keywords: antimicrobial cationic peptides, defensin, pathogenesis; pathologic process.

Антимикробные пептиды (АМП) являются наиболее древней системой противоинфекционной защиты, играя значительную роль в качестве регуляторного механизма, гармонизирующего между собой отношения макро и микроорганизмов и максимально эффективно реализующей себя на эпителиальных поверхностях слизистых и кожи человека [1]. АМП - маленькие амфифильные молекулы, состоящие из 15-20 аминокислотных остатков, считаются одними из важнейших элементов иммунной системы человека. Они представляют собой первую линию защиты организма против широкого спектра патогенов, включая бактерии, грибы, оболочечные вирусы [2]. Существующая в настоящее время база данных изученных АМП насчитывает около 1393 составляющих, около 500 из которых синтезируются млекопитающими [3]. В зависимости от строения приня-

то делить АМП на 5 подклассов: анионные, катионные, линейные амфифильные -спиральные пептиды, пептидные фрагменты и пептиды, обогащенные цистеиновыми аминокислотными остатками [4].

Согласно данным многочисленных исследований, катионные АМП являются наиболее значимым классом АМП и включают в себя три группы - дефензины, кателицидины и гистатины, последние из которых на данный момент времени практически не изучены [5]. Дефензины - большое семейство низкомолекулярных, амфипатических пептидов, богатых цистеиновыми остатками, представленное тремя подклассами: α -, β -, и редкими θ - дефензинами, не синтезирующимися у человека. Несмотря на то, что впервые дефензины были открыты в 1956 году [6] как лейкины и фагоцитины, только лишь в 1985 году они получили свое современное название [7]. В это же время



был изучен ряд их биологического действия, однако реальный интерес к данным АМП можно обнаружить лишь в начале 21 века, который сегодня имеет тенденцию к неуклонному росту, что позволяет говорить о дефензинах, как о молекулах, переживающих ренессанс [8].

Показано, что α -дефензины составляют до 30-50% азурофильных гранул нейтрофилов [9]. Они обнаруживаются также в НК, макрофагах, В и Т-лимфоцитах, незрелых дендритных клетках моноцитарного происхождения, моноцитах, эпителиоцитах, незначительно синтезируются клетками шейки матки, плаценты. Кроме того α -дефензины синтезируются клетками Панета (HD5, HD6), играя тем самым важнейшую роль в регуляции количественного и качественного состава микробиоты кишечника [10].

В свою очередь, β -дефензины, объединяющие около 40 пептидов, секретируются эпителиальными клетками желудочно-кишечного, респираторного, урогенитального тракта, кератиноцитами, являясь первым барьером на пути различной инфекции [11]. В настоящее время наиболее изучены 4 представителя β -дефензинов HBD-1, HBD-2, HBD-3, HBD-4. При этом HBD-2 максимально синтезируется эпителиоцитами слизистой желудка, бронхов, альвеол и не встречается в тканях слюнных желез, тонкой кишки, желчевыводящих путей, что дает возможность использовать представленные дефензины в диагностических целях.

Следует отметить, что экспрессия данных АМП регулируется, как конституционально (α и β -1 дефензин), так и индуцибельно (β -дефензины). Гены дефензинов расположены в основном на 8 (8p22-23), 4 и 20 хромосомах. Доказано, что существует вариабельность числа копий генов АМП у людей [12], приводящая к изменению секреции и активности дефензинов, что повышает риск развития различных болезней. При этом нельзя не отметить, что вариабельность числа копий генов не всегда четко коррелирует с уровнем экспрессии дефензинов [13], поэтому использовать явление мутации генов АМП в прогностическом плане представляется на данное время сложным.

Все дефензины обладают антибактериальной, противовирусной, противогрибковой активностью, а также иммуномодулирующим, противоопухолевым и ранозаживляющим действием. Yang D. и соавторы ввели понятие неокислительного килинга микроорганизмов, объясняя, в частности, механизм антибактериального действия всех АМП и дефензинов [14]. Противомикробная активность проявляется примерно через 3-4 часа с момента инфицирования и наиболее точно представлена на модели Шайа-Мацузаки-Хуанга, которая состоит из трех последовательных ступеней: накопление молекул АМП на поверхности микробных клеток за счет электростатических связей, взаимодействие дефензинов с анионными группировками фосфолипидов мембран и последующее образование сквозных дыр (пор) в оболочке бактерий и их гибель (рис. 1).

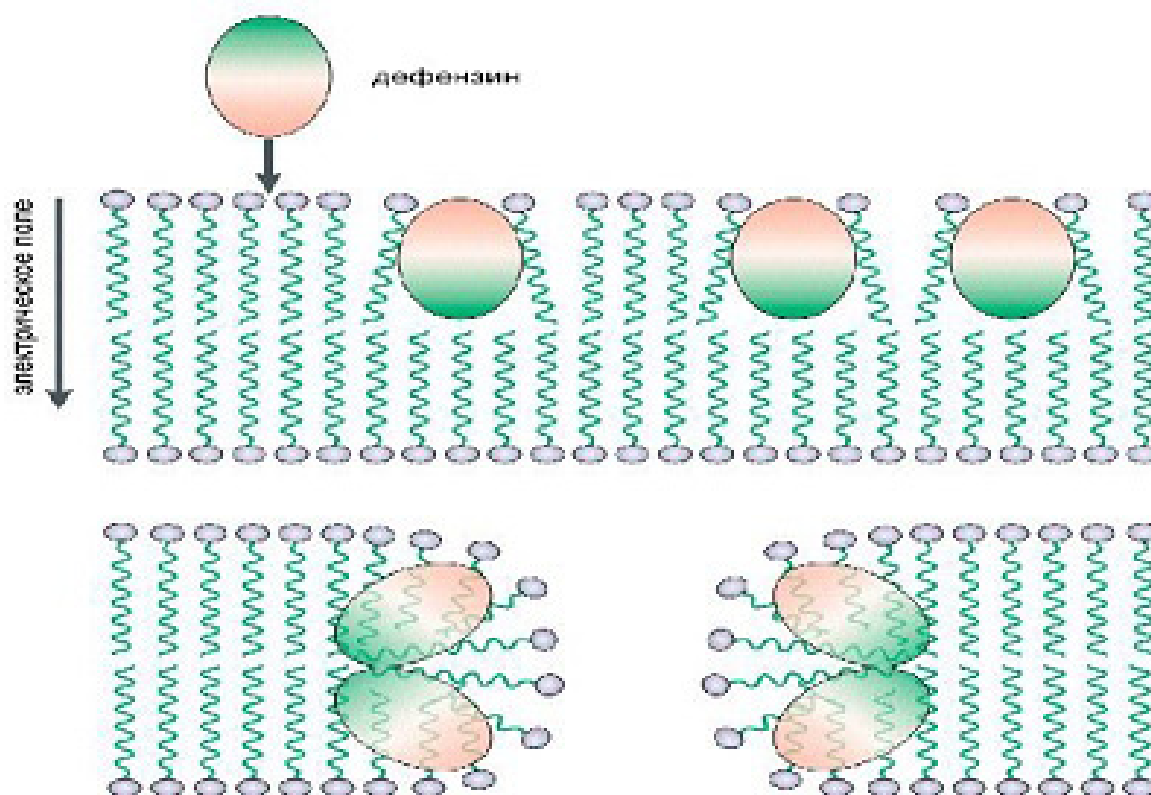


Рисунок 1. Механизм действия дефензинов.



Также, по мнению Hancock R., если АМП достигают запредельной концентрации на поверхности бактериальной клетки, то в ход вступает ковровая теория механизма действия АМП, основу которой составляют множественные диссеминированные разрывы клеточной мембраны бактериальной клетки и быстрая ее гибель [15].

Необходимо отметить, что так как дефензины - мельчайшие структуры, они могут свободно проходить внутрь патогена [16] и непосредственно ингибировать синтез ДНК и РНК [17], фосфолипазы A2 (PLA2) [18], ферментов-репарантов бактериальной стенки, шаперонов и рибосом [19], тем самым расширяя механизм своего антибактериального действия. Кроме того установлено, что АМП тормозят фибринолиз в месте воспаления, тем самым увеличивая время воздействия на патогены других факторов защиты организма.

Кроме мощного антибактериального действия дефензины обладают выраженным противовирусным действием. Это происходит за счет ингибирования проникновения вируса в клетку путем блокирования синтеза вирусных рецепторов [20], нарушения синтеза нуклеиновых кислот, а также активации захвата вирусов клетками иммунной системы. Данное противовирусное действие распространяется на респираторно-синцитиальный вирус, вирусы гриппа А, парагриппа 3 типа, риновирусы, аденовирусы, вирусы папилломы человека. Особенно активны АМП по отношению к вирусам простого герпеса 1 и 2 типов [21].

В настоящее время значительное число ученых [22] относят дефензины к важным провоспалительным посредникам: экспрессия АМП приводит к увеличению синтеза и секреции провоспалительных факторов - IL 1,2,6,8,10, FNO, антител, дегрануляции тучных клеток. Играя важнейшую роль в иммунном ответе человека, АМП участвуют в генезе множества патологий организма в качестве мощных иммунных регуляторов, обладающих как про- так и противовоспалительной активностью. Провоспалительное действие дефензинов проявляет себя при намного меньших концентрациях, чем их непосредственная антибактериальная активность и реализуется за счет хемоаттракции различных провоспалительных клеток (DC, CD8 Т-лимфоцитов моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, тучных клеток [23], Т-клеток памяти и базофилов [24], незрелых CD34+ дендритных клеток, Th17 и регуляторных (Treg) клеток). В работах van Wetering S. и некоторых других авторов показано, что дефензины также способны мощно активировать фагоцитоз [25] и индуцировать продукцию IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF- α , IFN- γ моноцитами факторов роста (гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), фактора роста нервов (NGF), а также субстанции P, простагландина E2, лейкотриена LTC4 тучными клетками.

Следует отметить, помимо провоспалительного эффекта, дефензины обладают мощным противовоспалительным действием, инактивируя PAMP, адгезины, токсины инфекционных агентов путем связывания LPS клеточных мембран [26] бактерий и торможения связывания их с рецепторами иммунокомпетентных клеток, антиметаболического действия [27], а также за счет ингибирования активности индуцированных моноцитов,

макрофагов и DC, сопровождающегося снижением экспрессии интерлейкинов [28].

Таким образом, АМП - важные адъюванты защитной системы организма человека, гармонизирующие и регулирующие выраженность и направленность иммунного ответа [29]. Важно отметить, что такое уравновешивающее действие дефензинов на про- и противовоспалительную систему также реализуется за счет поддержания соотношения облигатной и факультативной микробиоты кишечника АМП клеток Панета [30].

Помимо защитной функции АМП принимают активное участие в ранозаживлении путем индукции пролиферации и дифференцировки эпителиоцитов.

Фундаментальная исследовательская работа, выполненная А.Е. Абатуровым и соавторами [31], позволила выделить большую группу дефензин-зависимых заболеваний. В ней особо подчеркивается важность данной группы АМП, прежде всего при патологии органов дыхания, при которой защитные пептиды играют огромную роль в элиминации патогенных факторов, повышении резистентности клеток, их регенерации, а также увеличении экспрессии мРНК [2]. Установлено торможение синтеза α -дефензинов (HNP-1, HNP-2, HNP-3) клетками слизистой ротоглотки у ЧБД, что приводит к снижению местной защиты и предрасполагает к рецидивирующим острым респираторным инфекциям [32].

Voglis S. и соавторы пришли к выводу, что значительное нарушение фагоцитоза, выявляемого при муковисцидозе, возможно связано с нарушением экспрессии миелоидных дефензинов, приводящим к торможению фагоцитирующих клеток [33].

Важную роль дефензины играют и в развитии аллергических заболеваний, таких как бронхиальная астма и атопический дерматит. Повышенная выработка β -дефензинов эпителиальными клетками бронхов приводит к индукции образования Th-17 клетками IL-17, уровень которых коррелирует со степенью гиперреактивности. Также β -дефензины стимулируют синтез хемоаттрактантов эозинофилов (CCL5/RANTES, CCL11/эотаксина. IL-17), поддерживая аллергическую воспалительную реакцию в слизистой респираторного тракта.

При атопическом дерматите происходит стимуляция пролиферации кератиноцитов под действием высоких концентраций IL-17, IL-22, IL-6, индуцированных миелоидными АМП [34]. Кроме α -дефензинов, повышается уровень и β -дефензинов (HBD-2, HBD-3), однако он не достигает таких высоких значений как при псориазе.

АМП обладают мощным профилактическим действием в отношении кариеса зубов, подавляя рост кариесогенных бактерий, а также повышая уровень местной защиты.

Множество возбудителей кишечных инфекций, таких как сальмонелла, шигелла, энтеропатогенная кишечная палочка ингибируют высвобождение и активность АМП, в особенности HD5, HD6, HBD-1, HBD-3, что обуславливает их высокую патогенность и высокую распространенность [35]. Именно поэтому, генетически обусловленное снижение синтеза этих дефензинов предопределяет склонность больных к более частым кишечным инфекциям.

Нарушение экспрессии АМП играет одну из ключевых ролей в генезе хронических воспалительных заболе-



ваний кишечника: НЯК и болезни Крона. Установлено, что изменения показателей α -дефензинов HD5 и HD6 клеток Панета, β -дефензинов эпителиоцитов слизистой оболочки кишечника, в свою очередь, приводит к нарушению количественного и качественного соотношения микробиоты и доминирующему росту факультативной флоры, поддерживающей хроническое воспаление слизистой кишечника [36]. При изменениях экспрессии α -дефензинов чаще наблюдается поражение подвздошной кишки, тогда как нарушение синтеза β -дефензинов приводит к хроническому воспалению толстого кишечника. В ходе проведенных исследований были получены данные о появлении и значительном повышении уровней HBD-2 и HBD-3 в биоптатах слизистой кишечника людей с болезнью Крона, по сравнению со здоровыми. Это еще раз подтверждает ведущую роль АМП в патогенезе заболевания [11].

Выраженная индукция синтеза дефензинов также отмечена у больных НЯК, в том числе концентрация миелоидных АМП увеличена и в сыворотке крови (HNP-1, HNP-2, HNP-3), что позволяет использовать данные пептиды в диагностических скрининговых методах обследования населения. Стоит отметить, повышение уровней β -дефензинов при НЯК происходит в несколько сотен и тысяч раз, тогда как при болезни Крона концентрация АМП не достигает таких значений, что клинически очень значимо в плане дифференциации диагнозов.

В настоящее время многие авторы относят к дефензин-зависимым заболеваниям хеликобактериоз человека и связанные с ним гастрит, диспепсию, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Работа Bauer B., Wex T., D. Kuester, Malfertheiner P. [37] показала значительное повышение экспрессии β -дефензина 2 в биоптате слизистой желудка при HP-ассоциированном гастрите у взрослых, по сравнению с *Helicobacter pylori* (HP) -негативными пациентами, при этом уровень повышения синтеза пептидов четко коррелировал с гистологической степенью активности воспаления слизистой [38]. Повышение уровня β -дефензинов опосредовано воздействием липополисахаридов HP на TLR4, TLR2, TLR5 эпителиоцитов, макрофагов и дендритных клеток слизистой желудка. Кроме того установлено, что повышение уровней β -дефензинов, в частности β -2, в желудочном соке и биоптате максимально отмечено у больных, инфицированных *sa*-A штаммами HP, обладающих наибольшей патогенностью. Доказанным является и повышение уровня α -дефензина (HNP-1, HNP-2, HNP-3) в желудочном соке и биоптатах слизистой желудка [39] у больных хроническим HP-ассоциированным гастритом.

Были получены данные об увеличении экспрессии β -дефензина 4, α -дефензина 1-3 при хеликобактер-ассоциированном гастрите [39], с последующим уменьшением их концентрации после проведения стандартной эрадикационной терапии. В связи с чем, в частности, T. Morishita, H. Suzuki, T. Masaoka рассматривают дефензины в качестве молекулярного маркера воспаления слизистой оболочки желудка у взрослых. Как было сказано, дефензины, являясь посредником, повышают экспрессию и активность провоспалительных интерлейкинов, играющих важную роль в развитии кислотозависимых

заболеваний у детей [40]. Так, под действием липополисахаридов HP происходит активация Th1 – звена иммунитета с повышением экспрессии IL-17, уровень которого регулируется системой АМП. Также при хронических гастродуоденитах и гастритах снижается концентрация IgM, IgG в слюне, крови и желудочном соке, снижается IgA, определяется дефицит комплемента, характерен незавершенный фагоцитоз, что возможно связано с изменением уровня экспрессии дефензинов [18]. Shen B., Reynoso E. выявили повышение уровня бета-дефензина 4 при пищеводе Баррета и желудочно-кишечной метаплазии еще до появления гистологических находок клеток Панета, что является крайне важным в сроках идентификации метаплазии.

Установлено: АМП тормозят ангиогенез, а также влияют на синтез эндотелина-1, тем самым участвуя в развитии эндотелиальной дисфункции, играющей важную роль в патогенезе кислотозависимых заболеваний [41].

Важным направлением развития медицины в настоящее время является поиск новых лекарственных средств. В этой связи дефензины, являющиеся «эндогенными антибиотиками», исследуются как препараты нового поколения, сочетающие в себе антимикробное, противовирусное, противогрибковое и иммуномодулирующее действие [42]. В настоящее время получены синтетические и рекомбинантные дефензины, экспериментально применяемые при лечении хронических гепатитов, туберкулеза. Кроме возможности непосредственного использования рекомбинантных дефензинов учеными изучены способы экзогенного влияния на продукцию АМП с помощью некоторых препаратов. К ним можно отнести, в первую очередь, пробиотики, которые, с одной стороны, повышают экспрессию дефензинов, синтез секреторного IgA, усиливают фагоцитоз и активируют энтероциты, DC, NK, а с другой ингибируют провоспалительные цитокины [43]. Кроме пробиотиков стоит выделить мощный регулятор обмена витамин D, как препарат, вызывающий усиление продукции не только дефензинов, но и кателицидинов и ингибирование провоспалительных Th1-ассоциированных цитокинов (IL-1 β , IL-12 и TNF- α) [44]. Доказанным действием на экспрессию АМП обладает LT β 4, стимулирующий высвобождение миелоидных α -дефензинов из азурофильных гранул нейтрофилов и образование β -дефензина-3 эпителиоцитами и фибробластами респираторного тракта [26].

Подводя итог, необходимо еще раз отметить, что дефензины являются важнейшей древнейшей защитной системой организма человека и первым барьером на пути инфекции, мощной регуляторной системой, гармонизирующей отношения макро- и микроорганизмов, про- и противовоспалительных систем, играя тем самым одну из ключевых ролей в развитии патологического процесса. Именно поэтому углубленное изучение АМП и, в частности, дефензинов, представляет огромный научный интерес и даёт возможность лучше понимать механизмы генеза множества заболеваний, использовать новейшие диагностические методы, а также современные подходы к этиотропной и патогенетической терапии.



ЛИТЕРАТУРА

- Steinstraesser L. Host defense peptides and their antimicrobial-immunomodulatory duality/ Steinstraesser L, Kraneburg U, Jacobsen F, Al-Benna S. // Immunobiology. 2011 Mar; 216(3):322-33.
- Будихина А.С., Пинегин Б.В. β дефензины: свойства и функции // Российский аллергологический журнал. - 2008. - № 3. - С. 15-21.
- Zanetti M. Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity // J. Leukoc. Biol. - 2004. - Vol. 75, № 1. - P. 1-10.
- Lapis K. Characteristics of the main groups of human host-defensive peptides // Orv Hetil. - 2009. - Vol. 150, № 3. - P. 109-119.
- Zasloff M. Antimicrobial peptides in health and disease // N. Engl. J. Med. - 2002. - Vol. 347, № 15. - P. 1199-1200.
- Skarnes R.C., Watson D.W. Characterization of leukin: an antibacterial factor from leucocytes active against gram-positive pathogens // J. Exp. Med. - 1956. - Vol. 104, № 6. - P. 829-845.
- Selsted M.E. Primary structures of three human neutrophil defensins/ M.E. Selsted, S.S. Harwig, T. Ganz, J.W. Schilling, R.I. Lehrer // J. Clin. Invest. - 1985. - Vol. 76, № 4. - P. 1436-1439.
- Hollox E.J. Copy number variation of beta-defensins and relevance to disease // Cytogenet. Genome Res. - 2008. - Vol. 123, № 1-4. - P. 148-155.
- Rehaume L.M., Hancock R.E. Neutrophil-derived defensins as modulators of innate immune function // Crit. Rev. Immunol. - 2008. - Vol. 28, № 3. - P. 185-200.
- Salzman N.H. Enteric defensins are essential regulators of intestinal microbial ecology/ N.H. Salzman, K. Hung, D. Haribhai, H. Chu, J. Karlsson-Sjöberg, E. Amir, P. Tegatz, M. Barman, M. Hayward, D. Eastwood, M. Stoel, Y. Zhou, E. Sodergren, G.M. Weinstock, C.L. Bevins, C.B. Williams, N.A. Bo // Nat Immunol. - 2010. - Vol. 11, № 1. - P. 76-83.
- Zilbauer M. Expression of human beta-defensins in children with chronic inflammatory bowel disease/ M. Zilbauer, A. Jenke, G. Wenzel, J. Postberg, A. Heusch, A.D. Phillips, G. Noble-Jamieson, F. Torrente, C. Salvestrini, R. Heuschkel, S. Wirth // PLoS One. - 2010. - Vol. 5, № 10. - P. 15389.
- Ganz T. Antimicrobial polypeptides // J. Leukoc. Biol. - 2004. - Vol. 75, № 1. - P. 34-38.
- Bdeir K. Neutrophil alpha-defensins cause lung injury by disrupting the capillary-epithelial barrier/, Bdeir K, A.A. Higazi, I. Kulikovskaya, M. Christofidou-Solomidou, S.A. Vinogradov, T.C. Allen, S. Idell, R. Linzmeier, T. Ganz, D.B. Cines // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2010. - Vol. 181, № 9. - P. 935-946.
- Yang D., Chertov O., Oppenheim J. J. The role of mammalian antimicrobial peptides and proteins in awakening of innate host defenses and adaptive immunity // Cell Mol. Life Sci. - 2001. - Vol. 58, № 7. - P. 978-989.
- Defensins as anti-inflammatory compounds and mucosal adjuvants / K.G. Kohlgraf, L.C. Pingel, D.E. Dietrich, et al // Future Microbiol. - 2010. - Vol. 5, № 1. - P. 99-113.
- Lai Y., Gallo R.L. AMPed up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense // Trends Immunol. - 2009. - Vol. 30, № 3. - P. 131-141.
- Sahl H.-G. Mammalian defensins: structures and mechanism of antibiotic activity/ H.-G. Sahl, U. Pag, S. Bonness, S. Wagner, N. Antcheva, A. Tossi // J. Leukocyte Biol. - 2005. - Vol. 77, № 4. - P. 466-475.
- Zhao H., Kinnunen P. K. Modulation of the activity of secretory phospholipase A2 by antimicrobial peptides // Antimicrob. Agents Chemother. - 2003. - Vol. 47, № 3. - P. 965-971.
- Peters B.M., Shirliff M.E., Jabra-Rizk M.A. Antimicrobial peptides: primeval molecules or future drugs? // PLoS Pathog. - 2010. - Vol. 6, № 10. - P. e1001067.
- Feng Z., Dubyak G.R., Lederman M.M., Weinberg A. Cutting edge: human beta defensin 3-a novel antagonist of the HIV-1 coreceptor CXCR // J. Immunol. - 2006. - Vol. 177, № 2. - P. 782-786.
- Rapista A. Human defensins 5 and 6 enhance HIV-1 infectivity through promoting HIV attachment/ A. Rapista, J. Ding, B. Benito, Y.T. Lo, M.B. Neiditch, W. Lu, T.L. Chang // Retrovirology. - 2011. - Vol. 8, № 1. - P. 45.
- Yang D A. Toll-like receptor 4-dependent activation of dendritic cells by beta-defensin 2/ Yang D A. Biragyn, P.A. Ruffini, C.A. Leifer, E. Klyushnikova, A. Shakhov, O. Chertov, A. K. Shirakawa, J. M. Farber, D. M. Segal, J. J. Oppenheim, L. W. Kwak // Science. - 2002. - Vol. 298, №. 5595. - P. 1025-1029.
- Lai Y., Gallo R.L. AMPed up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense // Trends Immunol. - 2009. - Vol. 30, № 3. - P. 131-141.
- Charo I.F., Taubman M.B. Chemokines in the pathogenesis of vascular disease // Circ. Res. - 2004. - Vol. 95, № 9. - P. 858-866.
- Van Wetering S. Regulation of SLPI and elafin release from bronchial epithelial cells by neutrophil defensins / S. van Wetering, A.C. van der Linden, M. A. J. A. van Sterkenburg, W. I. de Boer, A. L. A. Kuijpers, J. Schalkwijk, P. S. Hiemstra // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. - 2000. - Vol. 278, № 1. - P. L51-L58.
- Dietrich D.E. Human alpha- and beta-defensins bind to immobilized adhesins from Porphyromonas gingivalis/ D.E. Dietrich, X. Xiao, D.V. Dawson, M. Bélanger, H. Xie, A. Prohulske-Fox, K.A. Brogden // Infect. Immun. - 2008. - Vol. 76, № 12. - P. 5714-5720.
- Kim C., Slavinskaya Z., Merrill A.R., Kaufmann S.H. Human alpha-defensins neutralize toxins of the mono-ADP-ribosyltransferase family // Biochem. J. - 2006. - Vol. 399, № 2. - P. 225-229.
- Kohlgraf K.G., Pingel L.C., Dietrich D.E., Brogden K.A. Defensins as anti-inflammatory compounds and mucosal adjuvants // Future Microbiol. - 2010. - Vol. 5, № 1. - P. 99-113.
- Fu L.B., Yu J.L., Liu W.H. Biological characteristics of defensin and its disease-resistance genetic engineering // Yi Chuan. - 2011. - Vol. 33, № 5. - P. 512-519.
- Ivanov I.I., Littman D.R. Modulation of immune homeostasis by commensal bacteria // Curr. Opin. Microbiol. - 2011. - Vol. 14, № 1. - P. 106-114.
- Абатуров А. Е. Дефензины и дефензин-зависимые заболевания [Текст] / А. Е. Абатуров, О. Н. Герасименко, И. Л. Височина, Н. Ю. Завгородняя. - О.: ВМБ, 2011. - 264 с.
- Абатуров О.Е., Височина И. Л. Антимикробні пептиди та особливості мукозального захисту дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання // Современная педиатрия. - 2010. - № 4(32). - С. 214.
- Voglis S., Human neutrophil peptides and phagocytic deficiency in bronchiectatic lungs/ S. Voglis, K. Quinn, E. Tullis, M. Liu, M. Henriques, C., Zubrinich O., H. Chan, F. Silverman, V. Cherepanov, N. Orzech, A.A. Khine, A. Cantin, A.S. Peñuelas Slutsky, G.P. Downey, H. Zhang // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2009. - Vol. 180, № 2. - P. 159-166.
- Sanchez A.P. Immunopathogenesis of psoriasis // An Bras Dermatol. - 2010. - Vol. 85, № 5. - P. 747-749.
- Shirin T. Antimicrobial peptides in the duodenum at the acute and convalescent stages in patients with diarrhea due to Vibrio cholerae O1 or enterotoxigenic Escherichia coli infection/, A. Rahman, A. Danielsson, T. Uddin, T.R. Bhuyian, A. Sheikh, S.S. Qadri, F. Qadri, M.L. Hammarström // Microbes Infect. - 2011, Jul 18.
- Gersemann M., Wehkamp J., Fellermann K., Stange E.F. Crohn's disease--defect in innate defence // World J. Gastroenterol. - 2008. - Vol. 14, № 36. - P. 5499-5503.
- Bauer B. Differential expression of human beta defensin 2 and 3 in gastric mucosa of Helicobacter pylori-infected individuals [Text] / Bauer B., Wex T., Kuester D. [et al.] // Helicobacter. - 2013. - Vol. 18, № 1. - P. 6-12.
- Дудникова Э.В. Роль САТТ-полиморфизма фактора торможения миграции макрофагов и β -2-дефензина в формировании заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного



- тракта у детей / Э.В. Дудникова, М.С. Чернова, А.С. Бадьян, Е.А. Беседина, Е.Г. Педченко, А. В. Сосулина, В.Г. Зазьян, Э.В. Зазьян, Н.У. Азиева // Известия Сочинского государственного университета. - 2014. - № 3 (31). - С.236-239.
39. Дудникова Э.В. Роль альфа-1-3-дефензина в развитии хронических воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей. / Бадьян А.С., Дудникова Э.В., Чернова М.С., Педченко Е.Г., Зазьян Э.В., Азиева Н.У., Соколова Н.В.// Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 2; URL: <http://www.science-education.ru/119-14590>.
40. Дудникова Э.В., Шестопалова М.А., Трофименко О.В., Шульга А.С., Шестопалов А.В., Сависько А.А. Система про- и противовоспалительных цитокинов при хронических *H.pylori*-ассоциированных гастродуоденитах у детей// Валеология - 2012.-№1- С. 48-54.
41. Pimentel-Nunes P. *Helicobacter pylori* Induces Increased Expression of Toll-Like Receptors and Decreased Toll-Interacting Protein in Gastric Mucosa that Persists Throughout Gastric Carcinogenesis / P. Pimentel-Nunes, N. Gonçalves, I. Boal-Carvalho, L. Afonso, P. Lopes, R. Roncon-Albuquerque // *Helicobacter*. - 2013. - Т. 18. - № 1. - С. 22-32.
42. Findlay B., Zhanel G.G., Schweizer F. Cationic amphiphiles, a new generation of antimicrobials inspired by the natural antimicrobial peptide scaffold// *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2010. - Vol. 54, № 10. - P. 4049-4058.
43. Yoon S.S., Sun J. Probiotics, nuclear receptor signaling, and anti-inflammatory pathways// *Gastroenterol. Res. Pract.* - 2011. - Vol. 2011. - № 971938.
44. Bruce D., Ooi J.H., Yu S., Cantorna M.T. Vitamin D and host resistance to infection? Putting the cart in front of the horse// *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. - 2010. - Vol. 235, № 8. - P. 921-927.

ПОСТУПИЛА 21.04.2014

**М.И. Быков**

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ НА МЕСТНОМ УРОВНЕ ПРИ ОБСТРУКЦИИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПРОТОКОВ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОГО ГЕНЕЗА

*Кубанский государственный медицинский университет,**Кафедра хирургии №1 ФПК и ППС.**Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4. E-mail: bikov_mi@mail.ru*

Цель: оценка состояния системы антирадикальной защиты на местном уровне при обструкции желчевыводящих протоков.

Материалы и методы: были изучены показатели желчи у пациентов с холедохолитиазом.

Результаты: наблюдалось снижение потенциала антиоксидантной системы на местном уровне (в желчи) на 78,3% при холестазе и развитии холангита. Активность каталазы в желчи повышалась при холедохолитиазе в сравнении с контрольными значениями в 1,7 раза (в отсутствии гнойно-воспалительных осложнений) и в 5,1 раза при развитии холангита. Активность супероксиддисмутазы возрастал в 9,1 раза выше контрольных значений при отсутствии гнойно-воспалительных осложнений и в 14,5 раза выше контрольных значений при развитии холангита, что указывает на адаптационные изменения, а также формирующийся дисбаланс в работе ферментов антиоксидантной системы (преимущественно за счет дисмутазной активности), который может сопровождаться снижением локальной неспецифической резистентности, особенно при воспалительных осложнениях у пациентов с холедохолитиазом.

Закключение: результаты исследования указывают на развитие декомпенсации в работе антирадикальной защиты при холедохолитиазе и его осложнениях, данные показатели целесообразно определять в качестве дополнительных показателей при оценки эффективности проводимой терапии.

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

M.I. Bykov

ANTIRADICAL PROTECTION SYSTEM CONDITION ON LOCAL LEVEL IN PATIENTS WITH BILE-EXCRETING DUCTS OBSTRUCTION benign GENESIS

*Kuban State Medical University,**Department of Surgery №1.**4 Sedin St., Krasnodar, Russia, 350063. E-mail: bikov_mi@mail.ru*

Purpose: antiradical protection system assessment on local level among the patients with bile-excreting ducts obstruction.

Materials and methods: the bile indices in patients with choledocholithiasis have been studied.

Results: antioxidant system potential reducing observed on local level (in bile) has made up 78,3 % in patients with cholestasis and progressive cholangitis. The catalase activity in the bile increased in patients with choledocholithiasis as compared to control values by 1,7 (in the absence of pyoinflammatory complications) and by 5,1 in patients with progressive cholangitis. Superoxide dismutase activity increased by 9,1 as compared to control values in the absence of pyoinflammatory complications and by 14,5 under progressive cholangitis, that proved adaptive changes as well as emerging imbalance in the enzymes activity in antioxidant system (mostly at the expense of dismutase activity) that could be followed by the decrease of the local non-specific resistance, especially in patients with choledocholithiasis followed by inflammatory complications.

Summary: the experiments have demonstrated progressive decompensation of the antiradical protective activity in patients with choledocholithiasis and complicated choledocholithiasis. These indices are considered rational as supplementary indicators for the therapy efficacy estimation.

Keywords: choledocholithiasis, cholangitis, antioxidant protection, catalase, bile.



Несмотря на определенные достижения в диагностике и лечении больных с обструкцией желчевыводящих путей, что в первую очередь, связано с внедрением в клиническую практику лечебных учреждений современных малоинвазивных технологий, многие вопросы современной диагностики и рациональной лечебной тактики у этой категории пациентов остаются не решенными [1,2]. Поздняя диагностика и неверный алгоритм лечебных действий может приводить к тому, что хирургическое лечение данной категории пациентов становится непростой задачей из-за значительного роста послеоперационных осложнений и летальности, особенно у больных пожилого и старческого возраста. Анализ литературных данных свидетельствуют о неуклонном росте числа пациентов с осложненной желчнокаменной болезнью (ЖКБ), что сразу отражается увеличением частоты встречаемости холедохолитиаза, постхолестецистэктомического синдрома, острого билиарного панкреатита, папиллостенозов, стриктур желчевыводящих протоков [3]. Проблема восстановления адекватного пассажа желчи при осложнениях ЖКБ остается достаточно актуальной в практике общехирургического стационара и по настоящее время [4]. Доказано, что наиболее распространенной причиной обструкции желчевыводящих путей является холедохолитиаз. Возникающая гипертензия в желчных протоках, отсутствие желчи в кишечнике приводят к развитию воспалительных изменений билиарного тракта, а поступление элементов желчи в кровь вызывает интоксикацию и развитие тяжелых морфофункциональных нарушений паренхимы печени, почек и других органов и систем. Острый холангит является одним из наиболее тяжелых осложнений заболеваний желчных путей. В основе возникновения воспалительных реакций в желчевыводящих протоках, как правило, лежат два predisposing анатомо-физиологических условия: стаз желчи и возможность развития локального инфицирования [5]. Особую роль в реализации защиты организма при воспалительных процессах играет ферментное звено антиоксидантной системы, что связано с нейтрализацией свободных радикалов и реактивных молекул, образование которых значительно возрастает в условиях окислительного стресса. Неадекватное функционирование ферментов антирадикальной защиты может приводить к прогрессированию патологического процесса и увеличению частоты неблагоприятных исходов в послеоперационном периоде.

Для повышения эффективности корригирующих мероприятий требуется изучение состояния системы неспецифической защиты на местном уровне, прежде всего показателей локальной антиоксидантной защиты. Известно о многоуровневой организации антиоксидантной системы и сложной регуляции процессов перекисидации в организме, поэтому для объективной оценки ее состояния при холедохолитиазе требуется разработка алгоритма лабораторной диагностики, который позволит также вести динамическое наблюдение за эффективностью проводимых корригирующих мероприятий. Одной из современных проблем лабораторной диагностики осложненной желчнокаменной болезни остается поиск биологического материала, позволяющего осуществлять не только диагностику нарушений прооксидантно-антиоксидантного баланса на местном уровне, но и проводить систематический мониторинг состояния антиоксидантной системы и уровня свободнорадикального окисления

в желчевыводящих путях. В настоящее время в научной литературе еще не имеется достаточно сведений о возможности применения желчи для оценки уровня нарушений антирадикальной защиты в организме и прогнозирования развития неблагоприятных исходов, что требует разработки новых алгоритмов лабораторной диагностики.

Цель исследования - изучение функционирования системы антирадикальной защиты на местном уровне (в желчи) при желчнокаменной болезни и ее воспалительных осложнениях.

Материалы и методы

Обследование пациентов и забор материала проводили в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» (г. Краснодар). Материалом для исследования была желчь больных с холедохолитиазом, забор которой осуществляли при выполнении рентген-эндоскопических вмешательств с использованием эндоскопических стерильных катетеров. Критериями исключения из исследования являлись крайне тяжелое общее состояние пациента, которое не позволяло проводить эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта без угрозы угнетения витальных функций, а также заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненные непроходимостью, обуславливающие невозможность проведения эндоскопического вмешательства.

Группу 1 (n=42) составили больные с холедохолитиазом без клинических и лабораторных проявлений холангита; группу 2 (n=37) составили больные с холедохолитиазом, осложненным острым холангитом. Контрольную группу 3 составили 38 пациентов, без данных за ЖКБ, соизмеримых по полу и возрасту с другими обследованными группами.

Среди показателей ферментного звена антирадикальной защиты изучали активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ). Активность СОД в желчи определяли по методу [6], который основан на способности СОД тормозить реакцию аутоокисления кверцетина за счет дисмутации супероксидного анион-радикала, образующегося при окислении кверцетина в присутствии N,N,N1,N1-тетраметилэтилендиамина в аэробных условиях. и выражали в условных единицах активности на миллилитр желчи (усл. ед.). Определение активности КАТ в желчи проводили колориметрическим методом [7], который основан на способности пероксида водорода давать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс; об активности каталазы судили по количеству перекиси водорода, оставшейся в реакционной системе после проведенной реакции катализа, и выражали в милликаталах на литр желчи (мкат /л).

Определение антиокислительной активности желчи проводили амперометрическим методом на анализаторе антиоксидантной активности «Яуза-01-ААА» способом [8], согласно которому сначала при определенном потенциале (1,3 В) измеряли электрический ток, возникающий при окислении на поверхности рабочего электрода стандарта (аскорбиновой кислоты в концентрации от 0,1 до 8,0 мг/л), на основании полученных данных выполняли построение калибровочного графика.



Полученные цифровые данные подвергли статистической обработке методами медицинской статистики с учетом современных требований. Вычисляли средние значения полученных выборок (M), стандартные ошибки среднего арифметического (m), достоверность различий между средними значениями в группах с использованием свободного программного обеспечения – системы статистического анализа R (R Development Core Team, 2008, достоверным считали различие при $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

При выполнении исследования установлено, что активность каталазы в группе 1 была в 1,7 раза выше контрольных значений, тогда как в группе 2 ее активность возрастала в 5,1 раза (рис. 1), что указывает на значительное увеличение потребности в нейтрализации перекисных соединений на фоне воспалительного процесса.

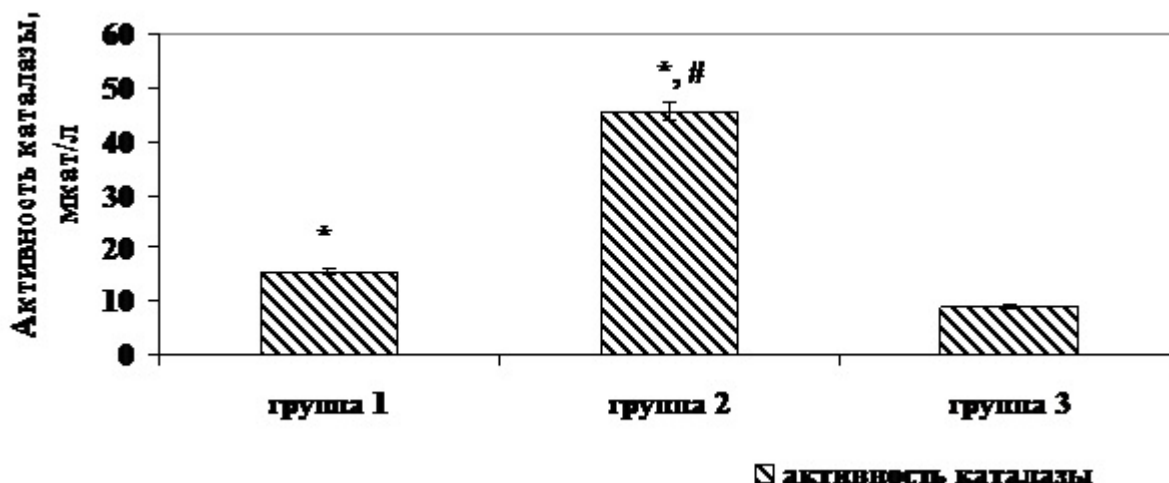


Рис. 1. Изменение активности каталазы в желчи у пациентов с холедохолитиазом при развитии холангита.

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы 3; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы 1.

Активность супероксиддисмутазы изменялась еще более существенно: в группе 1 она была в 9,1 раза выше контрольных значений, а в группе 2 ее активность возрастала 14,5 раз в сравнении с контролем и была на 59,3% выше, чем в 1 группе (рис. 2), что указывает на выраженное образование супероксидного анион-радикала при обструкции

желчных путей, а также дисбаланс в работе ферментов 1 и 2 линии антиоксидантной системы (преимущественно за счет дисмутазной активности), который может сопровождаться снижением локальной неспецифической резистентности, особенно при воспалительных осложнениях у пациентов с холедохолитиазом.

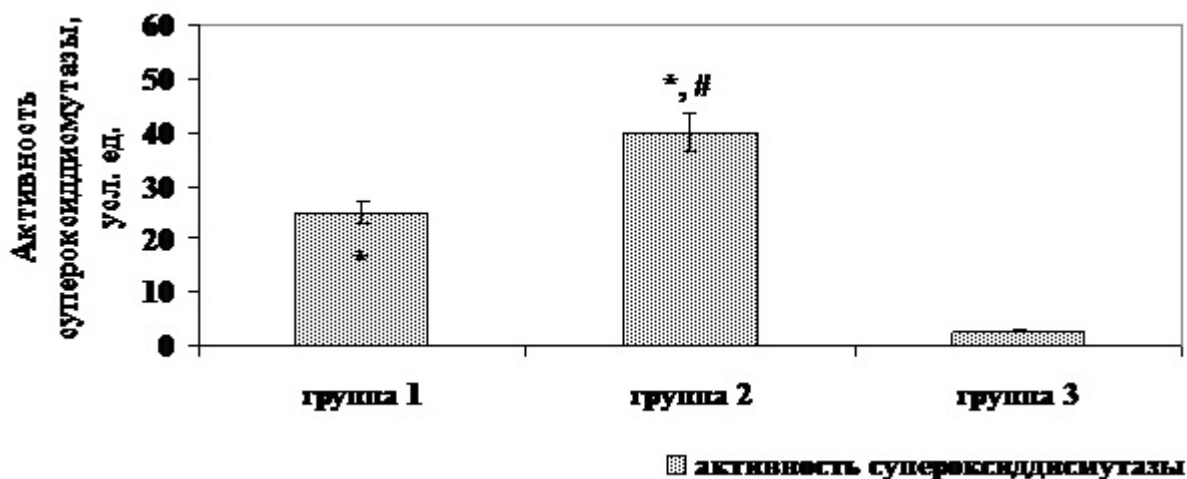


Рис. 2. Изменение активности супероксиддисмутазы в желчи у пациентов с холедохолитиазом при развитии холангита.

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы 3; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы 1.



Описанные патологические биохимические нарушения приводили к снижению антиокислительной активности желчи на 78,3% в группе 2, тогда как в группе 1, благодаря адаптивным изменениям активности ферментов антирадикальной защиты, не было выявлено достоверных нарушений суммарной антиокислительной активности желчи (рис. 3), что указывает на более глубокий дисбаланс прооксидантно-антиоксидантной системы, усугубляющего состояние пациентов при развитии острого холангита. При этом на фоне падения антиоксидантной емкости желчи возрастает интенсивность перекисного окисления липидов и образование свободных радикалов, как показателей выраженности воспалительного процесса в желчных путях, что ведет к увеличению риска возникновения гнойно-септических и рубцовых осложнений.

В условиях снижения активности низкомолекулярного звена антиоксидантной системы наиболее уяз-

вимыми для воздействия активных форм кислорода являются как свободные серосодержащие аминокислоты, так и пептидно-белковые SH-группы, окисление которых требует на 1-2 порядка более низких концентраций оксиданта, что отражается на функциональной активности белков, активные центры которых часто содержат тиолсодержащие аминокислоты. Следствием такой модификации аминокислот в белках является нарушение не только первичной, но вторичной и третичной структуры, что приводит к агрегации или фрагментации белковой молекулы в зависимости от аминокислотного состава. Поэтому увеличение активности каталазы и супероксиддисмутазы, наблюдающееся в желчи у обследованных групп пациентов указывает на компенсаторно-приспособительные реакции системы неспецифической защиты, сопровождающиеся нарушением адаптации при развитии воспалительных осложнений (холангите).

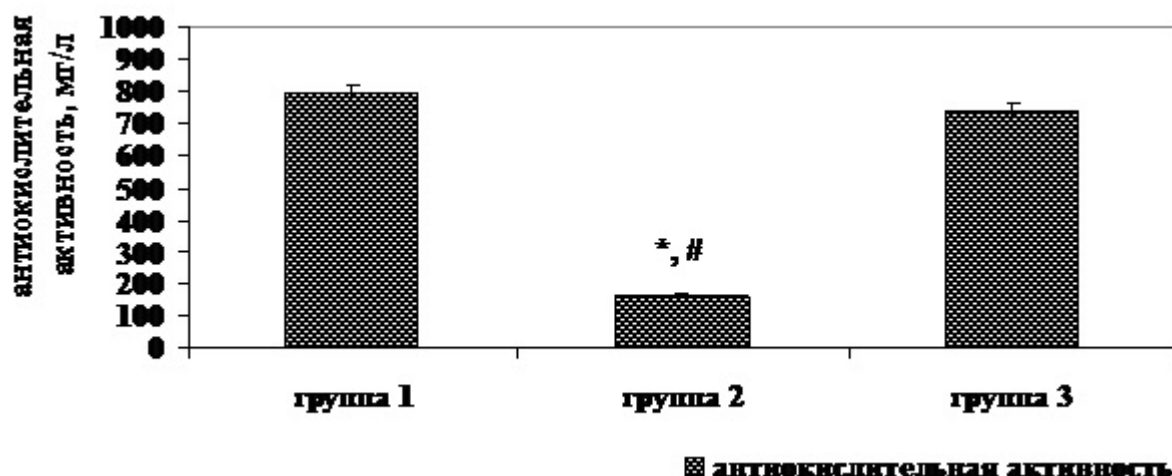


Рис. 3. Изменение антиокислительной активности желчи у пациентов с холедохолитиазом при развитии холангита.

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы 3; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы 1.

Лечение острого холангита у больных механической желтухой путем системного введения антибактериальных препаратов малоэффективно. Все это обусловлено тем, что при холангите наблюдаются выраженные нарушения в работе системы неспецифической защиты на местном уровне, что требует применения корригирующих мероприятий с антибактериальным, противовирусным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, способных усиливать микрогемодинамику, содействуя коррекции нарушений перекисного окисления биомолекул и повышению активности системы антиоксидантной защиты, дезинтоксикации, поддержанию энергетического гомеостаза желчевыводящих путей. Поэтому местное воздействие по данным научной литературы способствует сокращению продолжительности течения воспалительного процесса благодаря усилению тканевого дыхания, увеличению интенсивности обменных процессов, нормализации проницаемости сосудисто-тканевых барьеров, стимуляции фагоцитоза, повышению защитно-приспособительных реакций организма. В этих условиях наиболее эффективным и безопасным вариантом помо-

щи больным механической желтухой является малоинвазивная декомпрессия желчных путей [9, 10], которая значительно снижает интоксикацию, предотвращая риск развития гнойно-септических осложнений и уменьшая вероятность формирования полиорганной недостаточности.

На основании проведенных исследований необходимо отметить, что большое диагностическое значение для оценки уровня дисбаланса антиоксидантной системы имеет определение в желчи низкомолекулярных и ферментных компонентов антирадикальной защиты, в наибольшей степени отражающих тяжесть местных нарушений у пациентов с холедохолитиазом при холестазах и развитии холангита.

Заключение

У больных с холедохолитиазом при холестазах и развитии холангита имеется выраженная разобщенность функционирования ферментов антирадикальной защиты, приводящая в свою очередь к снижению антиоксидантного



потенциала низкомолекулярного звена антирадикальной защиты в желчи при развитии воспалительных осложнений. Изучение показателей ферментного и неферментного звеньев антирадикальной защиты в желчи позволяет достаточно точно оценивать потенциал неспецифической защиты организма, что может быть использовано в диагностическом алгоритме для малоинвазивной диагностики окислительного стресса и антиоксидантной дисфункции при холедохолитиазе. Следует отметить несколько большие резервы антиоксидантной защиты у обследованных пациентов с повышением у них активности супероксиддисмутазы, что позволяет на определенном этапе нивелировать повреждающее воздействие супероксидного анион-радикала на слизистую желчевыводящих путей. Эффективным и безопасным вариантом помощи больным с механической желтухой в остром периоде является декомпрессия желчных путей. Абсолютно не уступающая в эффективности традиционным способам желчной

декомпрессии, малоинвазивные эндоскопические методы имеют целый ряд преимуществ, таких как малотравматичность, относительная безопасность, низкое число осложнений и летальности. Дальнейшее совершенствование техники выполнения эндоскопических чреспапиллярных вмешательств, появление новых инструментов и методик, позволит сократить до минимума инвазивность вмешательства и повысить результативность эндоскопических операций в технически и тактически сложных случаях. Одновременное использование подхода с определением биохимических показателей на местном уровне (в желчи), в том числе активности каталазы и супероксиддисмутазы, позволит более эффективно проводить оценку состояния пациентов с механическими нарушениями оттока желчи и своевременно проводить коррекцию нарушений в работе локальной системы неспецифической защиты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ringold, D. A. Complications of therapeutic endoscopy: a review of the incidence, risk factors, prevention, and endoscopic management / D. A. Ringold, S. Jonnalagadda // *Tech. Gastrointest. Endosc.* – 2007. – Vol. 9, № 2. – P. 90-103.
2. Пауткин, Ю.Ф. Механическая непроходимость желчных путей (механическая желтуха) / Ю. Ф. Пауткин, А. Е. Климов. – М.: Профиль. 2 С., 2010. – 224 с.
3. Cotton, P. B. Income and Outcome Metrics Needed for Objective Evaluation / P. B. Cotton // *Endoscopic and Related Abstracts of the NIH State-of-the-Science Conference on Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) for Diagnosis and Therapy*. Bethesda, Maryland. – William H. Natcher Conference Center National Institutes of Health, 2002. – P. 81-90.
4. Агаев, Б. А. Методика дренирования желчных протоков у больных с билиодигестивными анастомозами при механической желтухе и остром холангите / Б. А. Агаев, Р. М. Агаев, Р. Ш. Гасымов // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2011. – № 1. – С. 18-22.
5. Ахаладзе, Г. Г. Гнойный холангит: вопросы патофизиологии и лечения / Г.Г. Ахаладзе // *Consilium medicum*. – 2003. – № 1. Прил. – С. 3-8.
6. Костюк, В. А. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. И. Ковалева // *Вопросы медицинской химии*. – 1990. – № 2. – С. 88-91.
7. Королюк, М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванов, И. Г. Майорова, В. П. Токарев // *Лабораторное дело*. – 1988. – №1. – С. 16-19.
8. Yashin, A. Y. A flow-injection system with amperometric detection for selective determination of antioxidants in foodstuffs and drinks / A. Y. Yashin // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2008. – Vol. 78, Issue 12. – P. 2566-2571.
9. Гусев, А. В. Дренирование и эндопротезирование желчных протоков при механической желтухе / А. В. Гусев, Б. А. Балагуров, И. Н. Боровков, О. И. Коньков, Ч. Т. Мартинш, Е. Ж. Покровский, А. В. Раскин, А. М. Станкевич // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2008. – Т. 15, № 4. – С. 97-98.
10. Завражнов, А.А. Значение малоинвазивных методов декомпрессии желчных протоков в лечении больных с механической желтухой / А. А. Завражнов, А. Ю. Попов, А. Н. Петровский, А. Н. Лищенко, М. И. Быков, П. В. Попов, В. Я. Лищишин // *Журнал им. Н. В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь*. – 2012. – № 2. – С. 54-58..

ПОСТУПИЛА 8.04.2014



В.Б. Денисенко, Э.Н. Симованьян

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАННИХ СТАДИЙ ВИЧ- ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫМ ПУТЕМ

*Ростовский государственный медицинский университет,
Кафедра детских инфекционных болезней.*

Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: detinfrostov@gmail.com

Цель: охарактеризовать клинико-иммунологические особенности начальных стадий ВИЧ-инфекции у детей, инфицированных парентеральным путем.

Материалы и методы: проведено клиническое и иммунологическое обследование 100 детей, инфицированных ВИЧ парентеральным путем, в ранние стадии ВИЧ-инфекции.

Результаты: после инкубационного периода (стадия 1) у пациентов развивалась стадия первичных проявлений 2 (2А у 54%, 2Б – у 26%, 2В – у 20% больных), затем латентная стадия 3. Скорость перехода в стадию вторичных заболеваний 4 ассоциирована с наличием групп риска в антенатальном и постнатальном периодах, заражением ВИЧ в грудном возрасте, на фоне инфекционного заболевания, развитием и продолжительным течением стадии 2В, ранним появлением лимфопролиферативного и метаболического синдромов, снижением CD4+-лимфоцитов. У детей, инфицированных ВИЧ грудном возрасте, отмечались сокращение инкубационного периода, тяжелое и продолжительное течение стадии первичных проявлений 2, быстрое присоединение ВИЧ-ассоциированных симптомов, прогрессирование иммуносупрессии, уменьшение длительности латентной стадии 3.

Заключение: результаты исследования выявили факторы, влияющие на скорость прогрессирования заболевания у детей, и особенности ранних стадий, ассоциированные с возрастом в момент заражения ВИЧ.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, иммунный статус.

V.B. Denisenko, A.N. Simovanyan

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF EARLY STAGES OF HIV INFECTION IN CHILDREN INFECTED BY THE PARENTERAL ROUTE

Rostov State Medical University,

Department of Pediatric Infectious Diseases.

29 Nahichevansky st., Rostov-on-Don, Russia, 344022. E-mail: detinfrostov@gmail.com

Purpose: to give characteristic of clinical and immunological features of HIV infection initial stages in parenterally infected children.

Materials and methods: clinical and immunological examination of 100 parenterally HIV infected children to early stages of HIV infection are surveyed.

Results: after the incubation period (stage 1) the stage of primary manifestations 2 (2A in 54%, 2B – in 26%, 2B – in 20% patients), then latent stage 3 in patients developed. Speed of transition to secondary diseases stage 4 is associated with existence of antenatal and postnatal risk groups, HIV infection at chest age, against infectious disease, development and long current of stage 2B, early emergence of lymphoproliferative and metabolic syndromes, decrease CD4+-lymphocytes count. In chest age HIV infected children, reduction of the incubation period, a heavy and long current of primary manifestations stage 2, fast accession of the HIV-associated symptoms, immunosuppression progressing, reduction of latent stage 3 duration were noted.

Summary: research results revealed disease speed progressing factors in children and early stages feature associated with age at the time of HIV infection.

Keywords: HIV infection, children, immune status.



Актуальность проблемы ВИЧ-инфекции у детей определяется продолжающимся развитием пандемии этого заболевания. В последние годы значительно возросло количество детей, заразившихся ВИЧ вертикальным путем [1]. Неуклонно увеличивается число подростков, инфицированных ВИЧ парентеральным путем при употреблении наркотиков и в результате беспорядочных половых контактов [2]. Известно, что ВИЧ-инфекция у детей характеризуется неблагоприятным течением, что связано с незрелостью иммунной системы, высокой частотой фоновых состояний, которые оказывают влияние на основные патогенетические звенья ВИЧ-инфекции – скорость репликации вируса, интенсивность иммунного ответа против ВИЧ, выраженность иммуносупрессии [3, 4]. В связи с этим большое значение приобретают не только ранняя диагностика, но и прогнозирование динамики инфекционного процесса. При обследовании взрослых пациентов установлено, что скорость прогрессирования ВИЧ-инфекции во многом зависит от особенностей ранних стадий инфекционного процесса [5, 6]. Используемая в нашей стране классификация В.И. Покровского (2001) достаточно четко отражает этапы развития инфекционного процесса и лежащие в их основе патогенетические механизмы [6]. Так, в течение инкубационного периода (стадия 1) происходит репликация вируса в клетках-мишенях. Развитие начальной вирусемии соответствует стадии первичных проявлений 2, а формирование специфического иммунного ответа, достижение равновесия между скоростью размножения вируса и его элиминации иммунной системой приводят к переходу ВИЧ-инфекции в латентную стадию 3 [4-6]. В дальнейшем в результате прогрессирования иммунологических нарушений ВИЧ-инфекция переходит в стадию вторичных заболеваний 4, затем в терминальную стадию 5. Следует отметить, что клинико-иммунологические особенности ранних стадий ВИЧ-инфекции у детей, инфицированных парентеральным путем, и их влияние на динамику инфекционного процесса до настоящего времени остаются практически не изученными.

Цель исследования – охарактеризовать клинико-иммунологические особенности начальных стадий ВИЧ-инфекции у детей, инфицированных парентеральным путем.

Материалы и методы

Обследованы 100 детей, инфицированных ВИЧ парентеральным путем в нозокомиальных очагах. Проводилось изучение жалоб, анамнеза, данных медицинской документации. Клинико-лабораторное обследование пациентов проводили один раз в три месяца. Продолжительность наблюдения колебалась от 1 до 116 мес. (медиана Ме – 24 мес., интерквартильный интервал ИКИ – 13,5-36 мес.). Диагностику стадий ВИЧ-инфекции проводили согласно классификации В.И. Покровского и соавт. (2001) [5]. В 1-ую группу вошли 44 ребенка (44%), инфицированных ВИЧ в грудном возрасте, во 2-ую группу – 56 пациентов (56%), заразившихся в возрасте старше одного года.

О состоянии иммунного статуса судили по количеству Т-хелперов (CD4+-лимфоцитов), которые являются основными клетками-мишенями для ВИЧ и отражают степень выраженности иммуносупрессии [4-6]. Содер-

жание Т-хелперов в крови исследовали в реакции непрямой иммунофлуоресценции с использованием мышиных моноклональных антител производства «Сорбент» (Россия). Учет полученных результатов осуществляли на лазерном проточном цитофлуориметре «EpiX-XL Coulter» (Франция). Согласно рекомендациям Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом для детей младшего возраста, учитывали относительное содержание Т-хелперов [5]. С целью выработки нормативного показателя обследовали 15 детей первой группы здоровья.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием компьютерной программы «R» (версия 12.11.1). Вариационные ряды абсолютных показателей исследовали на соответствие нормальному распределению по критерию Шапиро-Уилка. Поскольку не все ряды соответствовали нормальному распределению, для их характеристики вычисляли показатели Ме и ИКИ (25- и 75-квантили). Достоверность различий абсолютных показателей оценивали по критерию Манна-Уитни, относительных показателей – с использованием двустороннего варианта точного теста Фишера. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Для выявления ассоциации между клинико-иммунологическими показателями и сроками перехода в стадию вторичных заболеваний 4 применяли анализ выживаемости с использованием регрессионной модели пропорциональных интенсивностей Кокса. Вычисляли коэффициент β регрессионного уравнения, стандартную ошибку β , статистическую достоверность модели (p).

Результаты и обсуждение

Анализ анамнестических данных показал, что у всех пациентов ВИЧ-инфекция развивалась на отягощенном преморбидном фоне (табл. 1). С высокой частотой регистрировали патологию периода беременности и родов у матерей, перинатальное поражение ЦНС, ранний перевод на искусственное вскармливание в возрасте младше 3-х месяцев, инфекционные заболевания у детей. У больных 1-ой группы выявлена более высокая частота ряда фоновых состояний. У матерей этих детей чаще развивались гестоз и угроза прерывания беременности, имели место стремительные роды. В постнатальном периоде у детей чаще регистрировались перинатальное поражение ЦНС, неонатальный сепсис, ранний перевод на искусственное вскармливание, частые острые респираторные и кишечные инфекции.

Все дети, как показало эпидемиологическое расследование, были инфицированы ВИЧ парентеральным путем в нозокомиальных очагах [7]. Во время пребывания в стационаре проводились внутримышечные инъекции (100% больных), инфузионная терапия (88%), катетеризация подключичной вены (61%), переливание крови и ее препаратов (60% пациентов), что привело к заражению вирусом. Инфицирование ВИЧ у 70% детей произошло на фоне тяжелых инфекционных заболеваний (острых кишечных и респираторных инфекций, сепсиса, вирусного менингоэнцефалита), у трети больных – на фоне неинфекционной патологии (ожогов, хирургических болезней, отравлений). Причем, дети 1 группы чаще поступали в стационар по поводу инфекционных заболеваний, а пациенты 2 группы – с неинфекционной патологией.



Таблица 1

Характеристика преморбидного фона детей с ВИЧ-инфекцией

Фоновые состояния	Все больные n=100		1-ая группа n=44		2-ая группа n=56	
	n	%	n	%	n	%
Отягощенный преморбидный фон	100	100	44	100	56	100
Гестоз во время беременности	59	59	34	77,3*	25	44,6
Угроза прерывания беременности	40	40	26	59,1*	14	25
Стремительные роды	31	31	25	56,8*	6	10,7
Перинатальное поражение ЦНС	51	51	32	72,7*	19	33,9
Неонатальный сепсис	6	6	6	13,6*	0	0
Ранний перевод на искусственное вскармливание	49	49	29	65,9*	20	35,7
Частые острые респираторные инфекции	56	56	30	68,2*	26	46,4
Острые кишечные инфекции	40	40	23	52,2*	17	30,3
Заболевания на момент инфицирования ВИЧ						
Инфекционные заболевания:	70	70	39	88,6*	31	55,3
Острые кишечные инфекции	42	42	23	52,3*	19	33,9
Острые респираторные инфекции	20	20	8	18,2	12	21,4
Сепсис	7	7	7	15,9*	0	0
Менингоэнцефалит	1	1	1	2,3	0	0
Неинфекционные заболевания:	30	30	5	11,4*	25	44,6
Ожог	17	17	3	6,8*	14	25
Хирургические болезни	11	11	2	4,5	9	16,1
Отравления	2	2	0	0	2	3,6

* – достоверность различий показателей у больных 1-ой и 2-ой групп ($p < 0,05$).

Анализ анамнестических данных показал, что после инкубационного периода (стадия 1) у 54% детей развилась бессимптомная стадия первичных проявлений 2А по классификации В.И. Покровского (2001), у 26% – острая ВИЧ-инфекция без оппортунистических инфекций (2Б), у 20% – острая ВИЧ-инфекция с оппортунистическими инфекциями (2В). Медиана продолжительности стадии 1 составила 27 дн. (ИКИ 24-30 дн.), острой ВИЧ-инфекции (стадий 2Б и 2В) – 22 дн. (ИКИ 15-30 дн.). У детей 1-ой группы реже, чем у старших пациентов, развивалась бессимптомная стадия 2А (34,6% и 67,8%; соответственно; $p < 0,05$) и чаще регистрировалась стадия 2В (34,1% и 8,9%; соответственно; $p < 0,05$). Частота стадии 2Б в обеих группах была сопоставимой (29,5% и 23,2%; соответственно; $p > 0,05$). В этой группе отмечалось сокращение продолжительности инкубационного периода (Ме 24 дн., ИКИ 21-27 дн.) и увеличение длительности острой ВИЧ-инфекции (Ме 30 дн., ИКИ 27-32 дн.) по сравнению с аналогичными показателями во 2-ой группе (Ме 29 дн., ИКИ 28-30 дн. и Ме 21 дн., ИКИ 17-25 дн., соответственно; $p < 0,05$).

Из 26 больных обеих групп, у которых имела место стадия первичных проявлений 2Б, лихорадка зарегистрирована у 100%, катаральный синдром – у 73,1%, диарейный синдром – у 23,1%, мононуклеозоподобный синдром – у 19,2%, синдром желтухи – у 3,8%, менингеальный синдром – у 3,8%, синдром пятнисто-папулезной экзантемы – у 3,8%. Достоверные различия симптоматики стадии 2Б с учетом возраста в момент инфицирования ВИЧ отсутствовали.

Клиника острой ВИЧ-инфекции с оппортунистическими инфекциями 2В, которая развивалась у 20 пациентов обеих групп, включала лихорадку (100%), катаральный синдром (65%), диарейный синдром (40%), мононуклеозоподобный синдром (60%), желтушный синдром (35%), менингеальный синдром (25%), синдром пятнисто-папулезной экзантемы

(20%), а также инфекционный синдром (100%). Среди оппортунистических инфекций преобладали бактериальные инфекции (пневмония, отит, флегмона, сепсис – у 80%). Реже развивались кожно-слизистая форма инфекции простого герпеса (45%) и орофарингеальный кандидоз (10%). У детей 1 группы чаще, по сравнению с пациентами старшего возраста, возникали бактериальные инфекции (93,3% и 40%; соответственно; $p < 0,05$) и реже регистрировалась кожно-слизистая форма инфекции простого герпеса (26,4% и 100%; соответственно; $p < 0,05$).

После стадии первичных проявлений ВИЧ-инфекция переходила в латентную стадию 3. У пациентов 1 группы ее длительность была меньше, чем у старших детей (Ме 23 мес., ИКИ 20-26 мес. и Ме 32 мес., ИКИ 27-37 мес., соответственно; $p < 0,05$). При переходе в латентную стадию 3 появлялись ВИЧ-ассоциированные симптомы, связанные с прямым цитопатогенным действием вируса и гиперактивацией иммунной системы [5, 6]. Синдромальная модель этой стадии включала проявления лимфопролиферативного синдрома, в том числе генерализованную лимфаденопатию (ГЛАП) – у 100%, гепатомегалию – у 94%, спленомегалию – у 42% пациентов. У 63% больных имел место метаболический синдром – снижение массы тела на 10-30%). У детей 1-ой группы с более высокой частотой выявляли гепатомегалию (100%), спленомегалию (59,1%) и отставание в физическом развитии (75%) по сравнению с аналогичными показателями в старшей группе (89,3, 28,6% и 53,6%, соответственно; $p < 0,05$).

У пациентов обеих групп в динамике заболевания наблюдалось неуклонное снижение количества Т-хелперов. Особенно быстро иммуносупрессия прогрессировала у детей 1-ой группы. Количество CD4+-лимфоцитов у этих пациентов в дебюте латентной стадии 3 было более низким (27%, ИКИ 24-30%) по сравнению не только со здоровыми детьми (45%, ИКИ 42-48%; $p < 0,05$), но и с больными 2-ой группы



(32%, ИКИ 29-35%; $p < 0,05$). К моменту окончания латентной стадии 3 у пациентов обеих групп происходило достоверное снижение количества Т-хелперов по отношению с исходными данными ($p < 0,05$). Причем, у детей 1-ой группы этот показатель оставался более низким, чем у старших пациентов (21%, ИКИ 19-23% и 25%, ИКИ 24-26%, соответственно; $p < 0,05$).

С помощью анализа выживаемости проведено изучение ассоциации между показателями преморбидного фона, анамнеза заболевания, клиники ранних стадий ВИЧ-инфекции, количеством CD4+-лимфоцитов и сроками перехода в

стадию вторичных заболеваний 4 (табл. 2). Статистически значимые ассоциации в регрессионной модели пропорциональных интенсивностей Кокса получены для следующих показателей – угроза прерывания беременности у матери, перинатальное поражение ЦНС, ранний перевод на искусственное вскармливание, частые острые респираторные инфекции, инфицирование ВИЧ в грудном возрасте, заражение на фоне инфекционного заболевания, развитие стадии 2В, ее продолжительность, наличие ГЛАП, гепатомегалии, спленомегалии, дефицита массы тела, количество CD4+-лимфоцитов в дебюте латентной стадии 3.

Таблица 2

Показатели регрессионных моделей для факторов, ассоциированных со скоростью перехода в стадию вторичных заболеваний 4 у детей в ВИЧ-инфекцией

Факторы	Beta	Стандартная ошибка beta	P
Преморбидный фон:			
Угроза прерывания беременности у матери	0,533	0,224	0,017
Перинатальное поражение ЦНС	0,405	0,203	0,046
Ранний перевод на искусственное вскармливание	0,830	0,214	0,001
Частые острые респираторные инфекции	0,498	0,214	0,019
Анамнез заболевания:			
Заражение ВИЧ в грудном возрасте	0,568	0,207	0,006
Заражение ВИЧ на фоне инфекционного заболевания	0,745	0,226	0,001
Стадия первичных проявлений 2:			
Развитие стадии 2В	0,422	0,262	0,037
Продолжительность стадии 2В	0,026	0,010	0,008
Латентная стадия 3 (дебют):			
ГЛАП	1,030	0,270	0,001
Гепатомегалия	1,234	0,360	0,001
Спленомегалия	1,566	0,388	0,001
Дефицит массы тела	1,262	0,359	0,001
Количество CD4+-лимфоцитов	0,047	0,028	0,009

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что начальные стадии ВИЧ-инфекции с парентеральным путем заражения у детей аналогичны таковым у взрослых пациентов и соответствуют классификации В.И. Покровского (2001) [5]. После инкубационного периода (стадия 1) развивается стадия первичных проявлений 2, которая протекает в виде бессимптомной сероконверсии (2А), острой ВИЧ-инфекции без оппортунистических инфекций (2Б) или в сочетании с ними (2В). В дальнейшем ВИЧ-инфекция переходит в латентную стадию 3.

К критериям ранней диагностики ВИЧ-инфекции у детей при инфицировании парентеральным путем, помимо данных эпидемического анамнеза, относится появление у почти половины пациентов клиники острой ВИЧ-инфекции (стадия первичных проявлений 2Б и 2В). Ее симптоматика включает лихорадку, катаральный, диарейный, мононуклеозоподобный, желтушный, менингеальный и экзантематозный синдромы, у части пациентов – оппортунистические инфекции, преимущественно бактериальной этиологии. В дальнейшем в латентной стадии 3 присоединяется симптоматика лимфопролиферативного синдрома (ГЛАП, гепатомегалия, спленомегалия), отмечается снижение массы тела. Сочетание указанных клинико-анамнестических данных со снижением количества CD4+-лимфоцитов является показа-

нием для обследования на наличие антител к ВИЧ методами иммуноферментного анализа и иммуноблота.

Выявлен ряд особенностей ранних стадий заболевания у детей, инфицированных ВИЧ в грудном возрасте. К причинам быстрого развития ИДС у этих пациентов, помимо прямого и опосредованного иммунодепрессивного действия вируса, относятся физиологическая незрелость иммунной системы, высокая частота групп риска в ante-, intra- и постнатальном периодах, заражение на фоне тяжелых инфекционных заболеваний [4, 8]. В условиях фонового ИДС происходит интенсивное размножение ВИЧ в клетках-мишенях, что находит отражение в сокращении инкубационного периода (стадии 1) [6]. Быстрое накопление большого количества вирионов приводит к более выраженной и продолжительной начальной вирусемии, которая сопровождается поражением иммунокомпетентных клеток. Об этом свидетельствуют увеличение продолжительности стадии первичных проявлений 2, частое развитие симптоматики острой ВИЧ-инфекции в сочетании с оппортунистическими инфекциями (2В). При переходе в латентную стадию 3 достаточно быстро развивается гиперактивация иммунной системы, что документировано высокой частотой лимфопролиферативного синдрома. Катаболическая направленность обменных процессов в клетках приводит к частому развитию метаболического



синдрома. В результате быстрого прогрессирования иммуносупрессии сокращается промежуток времени, соответствующий равновесию между репликацией ВИЧ и его элиминацией иммунной системой. Происходит уменьшение продолжительности латентной стадии 3 и быстрое присоединение оппортунистических инфекций.

Использование регрессионной модели пропорциональных интенсивностей Кокса позволило выделить ряд показателей, ассоциированных со скоростью перехода в стадию вторичных заболеваний 4. Статистически значимые результаты, полученные для некоторых анамнестических данных (угроза прерывания беременности у матери, перинатальное поражение ЦНС, ранний перевод на искусственное вскармливание, частые острые респираторные инфекции у ребенка, заражение на фоне инфекционного заболевания), отражают, по-видимому, роль указанных факторов в формировании иммунодефицитного состояния (ИДС), на фоне которого произошло инфицирование ВИЧ [8]. Ассоциацию грудного возраста в момент заражения с быстрым прогрессированием заболевания можно объяснить незрелостью иммунной системы, большим количеством клеток-мишеней для вируса вследствие физиологического лимфоцитоза [4]. У пациентов с быстрым прогрессированием заболевания имеет место, очевидно, более выраженная и длительная начальная вирусемия, приводившая к раннему формированию нарушений в иммунной системе, о чем свидетельствует связь между частотой стадии 2В, ее продолжительностью и срокам перехода в стадию вторичных заболеваний 4 [6]. Клинико-иммунологические показатели в дебюте стадии 3 (симптоматика лимфо-пролиферативного и метаболического синдромов, уровень

CD4+-лимфоцитов), ассоциированные с неблагоприятным течением ВИЧ-инфекции, служат маркерами активной репликации ВИЧ и гиперактивации иммунной системы, которые способствуют быстрому прогрессированию иммуносупрессии и присоединению вторичных заболеваний [5].

Выводы:

К критериям ранней диагностики ВИЧ-инфекции у детей при парентеральном пути заражения относятся данные эпидемического анамнеза, появление симптоматики острой ВИЧ-инфекции (сочетания лихорадки с различной полиорганной патологией) с последующим присоединением лимфо-пролиферативного и метаболического синдромов, снижение количества CD4+ лимфоцитов, результаты серологического обследования.

При инфицировании ВИЧ грудном возрасте отмечаются сокращение инкубационного периода, тяжелое и продолжительное течение стадии первичных проявлений 2, быстрое присоединение ВИЧ-ассоциированных симптомов, прогрессирование иммуносупрессии, уменьшение длительности латентной стадии 3.

Со скоростью перехода в стадию вторичных заболеваний 4 ассоциированы наличие групп риска в антенатальном и постнатальном периодах, заражение ВИЧ в грудном возрасте, на фоне инфекционного заболевания, развитие и продолжительное течение стадии 2В, ранее появление лимфо-пролиферативного, метаболического синдромов, снижение CD4+-лимфоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тимченко В.Н. Иммунологические и лабораторные особенности ВИЧ-инфекции у детей первого года жизни / Тимченко В.Н., Архипова Ю.А., Джангавадзе Н.Д. // Журнал инфектологии. – 2013. – №1. – С. 63-68.
2. Клинико-лабораторные особенности течения ВИЧ-инфекции у детей при различных механизмах инфицирования / Баликин В.Ф., Белина Л.А., Климова О.А. и др. – Материалы X Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – М., 2006. – С. 45.
3. Денисенко В.Б. Прогнозирование течения ВИЧ-инфекции у детей, инфицированных парентеральным путем / Денисенко В.Б., Симованьян Э.Н. // Детские инфекции. – 2012. – №4. – С. 32-36.
4. Textbook of pediatric HIV care / Ed. by S. Zeichner and J. Read. – Cambridge, 2005. – 784 p.
5. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / Покровский В.В. и др. – М.: Геотар-Медицина, 2004. – 496 с.
6. Бартлетт Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2009-2010 / Бартлетт Дж., Галлант Дж., Фам П. – М.: Р. Валент, 2010. – 490 с.
7. Влияние случаев ВИЧ-инфекции, связанных с нозокомиальными очагами, на дальнейшее развитие эпидемического процесса / Саухат С.Р. и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. – № 4. – С. 16-20.
8. Рахманова А.Г. ВИЧ-инфекция у детей (Рахманова А.Г., Воронин Е.Е., Фомин Ю.А.). – СПб.: Питер, 2003. – 448 с.

ПОСТУПИЛА 28.03.2014



В.М. Женило, З.Т. Астахова, А.З. Авсарагова, М.В. Женило, А.Ю. Разин

ВЛИЯНИЕ РЕМАКСОЛА НА ГОМОЦИСТЕИНОВЫЙ ОБМЕН У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

*Ростовский государственный медицинский университет,
Кафедра анестезиологии и реаниматологии.*

*Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29.
Северо-Осетинская государственная медицинская академия,
Кафедра внутренних болезней №4.*

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

Цель: изучить влияние ремаксола и цитофлавина на гомоцистеиновый обмен и разработать метод коррекции развития гипергоцистеинемии.

Материалы и методы: обследованы 58 больных с диагнозом острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, осложненный острой сердечной недостаточностью по классификации Killip (II-III степени). Больные были разделены на две группы: первая получала традиционную интенсивную терапию, а вторая дополнительно получала ремаксол и цитофлавин. Изучали состояние обмена гомоцистеина при различных видах интенсивной терапии.

Результаты: установлено, что в первой группе и через семь суток концентрация гомоцистеина остается достоверно выше показателей контрольной группы, а во второй группе на седьмые сутки происходила полная нормализация этого очень важного фермента, определяющего развитие эндотелиальной дисфункции.

Заключение: интенсивная терапия острого инфаркта миокарда с включением цитофлавина и ремаксола снижает интенсивность патохимических реакций (развитие оксидативного стресса) и полностью нормализует обмен гомоцистеина.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, тромболитическая терапия, гомоцистеинемия, ремаксол.

V.M. Zhenilo, Z.T. Astakhova, A.Z. Avsaragova, M.V. Zhenilo, A.J. Razin

THE INFLUENCE OF REMAXOL ON HOMOCYSTEINE METABOLISM IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

*Rostov State Medical University,
Department of Anaesthesiology and Emergency Care.
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, Russia, 344022.*

*North Ossetian State Medical Academy,
Department of Internal Diseases №4.
40 Pushkinskaya St., Vladikavkaz, Russia, 362019.*

Purpose: study of Remaxol and Cytoflavin influence on homocysteine metabolism and creation of a method for correction of hyperhomocysteinemia development.

Materials and methods: we examined 58 patients with diagnosed acute myocardial infarction with ST segment elevation complicated with acute heart failure according to Killip classification (class II-III). The patients were subdivided in two groups: the first group received traditional intensive therapy while the second group additionally received Remaxol and Cytoflavin. We studied the condition of homocysteine metabolism in connection with various types of intensive care.

Results: we established that the first group even after seven days had homocysteine level consistently higher than in the control group while the second group by the seventh day demonstrated complete normalization of this essential ferment defining the development of endothelial dysfunction.

Summary: intensive therapy of acute myocardial infarction including Cytoflavin and Remaxol decreases the intensity of pathochemical reactions: development of oxidative stress, and completely normalizes homocysteine metabolism.

Keywords: acute myocardial infarction, thrombolytic therapy, homocysteinemia, Remaxol.



Введение

В нейтрализации активных форм кислорода (АТФ) огромную роль играет метионин, он в организме переходит в аминокислоту цистеин, который является предшественником глутатиона. Глутатионпероксидаза катализирует реакции восстановления различных гидроперекисей (ROOH^-), используя в качестве донора электронов восстановленный глутатион, причем эти реакции характеризуются субклеточной локализацией и субстратной специфичностью [1]. Это очень важно при формировании реперфузионного синдрома.

Гомоцистеин - аминокислота, образующаяся в организме из метионина. Метаболизм гомоцистеина происходит внутриклеточно с участием ряда ферментов, основные из которых - метилентетрагидрофолатредуктаза и цистетион- β -синтетаза. Он метаболизируется двумя путями - за счет переноса сульфатной группы, происходящего в присутствии витамина В6, или реметилирования, осуществляемого в присутствии В12 и фолиевой кислоты [2].

К негативным эффектам гомоцистеина относят его повреждающее действие на эндотелий артерий с развитием эндотелиальной дисфункции, способность стимулирования тромбообразование, активируя систему свертывания крови и агрегацию тромбоцитов.

Некоторые авторы предполагают, что под действием гомоцистеина происходит повреждение эндотелия кровеносных сосудов и в этих местах откладываются холестерин и тромбоциты крови, что предотвращает тромбообразование сосуда, однако со временем приводит к утолщению стенок артерий и сужению их просвета, развитию атеросклероза и ассоциированных с ними заболеваний, таких как острый инфаркт миокарда и инсульт [3].

Ремаксол - новый отечественный препарат, который продолжает линейку метаболотропных антигипоксантов производных янтарной кислоты, вобравший в себя самые положительные качества цитофлавина, мексидола, реамберина, мафусола и является уникальным комбинированным цитопротектором полимодального действия с высокой биодоступностью [4,5].

На сегодняшний день имеются единичные работы об использовании данного препарата в токсикологии, при острой печеночной недостаточности, заболеваниях онкологических и полиорганной недостаточности, что же касается использования ремаксоло при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST и острой сердечной недостаточности мы в доступной литературе работ не встретили и тем более при сочетании ремаксоло с другими антиоксидантами. Этой проблеме и посвящена данная научная работа.

Материалы и методы

Настоящая работа основана на клинических наблюдениях, проведенных у 58 больных (38 мужчин, 20 женщин) в возрасте 50-70 лет, которым впервые установлен диагноз острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, осложненный острой сердечной недостаточностью по классификации Killip (II-III степени).

Все пациенты поступали в кардиологическое отделение МЛПУ ГБСМП г. Владикавказа в первые 24 часа, от начала развития заболевания. Все пациенты были разбиты на две группы. Первая группа была разделена на

подгруппу (А - средней тяжести) и вторую подгруппу (В - тяжелую). Вторая группа делилась на (С) и (Д) подгруппы в соответствии с задачами нашей работы.

Тромболитическая терапия больным была проведена в течение 2-3 часов от начала клинических проявлений острого инфаркта миокарда, при наличии стандартных лабораторных и электрокардиографических критериев. Тромболитическая терапия осуществлялась путем применения тенектеплазы в дозе 0,5-0,7 мг/кг массы тела внутривенно, однократно в течение 5-10 сек в соответствии с инструкцией по применению препарата.

Наряду с тромболитической терапией больные всех групп получали следующее лечение: непрямые антикоагулянты (нефракционированный - 60,4%, низкомолекулярный - 29,6% гепарин, наркотические анальгетики (морфин, гидрохлорид - 42,6% и другие 57,4% анальгетики). А также дезагреганты (кардиомагнил, тромбо АСС и клонидогрел - 34,6%), β - блокаторы (68,72%) и ингибиторы АПФ (82,3%), нитраты (65,6%), статины (40,6%), антагонисты кальция (18,4%), кислородотерапию, антиаритмические препараты по показаниям, пеногасители, а при выраженном снижении насосной функции сердца инотропные средства: дофамин в комбинации с нитропруссидом.

Время от начала заболевания до проведения ТЛТ и интенсивной терапии составило в среднем $3,54 \pm 0,22$ часа.

Пациенты второй группы (разработанный вариант лечения) дополнительно получали метаболическую кардиопротекторную терапию по схеме:

- на догоспитальном этапе цитофлавин 10,0 мл, разведенный в 200 мл 5% раствора глюкозы в/в - 3-5 мг/мин;

- на госпитальном этапе в палатах интенсивной терапии кардиологии после тромболитической терапии в/в ремаксол 400 мл со средней скоростью 3-4 мл/мин под контролем ЦВД, АД и диуреза. Затем через 6-8 часов после ремаксоло, цитофлавин 10 мл, разведенный в 100 мл 5% растворе глюкозы в/в капельно со скоростью 2-3 мл/мин.

Метаболическая цитопротекторная терапия проводилась в течение 3-5 дней.

Суммарное определение гомоцистеина в сыворотке крови определяли методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах. Метод исследования является высокочувствительным (точность - 1 мкмоль/л) и легко воспроизводимым. Биоматериал на исследования сдавали натощак за 8 часов до приема пищи. Референтные значения: для мужчин 5,46-16,20 мкмоль/л, для женщин 4,44 - 13,56 мкмоль/л).

Динамику концентрации гомоцистеина изучали на четырех этапах исследования при различных вариантах ИТ: исходные (до лечения), через 1 час после ИТ, через 24 часа и через 7 дней.

Данные исследований обработаны методом вариационной статистики. Использован пакет прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ по критерию Стьюдента и Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

Динамика изменения уровня гомоцистеина у больных ОИМ при тромболизисе тенектоплазой при стандартной интенсивной терапии представлена в таблице №1. Данные таблицы свидетельствуют о том, что в первой группе



в подгруппе «А» уровень гомоцистеина увеличивался на этапе до проведения ТЛТ – на 35,21%, через 1 час после ТЛТ – на 85,47%, через 24 часа – на 59,17% и через 7 дней

– на 43,27% ($p < 0,05$) по сравнению с группой здоровых людей.

Таблица 1.

Динамика изменения уровня гомоцистеина у больных ОИМ при тромбозисе теноктоплазой при стандартной и разрабатываемой ИТ ($M \pm m$)

№ п/п	Контрольная группа здоро- вые	Группы		До тромбо- лит. терапии	Через 1 час после ТЛТ	Через 24 часа после ТЛТ	Через 7 дней после ТЛТ
		Подгруппы					
	9,43±2,25 мкмоль/л	I группа	A (n=13)	12,75±1,24*	17,49±1,08*	15,01±1,12*	15,51±1,16*
			B (n=14)	28,52±1,34*	30,55±1,82*	29,5±1,47*	25,3±1,52*
		II группа	C (n=16)	14,17±1,13*	16,51±1,13*	13,21±1,26*	10,64±1,13**
			D (n=15)	27,64±1,24*	29,34±1,52*	26,13±1,45*	12,54±1,73**

* $p < 0,05$ по критерию Вилкоксона по сравнению с нормой

Таким образом, для средней степени сердечной недостаточности (Класс IIb Killip, 1967) характерно повышение концентрации гомоцистеина в умеренной степени со снижением его к 7 суткам до 13, 51±1,16 мкмоль/л.

Для подгруппы «В» первой группы (Класс III по Killip, 1967) характерно повышение концентрации гомоцистеина на тех же этапах в 3,02; 3,24; 3,13 и 2,68 раза, т.е. с нарастанием общей тяжести состояния больных и увеличивается в крови концентрация гомоцистеина ($p < 0,05$).

Следовательно, незащищенный тромбозис при традиционной медикаментозной терапии не сопровождается нормализацией обмена гомоцистеина, одного из существенных факторов риска дальнейшего прогрессирования заболевания.

Динамика изменения уровня гомоцистеина у больных ОИМ при тромбозисе теноктоплазой при использовании ремаксоло и цитофлавина свидетельствуют о том, что через один час после ТЛТ и ИТ концентрация гомоцистеина увеличивается в обеих подгруппах: в подгруппе «С» – на 75,5%, а в подгруппе «Д» – на 211,14% ($p < 0,05$) (табл. 1). Через 24 часа остается повышенной на 40,08% и 177,1% соответственно, а к седьмым суткам наступала полная нормализация концентрации гомоцистеина в обеих подгруппах и составила 10,64±1,13 мкмоль/л и 12,54±1,73 мкмоль/л.

Сравнительная оценка динамики показателей уровня гомоцистеина у больных ОИМ 1 и 2 групп показала,

что в целом концентрация гомоцистеина до ТЛТ через один час и через сутки достоверно не отличалась, но выраженность концентрации в подгруппах «С» и «Д» была меньше. Обращает на себя внимание то, что в первой группе и через семь суток она остается достоверно выше показателей контрольной группы, а во второй группе на седьмые сутки происходила полная нормализация концентрации гомоцистеина, этого очень важного фермента, определяющего развитие эндотелиальной дисфункции (табл. 1).

Выводы

1. При стандартном варианте интенсивной терапии острого инфаркта миокарда тромболитическая терапия оказывает отрицательное влияние на миокард при его ишемии с последующей оксигенированной реперфузией с развитием тяжелых функционально-метаболических нарушений в миокарде, проявляющимися нарастанием концентрации гомоцистеина и развитием оксидативного стресса.

2. Интенсивная терапия острого инфаркта миокарда с включением цитофлавина и ремаксоло снижает интенсивность патохимических реакций (развитие оксидативного стресса) и полностью нормализует обмен гомоцистеина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пасечник И.Н. Окислительный стресс как компонент формирования критических состояний у хирургических больных. Дисс. ...докт. мед. наук. -Р/Д, 2004.-206 с.
2. Костюченко Г.И., Баркаган З.С. Диагностика и методы коррекции гипергомоцистеинемии в кардиологической практике: Пособие для врачей. М., 2003.-182 с.
3. Faria-Neto J.R., Chagas A.C., Bydlowski S.P. et al. Hyperhomocysteinemia in patients with coronary artery disease. Braz J Med.Biol.Res., 2006; 39 (4): 455-463.
4. Смирнова Н.Г., Уефу Г., Коваленко А.П., Власов Т.Д. Влияние инфузионного гепатопротектора ремаксоло на функцию печени крыс на модели обтурационной желтухи// Экспериментальная и клиническая фармакология.-2010.-№ 9.-С.24-27.
5. Суханов Д.С., Иванов А.К., Романцов М.Г., Коваленко А.Л. Лечение гепатотоксических осложнений противотуберкулезной терапии сукцинатсодержащими препаратами// Российский медицинский журнал.-2009.-№ 6.-С.22-23.



В.Г. Заика¹, Н.Ю. Пшеничная², Г.Н. Остапенко¹, И.А. Демидов³

ОСОБЕННОСТИ ПОГРАНИЧНЫХ ПСИХИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Ростовский государственный медицинский университет,

¹Кафедра психиатрии,

²Кафедра инфекционных болезней с курсами детских инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС,

³Кафедра внутренних болезней №2.

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: doc.ogn@yandex.ru

Цель: дать качественную и количественную характеристику пограничных психических расстройств у больных хроническим гепатитом С (ХГС).

Материалы и методы: исследование проведено у 72 больных ХГС со стадией фиброза F0-F3 в фазе реактивации (РНК HCV «+»). Для оценки психологического профиля личности использовали адаптированный стандартизованный многофакторный опросник для исследования личности. Для характеристики депрессии использовали шкалу Бека. С целью объективизации клинко-психопатологических симптомов была использована шкала по 3-балльной системе для количественной регистрации психических изменений.

Результаты: общая слабость и повышенная утомляемость выявлены у подавляющего большинства больных (77,8%). Частыми нарушениями при ХГС были головная боль (33,3%) и головокружение (20,8%), распространёнными явились разнообразные нарушения сна: повышенная сонливость отмечалась в 12,5%, бессонница – в 19,6%. По шкале Бека у 31,9% пациентов установлены клинические проявления субдепрессии, в 20,8% - клинически значимой депрессии. Жалобы на раздражительность высказывали 16,7% больных. У 24-х больных (33,3%) отмечалась выраженная астенизация. Из них 20 (83,3%) пациентов находились в состоянии психической дезадаптации, 14 (58,3%) больных самостоятельно прервали курс комбинированной противовирусной терапии.

Заключение: пограничное поражение психической сферы оказывает дезадаптирующее влияние на пациентов, во многом определяет клиническую картину заболевания, приверженность пациентов к лечению.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, пограничные психические расстройства, психическая дезадаптация.

V.G. Zaika¹, N.Yu. Pshenichnaya², G.N. Ostapenko¹, I.A. Demidov³

FEATURES OF THE BORDER MENTAL DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Rostov State Medical University,

¹Department of Psychiatry,

²Department of infectious diseases with courses of pediatric infectious diseases and epidemiology,

³Department of therapy №2.

29 Nahichevansky st., Rostov-on-Don, Russia, 344022. E-mail: doc.ogn@yandex.ru

Purpose: to give a qualitative and quantitative description of border mental disorders in patients with chronic hepatitis C (CHC).

Materials and methods: the study included 72 patients with CHC with the stage of fibrosis F0-F3 in reactivation phase (HCV RNA +). Following tests for evaluation of border mental disorders were considered: adapted standardized multifactorial questionnaire for study of psychological personality profile and Beck Depression Inventory. In order to render the clinic-psychopathological symptoms 3-point system scale was used for the quantitative recording of mental changes.

Results: the majority of the patients (77,8%) demonstrated general weakness and fatigue. Frequent violations of the CHC were headache (33,3%), vertigo (20,8%), variety of sleep disturbances: increased drowsiness (12,5%), insomnia (19,6%). According to Beck Depression Inventory 31,9% of patients showed clinical manifestations of subdepression, 20,8% - clinically significant depression. 16,7% of patients complained of irritability. 20 (83,3%) out of 24 patients with significant manifestation of the



asthenic phenomenon were in the state of mental maladjustment. 14 (58,3%), patients independently interrupted the course of combination antiviral therapy.

Summary: borderline defeat of psychic has a disadaptation effect on patients, largely determines the clinical picture of the disease and adherence to treatment.

Keywords: hepatitis C, mental disorders, psychiatric disadaptation..

Введение

В последнее время увеличилась заболеваемость хроническими гепатитами, ведущими этиологическими факторами которых являются гепатотропные HBV и HCV [1]. Распространение хронического гепатита С (ХГС) имеет неуклонную тенденцию к росту [2]. Высокая частота развития осложнений ведет к неблагоприятным последствиям у лиц трудоспособного возраста, страдающих ХГС [3]. В связи с этим, восстановление физического, психического и социального функционирования больных хроническими заболеваниями печени и улучшение их качества жизни приобретает медико-социальную значимость.

В последние десятилетия психотические нарушения при вирусных гепатитах изучены большим количеством специалистов [4,5]. При этом, непсихотические психические нарушения, по-прежнему, остаются за пределами активного интереса инфекционистов и терапевтов. Тем не менее, такие нарушения часто бывают одними из первых внепеченочных проявлений в клинике вирусного гепатита и сохраняются на всём протяжении болезни [6]. Психические нарушения могут в некоторой мере определять степень тяжести заболевания, а также обуславливают определённые психологические трудности при лечении таких больных. Клиническое течение ХГС сопровождается значительным патоморфозом печени, что отражается и на особенностях психического статуса, ассоциированного с этой патологией [6]. Почти не встречаются состояния помрачённого сознания и галлюцинаторно-бредовые психозы инфекционного происхождения, но преобладают психические нарушения пограничного уровня [4].

Цель исследования - дать качественную и количественную характеристику пограничных психических расстройств у больных ХГС.

Материалы и методы

Исследование проведено у 72 больных ХГС. Критериями включения пациентов в настоящее исследование были

случаи верифицированного ХГС в фазе реактивации (РНК HCV «+») со стадией фиброза F0-F3. Критериями исключения больных из исследования явились проявления печёночной энцефалопатии, психические и поведенческие нарушения вследствие употребления психоактивных веществ.

Возраст пациентов находился в пределах 26-58 лет, в среднем $35,2 \pm 2,8$ лет. Среди исследованных пациентов преобладали мужчины (57 человек - 79,2%). Длительность течения вирусной инфекции в общей группе больных была от 1 года до 17 лет, в среднем составляя $5,1 \pm 2,6$ лет.

Для оценки психологического профиля личности использовали адаптированный стандартизированный многофакторный опросник для исследования личности (СМИЛ). Данный опросник характеризует в совокупности индивидуально-типологические свойства испытуемого и устанавливает тип реагирования на болезнь. С целью объективизации клинко-психопатологических данных была использована специально разработанная шкала, предоставившая возможность унифицированной количественной регистрации психических изменений по 3-балльной системе: 0 - отсутствие, 1 - слабая, 2 - умеренная, 3 - выраженная степень симптома. Для характеристики депрессии использовали шкалу Бека.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного пакета для статистического анализа STATISTICA 7.0 (StatSoft, США). Для оценки влияния фактора на признак использовали дисперсионный анализ. Тесноту связи между признаками изучали с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена. Для классификации больных по совокупности изучаемых признаков использовали кластерный анализ.

Результаты и их обсуждение

В результате применения клинко-психопатологического метода у больных ХГС были выявлены нервно-психические симптомы, представленные в табл. 1.

Таблица 1

Частота основных нервно-психических симптомов у больных ХГС (n=72)

Жалобы	Абсолютное число	%
Слабость, вялость, повышенная утомляемость	56	77,8
Головная боль	24	33,3
Головокружение	15	20,8
Бессонница	14	19,4
Сонливость	9	12,5
Плаксивость	5	6,9
Раздражительность	12	16,7
Депрессия	27	37,5
Апатия	8	11,1
Эйфория	5	6,9
Эмоциональная лабильность	10	13,9
Страх	3	4,2



Общая слабость и повышенная утомляемость при незначительном физическом и умственном напряжении были выявлены у подавляющего большинства больных (77,8%). Средний балл ранжированной оценки слабости составил $2,2 \pm 0,04$. Отмечена достоверная прямая зависимость между степенью слабости и выраженностью анорексии ($R=0,67$, $p=0,03$), тошноты ($R=0,52$, $p=0,01$), головной боли ($R=0,34$, $p=0,046$), головокружения ($R=0,39$, $p=0,045$), боли в правом подреберье ($R=0,29$, $p=0,041$), максимальным подъёмом температуры ($R=0,37$, $p=0,035$), а также жалобами больных на снижение настроения ($R=0,27$, $p=0,02$).

Частыми нарушениями при ХГС были головная боль (33,3%) и головокружение (20,8%).

Довольно распространёнными среди пациентов с ХГС являлись разнообразные нарушения сна. Повышенная сонливость отмечалась в 12,5%, бессонница – в 19,6%. Следует отметить, что у некоторых пациентов за время болезни наблюдалась как повышенная сонливость, так и недостаточность сна (последняя возникала, как правило, во время пребывания в стационаре).

27 (37,5%) больных отмечали, что после начала болезни у них наблюдалось подавленное, «плохое» настроение, они не ощущали бодрости. В основном, они связывали это непосредственно с фактом заболевания, с нарушением жизненных планов, но иногда не могли понять, почему «ухудшилось настроение».

Выраженность жалоб на снижение настроения коррелировала с максимальным подъёмом температуры ($R=0,28$, $p=0,036$), выраженностью слабости ($R=0,27$, $p=0,044$). Наблюдалась обратная корреляция с уровнем объективно определяемой раздражительности ($R=-0,30$, $p=0,036$) и отрицательным отношением к обследованию ($R=-0,33$, $p=0,038$).

Отдельно проводилась оценка объективных гипотимических проявлений. По шкале Бека у 23 (31,9%) пациентов установлены клинические проявления субдепрессии, у 15 (20,8%) – клинически значимой депрессии. У больных ХГС с депрессией отмечалось психомоторное и мимическое угнетение, замедленность речи, присутствовали пессимизм, переоценка трудностей ситуации.

Жалобы на раздражительность высказывали 12 (16,7%) больных. Выраженность объективных признаков раздражительности была большей у больных, нарушавших лечебный режим ($F=30,2$; $p<0,001$), и коррелировала с отрицательным отношением к психологическому обследованию ($R=0,68$, $p=0,036$), уровнем эмоциональной лабильности ($R=0,32$, $p=0,045$). Отмечалась отрицательная корреляция с выраженностью жалоб на снижение настроения ($R=-0,31$, $p=0,037$).

Жалобы на раздражительность были достоверно более существенными у женщин ($F=5,12$, $p<0,01$). Эти жалобы коррелировали с выраженностью ощущения тяжести в правом подреберье ($R=0,39$, $p=0,028$).

У 10 (13,9%) больных выявлены признаки эмоциональной лабильности, усиливающиеся у пациентов с вирусной нагрузкой выше 200000 МЕ/мл. По результатам однофакторного дисперсионного анализа выраженность вирусной нагрузки ($F=4,68$, $p<0,05$) и соблюдение лечебного режима ($F=5,88$; $p<0,05$) прямо и достоверно влияли на эмоциональную лабильность, о чем свидетельствовали высокие значения критерия

Фишера F и его достоверность. Отмечалась корреляционная связь между уровнем эмоциональной лабильности и уровнем объективных признаков раздражительности ($R=0,45$, $p=0,023$). Эмоциональная лабильность обратно коррелировала с выраженностью ощущения тяжести в правом подреберье ($R=-0,35$, $p=0,05$).

Наблюдались также различные ипохондрические проявления, чаще в виде повышенного внимания к болезненным ощущениям, результатам обследования и назначенному лечению, реже в виде многочисленных, эмоционально окрашенных и детализированных соматических жалоб; всего у 8 (11,1%) больных. Интенсивность ипохондрических проявлений коррелировала с возрастом больных ($R=0,31$, $p=0,043$).

Повышение настроения во время пребывания в стационаре наблюдалось у 5 (6,9% больных) в легко выраженной форме. Такие больные выглядели оживлёнными и не жаловались на самочувствие. Они тяготились пребыванием в стационаре, однако, в целом, адекватно оценивали состояние собственного здоровья и придерживались советов врачей.

Большинство обследованных больных проявляло положительное отношение к психологическому обследованию, но 17 (23,6%) из них характеризовались различной степенью отрицательного отношения.

Степень отрицательного отношения к психологическому обследованию коррелировала с возрастом больных ($R=0,35$, $p=0,034$), объективными признаками раздражительности ($R=0,40$, $p=0,037$). Выявлена обратная корреляция со степенью выраженности тяжести в правом подреберье ($R=-0,29$, $p=0,033$) и с уровнем жалоб на снижение настроения ($R=-0,37$, $p=0,035$).

При оценке психической адаптации по адаптированному стандартизированному многофакторному опроснику для исследования личности (СМИЛ) формирование невротического типа личности выявлено у 27 (37,5%) больных с доминированием ипохондрических, депрессивных и/или истерических проявлений, параноидального типа – у 19 (26,4%) пациентов. У 24 (33,3%) больных формировалась «невротическая триада» с превышением всех трех показателей по шкалам ипохондрии, депрессии, истерии выше 50-ти Т-баллов. Больных с превышением Т-баллов по первым трем шкалам опросника СМИЛ выше 50, высокой реактивной тревожностью и субдепрессией относили к пациентам с психической дезадаптацией. Количество больных ХГС с признаками психической дезадаптации составило 24 (33,3%). Используя коэффициент ранговой корреляции Спирмена была выявлена умеренная связь психической дезадаптации с субъективными соматическими проявлениями, характерными для больных ХГС: синдромом желудочной диспепсии ($R=0,57$, $p<0,001$), кишечной диспепсии ($R=0,42$, $p<0,001$), вегетативными проявлениями – тахикардией, повышенной потливостью ($R=0,51$, $p<0,001$).

С целью выделения дискретных клинических групп больных в зависимости от наличия пограничных психических расстройств и их выраженности был проведён кластерный анализ в пространстве всех исследованных симптомов. Наиболее информативной с точки зрения содержательной интерпретации оказалась двухкластерная модель (табл. 2).



Частота основных нервно-психических нарушений у больных ХГС, разделенных на два кластера

	Кластер 1 (n=43)		Кластер 2 (n=29)	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Слабость, вялость, повышенная утомляемость	29	67,4	27	93,1
Головная боль	3	7,0	21	72,4
Головокружение	4	9,3	11	37,9
Бессонница	2	4,7	12	41,4
Сонливость	3	7,0	6	20,7
Плаксивость	1	2,3	4	13,8
Раздражительность	3	7,0	9	31,0
Депрессия	3	7,0	24	82,8
Апатия	2	4,7	6	20,7
Эйфория	4	9,3	1	3,4
Эмоциональная лабильность	2	4,7	8	27,6
Страх	1	2,3	2	6,9

Принадлежность к 1-му кластеру соответствует незначительной выраженности явлений астении, в то время как 2-й кластер определяет группу больных с заметным наличием расстройств астенического плана. Как свидетельствуют результаты кластерного анализа, выраженность проявлений астенического симптомокомплекса в целом сопровождается существенным ухудшением субъективной оценки пациентами состояния собственного здоровья.

Оценка влияния на принадлежность к выделенным кластерам характеристик острого периода вирусного гепатита показала, что среди больных с заметной выраженностью астенических явлений (2-й кластер) достоверно чаще встречались больные с вирусной нагрузкой свыше 200000 МЕ/мл ($p < 0,05$).

Среди больных с заметной выраженностью астенических явлений (2-й кластер) 20 (69%) пациентов находились в состоянии психической дезадаптации, 14 (48,3%) пациентов самостоятельно прервали курс комбинированной противовирусной терапии. Среди пациентов, относящихся к 1-му кластеру число пациентов с психической адаптацией составило 4 (9,3%), а количество больных, прервавших курс комбинированной противовирусной терапии – 2 (4,7%). Критерий хи-квадрат Пирсона между отказом от комбинированной противовирусной терапии психической дезадаптацией составил 21,5 при $p < 0,001$.

Вирусные гепатиты являются одними из наиболее распространенных на сегодняшний день инфекционных заболеваний. В мире насчитывается более 500 млн. человек, инфицированных вирусом гепатита С. Поскольку ХГС долгое время протекает бессимптомно, предполагается существование еще более значительной части популяции людей, имеющей скрытое заболевание. Вирусные гепатиты коморбидны с различными психическими расстройствами. Распространенность психических расстройств среди больных ХГС составляет, по данным разных авторов, от 37 до 83% [7-9]. Прогресс в области терапии хронических заболеваний печени неминуемо отразился и на психопатологических проявлениях, развивающихся

у таких больных. Патоморфоз психических нарушений привел к тому, что на передний план вышли расстройства непсихотического уровня [10]. Большинство исследователей указывают на то, что непсихотические нарушения всегда имеют место в клинике ХГС, даже если последние протекают без осложнений [11]. Такие нарушения не считаются специфическими, но обнаруживается типичная психопатологическая симптоматика. Есть данные [12], что психические расстройства наблюдаются у больных со сниженной функциональной способностью печени, идут параллельно со степенью тяжести ХГС и бесследно исчезают после восстановления функции печени. По другому мнению [13], изменения психической деятельности являются не осложнениями течения болезни, а характерной составной частью клинической симптоматики ХГС; параллелизм между степенью желтухи и тяжестью нарушений психики отсутствует, при этом у ряда больных эти соотношения являются обратными. Отмечается возможность развития психических расстройств уже после исчезновения желтухи и нормализации печеночных функций [12,13].

Изучение пограничных психических расстройств у больных ХГС и выявление их частоты и выраженности приводит к формированию вопроса, каким же образом должна осуществляться консультативная психологическая помощь в инфекционном стационаре? По нашему мнению, в стационарах со значительным количеством больных с этим заболеванием существует необходимость во внедрении штатной должности психотерапевта, поскольку при осуществлении плановой медицинской помощи пациентам с ХГС врач сталкивается с преимущественно доклиническими расстройствами психической сферы, необходимостью применения психотерапевтических способов коррекции этих расстройств. Основной частью консультативной работы психотерапевта должны быть советы и рекомендации врачам-инфекционистам относительно построения тактики ведения «проблемных» в психологическом плане больных. В тех случаях, когда имеющиеся поведенческие реакции содержательно



связаны с ХГС и с ситуацией лечения (например, повышенное беспокойство из-за возможных последствий или наоборот, отказ от лечения при возникновении психотических состояний), обязательно должны проводиться психокоррекционные мероприятия. Консультативная помощь психотерапевта в таком случае должна осуществляться по принципу надзора (супервизии).

В ситуации, когда психическое расстройство (прежде всего, нарушения невротического уровня) носит характер сопутствующей психоневрологической патологии, психотерапевт, психиатр должен работать с больным непосредственно. Но и в таких случаях терапевтической задачей консультанта должно быть не столько лечение собственно психического расстройства и тем более не долгосрочные психотерапевтические мероприятия, а помощь больному в завершении важнейшего на данный момент лечения инфекционного заболевания и противостояние препятствиям, которые на этом пути могут быть вызваны психологическими и поведенческими нарушениями.

Таким образом, следует подчеркнуть основную цель психокоррекционных мероприятий в инфекционных отделениях - максимальное содействие лечению основного (инфекционного) заболевания, первоочередное выявление и коррекция именно тех расстройств, которые ставят

под угрозу адекватность позиции больного в отношении лечения и соблюдения диетических и режимных ограничений.

Следует указать, что в случае возникновения психотических расстройств у больных психотерапевт может своевременно их распознать и поставить вопрос о необходимости госпитализации больных в психиатрический стационар.

Таким образом, необходимость обеспечения в инфекционных отделениях психологической и психотерапевтической помощи профессионального уровня является очевидной.

Выводы

1. Пограничное поражение психической сферы оказывает дезадаптирующее влияние на пациентов, во многом определяет клиническую картину заболевания, приверженность пациентов к лечению.
2. Диагностика психосоматических расстройств возможна при использовании психологических тестов и позволяет инфекционисту выделить категорию больных, нуждающихся в специализированной психиатрической помощи еще на этапе планирования комбинированной противовирусной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дудник О. В., Орлова С. Н., Федоровых Л. П. Использование Школы для больных с хроническими вирусными гепатитами В и С для профилактики осложнений и тяжелых форм течения заболеваний // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2012. – № 21. – С. 95-100.
2. Веди́на Л. А., Ястребова О.Н. Диагностика гепатита С: «неопределенный» результат // Справ. зав. КДЛ. – 2013. – № 2. – С. 37-47.
3. Ряженев В. В., Емченко И.В. Прогнозирование клинических исходов у пациентов с хроническим гепатитом С при различных стратегиях противовирусной терапии // Клин. фармакология и терапия. – 2013. – № 1. – С. 34-38.
4. Григорович М.С., Злоказова М.В., Мариничева Л.П., Мамаева М.А. Психосоматические аспекты инфекционной патологии человека. // Инфекционные болезни. -2007. -Т.5. -№2. - С.56-61.
5. Никоноров А.А., Никулина М.А. Роль уровня тревожности в формировании психогенного стресса у больных с острыми вирусными гепатитами В и стресс- индуцированного нарушения структурно-функционального состояния биомембран // Интеллект. Инновации. Инвестиции. -2010.- №1. – С.80-84.
6. Жук Е.А., Грищенко Е.Г., Николаева Н.Н., Петрова М.М. Сома́топсихический статус у мужчин с хроническим гепатитом С на фоне проведения комбинированной противовирусной терапии. // Сибирский медицинский журнал.-2009. –Т.86.- №3.-С.53-56.
7. Dieperink E., Willenbring M., Ho S.B. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: a review // Am. J. Psychiatry. – 2000. – Vol. 157. – P. 867-876.
8. Giunta B., Somboonwit C., Nikolic W.V. et al. Psychiatric implications of hepatitis-C infection // Crit. Rev. Neurobiol. – 2007. – Vol. 19, N 2-3. – P. 79-118.
9. Hilsabeck R.C., Hassanein T.I., Carlson M.D. et al. Cognitive functioning and psychiatric symptomatology in patients with chronic hepatitis C // J. Int. Neuropsychol. Soc. – 2003. –Vol. 9. – P. 847-854.
10. Kraus M.R., Schafer A., Csef H. et al. Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C // Psychosomatics. – 2000. – Vol. 41. – P. 377-384.
11. Yovtcheva S.P., Rifai M.A., Moles J.K. et al. Psychiatric comorbidity among hepatitis C-positive patients // Psychosomatics. – 2001. – Vol. 42. – P. 411-415.
12. Невзорова Т.А., Коканбаева Р.Ф. О психических изменениях при болезни Боткина (эпидемическом гепатите) // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1955. – Т. 55, вып. 8. – С. 561-565.
13. Молохов А. Н. О церебральных расстройствах при эпидемическом гепатите (болезни Боткина) // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1958. – Т. 58, вып. 3. – С. 264-268.

ПОСТУПИЛА 20.04.2014



УДК:616.124-089.843

В.В. Коршунов¹, Г.В. Чудинов², В.П. Терентьев²

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОСТОЯННОЙ ЭКС У СТИМУЛЯЦИОННО ЗАВИСИМЫХ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ПАТТЕРНАМИ ВОЗБУЖДЕНИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

*Центр кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБУ РО «РОКБ»,
Отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца
и электрокардиостимуляции (ХЛСНРСиЭКС).*

Россия, 344015, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170. E-mail: v.v.korshunov@gmail.com

Ростовский государственный медицинский университет,

Кафедра внутренних болезней с основами физиотерапии № 1.

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: vpterentev@mail.ru

Цель: сравнительный анализ эффективности постоянной КС и параметров качества жизни у стимуляционно зависимых пациентов с различными паттернами возбуждения правого желудочка.

Материалы и методы: обследованы 108 пациентов с гемодинамически значимыми нарушениями АВ-проведения. Все пациенты были разделены на 2 клинические группы в зависимости от способа выполнения ЭКС.

Результаты: выявлены улучшения морфологии комплекса QRS у пациентов с альтернативной ЭКС. Установлено, что межжелудочковая механическая задержка у пациентов при выполнении апикулярной КС была достоверно выше по сравнению с показателями в группе больных с альтернативной стимуляцией. Выявлена относительно низкая толерантность к физическим нагрузкам, а также наименьшие значения физического компонента здоровья у больных контрольной группы.

Заключение: постоянная КС у больных ХСН со значимыми нарушениями АВ-проведения при параклиническом позиционировании правожелудочкового электрода является предпочтительной альтернативой апикулярной кардиостимуляции.

Ключевые слова: электрокардиостимуляция, параклиническое позиционирование правожелудочкового электрода.

V.V. Korshunov¹, G.V. Chudinov², V.P. Terentiev²

COMPARATIVE EVALUATION OF PERMANENT CARDIAC PACING IN PACEMAKER-DEPENDENT PATIENTS WITH DIFFERENT PATTERNS OF RIGHT VENTRICLE EXCITATION

¹Rostov Regional Cardiovascular Surgery Center,

Department of surgical treatment of complex cardiac arrhythmias and pacing.

170 Blagodatnaya st., Rostov-on-Don, Russia, 344015. E-mail: v.v.korshunov@gmail.com

²Rostov State Medical University,

Department of Internal Medicine with the basics of physical therapy № 1.

29 Nahichevansky st., Rostov-on-Don, Russia, 344022. E-mail: vpterentev@mail.ru

Purpose: comparative analysis of the effectiveness of permanent cardiac pacing and quality of life in the pacemaker-dependent chronic heart failure patients with different patterns of excitation of the right ventricle.

Materials and methods: we examined 108 patients with hemodynamically significant atrioventricular conduction disturbances and chronic heart failure who underwent permanent pacemaker implantation. All patients were divided into 2 groups depending on performed right ventricle pacing site.

Results: in assessing the electrocardiogram have been improvements in the dynamics of the QRS morphology in patients with alternative para-Hisian site pacing. It was established that the interventricular mechanical delay in patients of the apical group pacing was significantly higher compared with an alternative stimulation patients group. Revealed relatively low exercise tolerance, as well as the lowest values of the physical component of patients health in the apical pacing group.

Summary: the permanent para-Hisian pacing in patients with chronic heart failure can be obtained normal morphology of the QRS complex with reduced ventricular dyssynchrony. Is the preferred alternative method to the apical pacing.

Keywords: alternative para-Hisian cardiac pacing, chronic heart failure.



Актуальность

Многоцентровые клинические исследования, посвященные изучению отдаленных результатов имплантации электрокардиостимуляторов (ЭКС) в область верхушки правого желудочка (ПЖ), показали неоднозначные результаты. С одной стороны, кардиостимуляция (КС) верхушки ПЖ является эффективным методом защиты от клинически значимых брадиаритмий, с другой, приводит к многочисленным негативным последствиям: электрической и механической диссинхронии левого желудочка (ЛЖ), ремоделированию сердца, функциональной недостаточности митрального клапана (МК), систоло-диастолической дисфункции ЛЖ, повышению риска развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца и др. [1,2]. Электромеханическая десинхронизация желудочков, обусловленная КС ПЖ, повышает риск госпитализаций по причине прогрессирующей сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий (ФП) даже в случаях исходно нормальной фракции выброса (ФВ) ЛЖ и транзиторных нарушений атриовентрикулярного (АВ) проведения [3]. Установлено, что относительное преимущество предсердной стимуляции над двухкамерной у пациентов с дисфункцией синусового узла обусловлено побочными эффектами асинхронной электрической активации ЛЖ под воздействием апикальной стимуляции ПЖ, в значительно большей степени выраженной у пациентов со сниженной сократительной функцией ЛЖ и сердечной недостаточностью [4,5]. С момента внедрения КС в клиническую практику при наличии у пациентов показаний к имплантации постоянной ЭКС системы электрод традиционно позиционировался в верхушку ПЖ, поскольку этот участок наиболее благоприятен в отношении воспроизводимости техники операции и устойчивости электрода в послеоперационном периоде. В последние годы разработано множество конфигураций эндокардиальных электродов для предотвращения их дислокации, а также стало возможным проведение безопасной КС других областей сердца с обеспечением приемлемого порога стимуляции и адекватного сенсинга [6]. Некоторые авторы доказывают, что искусственная активация миокарда желудочков по системе Гис-Пуркинье вызывает синхронные деполяризацию и

сокращение миокардиоцитов желудочков и препятствует снижению функции ЛЖ [7]. Deshmukh и соавт. показали возможность применения стимуляции альтернативной парагиссальной области у пациентов с различными нарушениями АВ проводимости, проведения постоянной селективной стимуляции пучка Гиса у пациентов с ФП после формирования искусственной АВ блокады, а так же доказали, что стимуляция перегородки путем, близким к физиологической активации системы Гис-Пуркинье, имеет преимущество по сравнению с апикальной ЭКС ПЖ [8, 9].

Цель исследования - сравнительный анализ эффективности постоянной КС и параметров качества жизни у стимуляционно зависимых пациентов с различными паттернами возбуждения правого желудочка.

Материал и методы

С 2009 по 2012 гг. методом имплантации постоянной электрокардиостимуляционной системы пролечено 108 пациентов с гемодинамически значимыми нарушениями АВ-проведения различной степени на фоне хронической сердечной недостаточности (ХСН). Из них 72 (65,5%) – мужчины, 36 (33,5%) – женщины. Средний возраст составил $64 \pm 12,8$ года. Наблюдение за больными проводилось в период с момента оперативного вмешательства до 36 месяцев. Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию в зависимости от стадии и функционального класса ХСН.

В соответствии с целью и задачами исследования все пациенты с АВ-блокадой II-III степени были разделены на 2 клинические группы (табл.1). В 1 группу включены 54 пациента, которым выполнена постоянная ЭКС традиционным способом с позиционированием эндокардиального электрода в области верхушки ПЖ. Во 2 группу - 54 пациента, которым проведена постоянная КС с имплантацией электрода в альтернативных зонах ПЖ (дистальная порция пучка Гиса, парагиссальная область, начальный участок системы Гиса-Пуркинье). По клиническим характеристикам больные обеих групп достоверно не отличались. В исследование не включались пациенты с тяжелой сопутствующей патологией.

Таблица 1

Характеристика исследуемых больных до операции:

	Группа 1 (n=54).		Группа 2 (n=54).		p
Возраст (средний)	63±11,2		65±12,3		P > 0.05
Мужчины	35	64,8%	36	66,7%	P > 0.05
Женщины	19	35,2%	18	33,3%	P > 0.05
ИБС	40	74,1%	45	83,3%	P > 0.05
Гипертоническая болезнь	49	90,7%	48	88,9%	P > 0.05
ХСН ФК 1-2 (NYHA)	38	70,4%	40	74,1%	P > 0.05
ХСН ФК 3-4 (NYHA)	16	29,6%	14	25,9%	P > 0.05
Фибрилляция предсердий	18	33,3%	24	44,4%	P > 0.05
АВ-блокада 2 степени	37	68,5%	31	57,4%	P > 0.05
АВ-блокада 3 степени	17	31,5%	23	42,6%	P > 0.05



У пациентов 2 группы биполярные эндокардиальные электроды активной фиксации традиционным доступом слева в подключичной области вводились с помощью специальным образом изогнутого стилета и доставлялись в области дистальной порции пучка Гиса (Рис.1).

Для определения оптимальной точки постоянной стимуляции в области пучка Гиса проводилось стимуляционное картирование данной области путем временной монополярной стимуляции (амплитуда импульса 5В, продолжительность импульса 0,5 мс). При достижении стабильной стимуляции желудочков и узкого комплекса QRS, производилась фиксация электрода, регистрирова-

лась биполярная эндокардиальная электрограмма пучка Гиса, измерялись порог стимуляции, амплитуда зубца R, ширина комплекса QRS и величина интервала St-QRS. Критериями контроля местоположения электрода служили наиболее узкий QRS комплекс при контрольной стимуляции, четкая биполярная эндокардиальная электрограмма пучка Гиса, типичная рентгенологическая локализация электрода, острый порог стимуляции $\leq 2,0$ В при длительности импульса 0,5 мс. В дополнение к регистрации эндокардиальных электрограмм в течении периода определения оптимального местонахождения электрода проводился мониторинг ЭКГ в 12 отведениях.

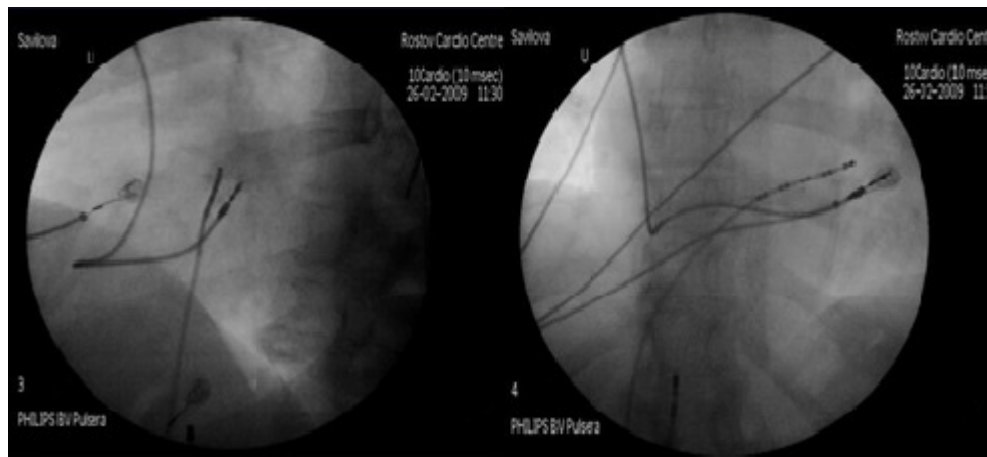


Рис. 1. Мишень для фиксации электрода (дистальная порция пучка Гиса, начальный участок системы Гиса-Пуркинье).

При динамическом наблюдении и проверке ЭКС-системы постоянная стопроцентная электрокардиостимуляция правого желудочка проводилась всем пациентам в режимах: VVI ($V_{pace} = 100\%$), VVIR ($V_{pace} = 100\%$), DDD ($A_{sense}/paceV_{pace} = 100\%$), DDDR ($A_{sense}/paceV_{pace} = 100\%$). В обеих группах сравнивалось общее время операции имплантации постоянной ЭКС системы с учетом времени, затраченного на позиционирование и фиксацию эндокардиального электрода. Проведен детальный анализ длительности комплекса QRS и параметров стимуляции. Всем пациентам после имплантации ЭКС через 6, 12, 24 и 36 мес. проводились оценка клинической эффективности и толерантности к физической нагрузке (тест с 6-минутной ходьбой, соответствующий субмаксимальной нагрузке), эхокардиографическое исследование с определением фракции выброса правого и левого желудочка в динамике, сердечной диссинхронии, объемов и размеров полостей. Параллельно оценивались параметры качества пациентов обеих групп по Международной шкале MOS SF-36. Оценка отдаленных результатов в группах с различным подходом к позиционированию эндокардиальных электродов является непростой задачей. Статистическая обработка результатов проводилась методом малых групп сплошной выборкой. Сформирована электронная база данных Microsoft Access, в которую на каждый анализируемый случай заносили сведения из историй болезней, результаты обследований и динамического наблюдения. При проведении анализа результатов лечения пациентов обеих групп учитывались пол, возраст больных, особенности преморбидного фона, длительность госпитализации, вариант позиционирования

электрода ПЖ, осложнения, время реконвалесценции, динамика проявлений ХСН в послеоперационном периоде. Полученный материал представлен в виде таблиц и диаграмм. Данные обработаны программой Microsoft Excel. Математический анализ осуществлялся с использованием программы Statistica 7.0. Количественные результаты представлены в виде средней выборочной величины и стандартного отклонения.

Результаты и обсуждение

Анализ полученного фактического материала позволил отметить на фоне клинического улучшения позитивные изменения морфологии комплекса QRS у пациентов с альтернативной ЭКС в сравнении с больными на фоне апикальной КС. За время наблюдения у пациентов с КС альтернативной парагиссальной области средняя продолжительность QRS составила 124 ± 28 мс, что было достоверно меньше длительности QRS при апикальной КС (168 ± 24 мс). Порог стимуляции в альтернативной области у всех пациентов находился в диапазоне $0,8 \pm 0,3$ В при длительности импульса 0,5 мс, через 6 месяцев - в среднем определялся в диапазоне $1,0 \pm 0,6$ В, а через 12-24 мес. составил $1,2 \pm 0,4$ В. Импеданс цепи в сроки 12-24 мес. с момента операции имел средний показатель 580 ± 105 Ом. Амплитуда зубца R (эндокардиальное монополярное отведение) в те же сроки составила $6,45 \pm 1,95$ мВ. Сопоставление обсуждаемых показателей с группой сравнения позволил выявить определенные преимущества методики парагиссальной электрокардиостимуляции. (Табл.2)



Таблица 2

Динамика изучаемых показателей ЭКС

Показатели Время наблюдения	Больные 1-й группы (n=54).				Больные 2-й группы (n=54).			
	После операции	Через 6 мес	Через 12 мес	Через 36 мес	После операции	Через 6 мес	Через 12 мес	Через 36 мес
Порог стимуляции (В)	0,6±0,2	0,7±0,3	0,9±0,3	0,9±0,3	1,0±0,3	1,0±0,6	1,2±0,4	1,3±0,4
Зубец R (мВ)	9,4±4,5	9,6±3,8	9,5±4,4	10,5±4,1	9,1±4,9	9,3±3,	9,2±4,1	9,9±4,3
Импеданс (Ом)	610±125	582±75	563±84	533±84	580±105	530±86	525±79	575±79
Ширина QRS (мсек)	168±24	172±23	172±24	176±24	134±28	135±23	133±24	138±24
Ширина QRS (мсек) исходно	91±33 мс				91±33 мс			

Существенный интерес представляла сравнительная оценка показателей сократительной функции ЛЖ у больных с апикальной и парагиссальной ЭКС. Анализ полученных данных эхокардиографического (ЭхоКг) исследования (Табл.3) позволил установить, что межжелудочковая механическая задержка у пациентов при выполнении апикальной КС была достоверно выше по сравнению с показателями в группе больных с альтернативной стимуляцией (47,2±9,2 мс и 33,1±8,2 мс соот-

ветственно). Фракция выброса ЛЖ при апикальной КС составила 50,4±8,2% против 53,1±8,1% в случае стимуляции альтернативной области. Достоверно значимого прироста фракции выброса ЛЖ при динамическом наблюдении в обеих группах отмечено не было (p>0.05). Степень митральной регургитации при парагиссальной стимуляции составила 1,2±0,8, что оказалось существенно ниже показателей апикальной стимуляции (1,9±0,9 мс).

Таблица 3

Динамика изучаемых показателей эхокардиографии

Показатели Время наблюдения	Больные 1-й группы (n=54).				Больные 2-й группы (n=54).			
	После операции	Через 6 мес	Через 12 мес	Через 36 мес	После операции	Через 6 мес	Через 12 мес	Через 36 мес
EF (%) p>0.05	50,4±8,2	52,1±7,2	52,2±7,6	52,2±7,6	52,1±8,1	53,1±8,2	53,2±8,4	53,2±8,4
Межжелудочковая механическая задержка (мсек)	47,2±9,2	48,6±8,7	48,5±9,2	48,5±9,2	24,2±8,4 p<0.05	32,6±8,7 p<0.05	33,1±8,2 p<0.05	32,1±5,2 p<0.05

Обращает внимание позитивная динамика параметров межжелудочковой механической задержки на фоне постоянной КС с имплантацией электрода в ПЖ в альтернативных зонах. Так, после операции у пациентов второй группы обсуждаемый показатель составил 24,2±8,4 мсек, через 6 месяцев - 32,6±8,7 мсек, через 12 месяцев - 33,1±8,2 мсек, через 36 месяцев - 32,1±5,2 мсек.

С целью оценки толерантности к физической нагрузке у больных обеих групп выполнен тест с 6-минутной ходьбой, соответствующий субмаксимальной нагрузке. Тест проводился до операции, в раннем послеоперационном периоде, а также на 6, 12, 24, 36 мес. после имплантации ЭКС. Через 12 мес. наблюдения пациенты с апикальной стимуляцией выполнили в среднем меньший объем нагрузки (360±41м), в то время как пациенты с парагиссальной кардиостимуляцией существенно больший объем - 425±45 м. (p<0.05), что демонстрировало относительно

низкую толерантность к физическим нагрузкам у больных контрольной группы.

Особый интерес в аспекте реализации поставленной цели и задач исследования представляла оценка параметров качества жизни пациентов. Согласно полученным результатам, наибольшее значение физического компонента здоровья к 12 месяцу составило у пациентов у пациентов 2 группы 63±9,9 баллов, что оказалось достоверно выше, чем у пациентов 1 группы (50±4,9 баллов, p<0.05) и свидетельствовало об устойчивом улучшении физического компонента качества жизни на фоне парагиссальной ЭКС. Аналогичная динамика отмечена для показателей психического компонента здоровья. Через 12 месяцев после имплантации ЭКС при стимуляции парагиссальной области у пациентов установлено достоверно большее значение обсуждаемого параметра по сравнению с пациентами в группе верхушечной ЭКС (соответственно 61±4,5 баллов против 47±5,4 баллов, p<0.05).



Выводы

Постоянная КС у больных ХСН со значимыми нарушениями АВ-проведения при парагиссальном позиционировании правожелудочкового электрода является предпочтительной альтернативой апикальной кардиостимуляции и может рассматриваться как приоритетный метод физиологической ЭКС у пациентов с признаками

левожелудочковой дисфункции, сердечной недостаточности и сохранным внутрижелудочковым проведением при показаниях к желудочковой ЭКС.

По данным опросника качества жизни SF-36, у пациентов с ЭКС парагиссальной области подтвержден более высокий уровень физического и психического компонентов здоровья.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al. MOST Investigators Ventricular pacing or dual chamber pacing for sinus node dysfunction N Engl J Med 2002;346:1854-1862.
2. Sharma AD, Rizo-Patron C, Hallstrom AP, et al. DAVID Investigators Percent right ventricular pacing predicts outcomes in the DAVID Trial Heart Rhythm 2005;2:830-834.
3. Sweeney MO, Prinzen FW. A new paradigm for physiologic ventricular pacing J Am Coll Cardiol 2006;47:282-288.
4. Victor F, Mabo P, et al. A randomized comparison of permanent septal versus apical right ventricular pacing: short-term results. J Cardiovasc Electrophysiol 2006;17:238-42.
5. De Cock CC, Giudici MC, Twisk J. Comparison of the haemodynamic effects of right ventricular outflow-tract pacing with right ventricular apex pacing a quantitative review. Europace 2003;5:275-278.
6. Yee R, Klein GJ, Krahn AC, Skanes AC. Selective site pacing: tools and training. Pacing Clin Electrophysiol 2004;27:894-6.
7. Occhetta E, Bortnik M, Magnani A, et al. Prevention of ventricular desynchronization by permanent para-Hisian pacing after atrioventricular node ablation in chronic atrial fibrillation: a crossover, blinded, randomized study versus apical right ventricular pacing. J Am Coll Cardiol 2006;47:1938-45.
8. Deshmukh P, Casavant DA, Romanyszyn M, Anderson K. Permanent, direct His-bundle pacing: a novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation. Circulation 2000;101: 869-77.
9. Lu F, Iaizzo PA, et al. Isolated Atrial Segment Pacing: An Alternative to His Bundle Pacing After Atrioventricular Junctional Ablation (J Am Coll Cardiol 2007;49:1443-9.)

ПОСТУПИЛА 25.04.2014



Ан.А. Сависько¹, М.П. Костинов², Г.Г. Харсеева¹, Н.Е. Ястребова²,
А.Д. Шмитко², И.А. Иванова³, А.В. Лабушкина¹, И.В. Подгорный¹

АКТИВАЦИЯ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И СИНТЕЗА ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ, ВЫЗВАННАЯ ВАКЦИНОЙ ПРОТИВ ГЕМОФИЛЬНОЙ ТИПА В ИНФЕКЦИИ В ПУПОВИННОЙ КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ)

¹Ростовский государственный медицинский университет,
Кафедра пропедевтики детских болезней, кафедра микробиологии и вирусологии №2.
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: Annsav@mail.ru

²Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова,
Лаборатория вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний.
Россия, 105064, г. Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а.

³Ростовский научно-исследовательский противочумный институт,
Лаборатория иммунологии особо опасных инфекций.
Россия, 344002, г. Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, 117/40.

Цель: оценить показатели естественного и адаптивного иммунитета к H.influenzae типа b в пуповинной крови новорожденных детей.

Материалы и методы: обследовано 140 новорожденных от женщин с отягощенным инфекционным анамнезом во время беременности (I гр) и 40 детей – с благоприятным анамнезом (II гр). На моноцитах (МНК) пуповинной крови определяли уровень экспрессии TLR2, TLR4 и продукции цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α) под воздействием вакцины Акт-Хиб. В сыворотке пуповинной крови путем ИФА определяли содержание IgG-антител к H. influenzae типа b.

Результаты: под воздействием вакцины различий по уровню экспрессии TLR2 и TLR4 выявлено не было. Уровень синтеза цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6 был выше у детей I гр. при более низком ($p < 0,05$) содержании IgG-антител к H.influenzae типа b по сравнению с детьми II группы.

Заключение: низкий уровень противогемофильных антител при повышенной активности провоспалительных цитокинов может иметь важное прогностическое значение и рассматриваться как фактор риска развития Hib-инфекций у детей с неблагоприятным инфекционным анамнезом.

Ключевые слова: новорожденные, гемофильная инфекция, иммунитет, цитокины, TLR.

A.A. Savisko¹, M.P. Kostinov², G.G. Harseeva¹, N.E. Yastrebova², A.D. Shmitko²,
I.A. Ivanova³, A.V. Labushkina¹, I.V. Podgorniy¹

ACTIVATION OF TOLL-LIKE RECEPTORS AND SYNTHESIS OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES, CAUSED BY THE VACCINE AGAINST HAEMOPHILUS TYPE B INFECTIONS IN UMBILICAL CORD BLOOD OF NEWBORNS

¹Rostov State Medical University,
Department propaedeutics childhood diseases, Department of Microbiology and Virology.
29 Nahichevansky st., Rostov-on-Don, Russia, 344022. E-mail: Annsav@mail.ru

2I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums,
Laboratory vaccinal and immunotherapy of allergic diseases.
5a Maliy Kazenniy st., Moscow, Russia, 105064.



³Rostov Institute for Plague Control of the Federal Agency on Consumer Rights Protection and Human Welfare superviso,
Laboratory of Immunology of especially dangerous infections.
117/40 M. Gorkogo st., Rostov-on-Don, Russia, 344002.

Purpose: to assess the parameters of natural and adaptive immunity to H.influenzae type b in infants to predict the risk of Hib-infection.

Materials and methods: examined two groups of infants: I group- born to women with infections during pregnancy (140 pers.), II group- born to mothers without infections during pregnancy (40 pers.). On monocytes (MNCs) cord blood to determine the level of expression of TLR2, TLR4 and cytokine production (IL-1 β , IL-6, TNF) under the influence of polysaccharide conjugate vaccine to prevent infection by H.influenzae type b («Act-HIB»). In umbilical blood serum were determined with ELISA of IgG to H. influenzae type b.

Results: under the impact of the vaccine on cord blood MNCs differences in the level of expression of TLR2 and TLR4 have been identified. Functional activity of MNCs, estimated by the synthesis of IL-1 and IL-6 in the supernatants of cell cultures was higher in I group of children. It was established that the level of IgG antibodies to H.influenzae type b in children I group was lower ($p < 0.05$) than children of II group.

Summary: the low level of antiHaemophilus antisubstance in combination with high activity of proinflammatory cytokines may have important diagnostic and prognostic value and may be considered as a factor predisposing to the development of diseases in neonates and infants caused by H.influenzae.

Keywords: newborn, haemophilus infection, immunity, cytokines, Toll-like receptors.

Введение

Актуальность проблемы

Одной из наиболее частых причин заболеваемости среди детей первых лет жизни являются инфекции, вызванные H. Influenzae типа b (Hib-инфекции), носителями которой являются около 40% детей до 5-летнего возраста [16, 12]. Клинические проявления Hib-инфекции разнообразны. Установлена роль H. Influenzae типа b в этиологии гнойного менингита, эпиглоттита, сепсиса, хронического бронхита, пневмонии, среднего отита, синусита, конъюнктивита, остеомиелита и других клинических форм, которых насчитывается более 20 [5]. В настоящее время во всем мире регистрируется рост заболеваемости гемофильной инфекцией, особенно ее системными формами, среди которых около 50% составляет бактериальный менингит [11]. Гемофильная инфекция широко распространена на территории Российской Федерации и является актуальной проблемой отечественного здравоохранения [11]. Риск инфицирования выше у детей с неблагоприятным преморбидным фоном, в том числе, рожденных от матерей с отягощенным инфекционным анамнезом: с хроническими очагами инфекции и/или перенесших острые респираторные заболевания во время беременности [2,3,9]. Наиболее высокие показатели заболеваемости регистрируются среди детей младшего возраста (6-18 месяцев), которые и являются основной целевой группой для проведения вакцинации - единственного эффективного средства специфической профилактики Hib-инфекции [8].

Однако до настоящего времени не до конца изучены патогенетически значимые механизмы развития данных заболеваний, продолжается поиск ранних прогностических критериев, позволяющих формировать группы риска развития и хронизации бактериальной инфекции, вызванной H.influenzae у новорожденных, грудных детей и детей раннего возраста [10].

Одним из наиболее актуальных направлений является изучение системы врожденного иммунитета и, в частно-

сти, группы Toll-подобных рецепторов (TLR) [1,6], которые осуществляют распознавание молекулярных паттернов, ассоциированных с различными микроорганизмами, запуская эффекторные механизмы врожденного иммунитета [14,15]. Врожденный иммунитет является первой линией защиты организма от патогенов. Активация TLR приводит к индукции широкого спектра биологических реакций, в том числе, синтеза провоспалительных цитокинов и Т-клеточной активации, определяющей развитие адаптивного иммунного ответа [4, 7].

Цель исследования – оценить показатели естественного и адаптивного иммунитета к H.influenzae типа b в пуповинной крови у новорожденных детей в зависимости от отягощенности инфекционного анамнеза их матерей.

Материалы и методы

Проведено обследование 180 новорожденных, родившихся от женщин активного репродуктивного периода в возрасте от 18 до 44 лет (средний возраст 27,2 $\pm$ 0,7) в МБУЗ «Родильный дом №2» г. Ростова-на-Дону.

Исследование факторов естественного иммунитета

Материалом для исследования явилась пуповинная кровь, в которой определяли уровень экспрессии TLR2, TLR4 и продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α в супернатантах культур клеток под влиянием полисахаридной конъюгированной вакцины для профилактики инфекций, вызываемой H.influenzae типа b (ХИБ-инфекции) Акт-Хиб («Санофи Пастер», Франция). Оптимальная доза вакцины была выбрана на основании результатов предварительного исследования. Анализ экспрессии TLR2, TLR4 проводили на многофункциональном ридере «Synergy TM2». Оценивали среднюю интенсивность флуоресценции, величину которой выражали в условных единицах флуоресценции (у.е.). Спонтанную выработку цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α определяли, культивируя МНК в полной культуральной среде RPMI 1640 без добавления стимуляторов. Продукцию цитокинов исследовали в супернатантах культур клеток методом ИФА (иммуноферментные тест-системы фирмы «Вектор-Бест», г. Новосибирск).



Исследования факторов адаптивного иммунитета

В сыворотке пуповинной крови новорожденных определяли содержание IgG к белкам наружной мембраны *H.influenzae* при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) [13].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием статистических пакетов «Microsoft Excel 2000» и «Statistica» для Windows XP с использованием параметрических и непараметрических методов статистики. При анализе полученных результатов определяли средние величины и стандартную ошибку ($M \pm m$). Достоверность полученных данных оценивали при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На основании данных анамнеза матерей обследованных детей были выделены две клинические группы новорожденных: I – рожденные от женщин с отягощенным инфекционным анамнезом (140 чел.), II – рожденные от матерей с благоприятным инфекционным анамнезом (40 чел.). У матерей новорожденных I группы были верифицированы различные инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности: у 30 чел. (16,7%) из них наблюдали один или несколько эпизодов ОРЗ с развитием острых или обострением хронических очагов инфекции ЛОР органов; у 75 чел. (41,7%) - наличие острых или обострения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы; у 35 чел. (19,4%) одновременно были зарегистрированы воспалительные изменения со стороны органов дыхательной и/или мочеполовой систем.

При исследовании факторов естественного иммунитета у новорожденных I и II групп было установлено, что при стимуляции клеточной культуры МНК вакцинным препаратом Акт-Хиб через 24 часа антигенного

воздействия наблюдали увеличение уровня экспрессии TLR2, TLR4 в обеих клинических группах. При исследовании влияния вакцины Акт-Хиб на уровень экспрессии TLR2, TLR4 и продукции цитокинов ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 рассчитывали коэффициенты стимуляции (КС). За единицу принимали уровень спонтанной экспрессии TLR и продукции цитокинов. КС рассчитывали как отношение показателей стимулированной экспрессии TLR2, TLR4 и концентрации цитокинов в супернатантах МНК к спонтанной, что позволило определить их прирост и повысить стандартизацию метода.

При определении средних значений КС было установлено, что вакцина Акт-Хиб оказывала незначительный стимулирующий эффект на уровень экспрессии TLR в двух исследуемых группах (табл. 1). Необходимо отметить, что не было выявлено различий между значениями КС у детей I и II клинических групп. Вместе с тем, не было установлено различий при рассмотрении КС между TLR2 и TLR4.

Более информативным оказалось определение функциональной активности TLR по величине КС продукции цитокинов в стимулированной культуре МНК. Показатели КС продукции ИЛ-1 β были выше при использовании вакцины Акт-Хиб в I группе детей с отягощенным анамнезом ($p < 0,05$) по сравнению со II группой детей с благоприятным инфекционным анамнезом. В отношении ИЛ-6 были установлены аналогичные изменения: КС у новорожденных I группы составил $8,60 \pm 4,6$ и был выше, чем у детей II группы ($1,80 \pm 0,6$) ($p < 0,05$). Достоверных различий в синтезе ФНО α , индуцированном препаратом Акт-Хиб, получено не было (табл. 1).

При оценке факторов адаптивного иммунитета по содержанию антител IgG к *H.influenzae* типа b у новорожденных I и II групп было установлено, что их уровень у детей I группы с отягощенным анамнезом был ниже ($p < 0,05$), чем у детей II группы с благоприятным инфекционным анамнезом (табл. 1).

Таблица 1

Средние значения коэффициента стимуляции (КС) при использовании полисахаридной конъюгированной вакцины для профилактики Hib-инфекции и показатели IgG-антител к *H.influenzae* типа b

Показатель	I группа детей с отягощенным инфекционным анамнезом	II группа детей с благоприятным инфекционным анамнезом
Значения КС		
TLR2	$1,24 \pm 0,08$	$1,44 \pm 0,10$
TLR4	$1,27 \pm 0,07$	$1,30 \pm 0,10$
ИЛ-1 β	$1,67 \pm 0,5^*$	$0,80 \pm 0,20$
ИЛ-6	$8,60 \pm 4,6^*$	$1,80 \pm 0,6$
ФНО α	$1,60 \pm 0,4$	$1,10 \pm 0,1$
IgG-антитела (y.e.)	$40,5 \pm 3,2^*$	$52,0 \pm 3,0$

* - достоверность различий ($p < 0,05$) между показателями у детей I и II групп



Полученные данные позволили установить, что стимуляция полисахаридной конъюгированной вакциной Акт-Хиб МНК детей обеих клинических групп оказывала незначительный стимулирующий эффект на уровень экспрессии TLR2 и TLR4 вне зависимости от отягощенности инфекционного анамнеза. Вместе с тем, их функциональная активность, оцениваемая по уровню синтеза провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6, была достоверно выше у детей, рожденных от матерей перенесших различные инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности. Выявленный в нашем исследовании дисбаланс в системе цитокинов, вероятно, имеет важное прогностическое и диагностическое значение при развитии различных инфекционных заболеваний у новорожденных и детей грудного возраста.

Изменения в адаптивном звене характеризовались более низким уровнем IgG-антител к *H.influenzae* типа *b* у детей I группы, рожденными от женщин с отягощенным инфекционным анамнезом, по сравнению с детьми II группы от женщин с благоприятным анамнезом.

Низкое содержание антител к *H.influenzae* при высоких значениях провоспалительных цитокинов дает основание предположить о готовности организма ребенка к развитию воспалительных реакций при воздействии патогенного фактора. Данный признак может рассматриваться как ранний маркер риска развития гемофильной инфекции у детей, рожденных женщинами с отягощенным инфекционным анамнезом, что свидетельствует в пользу несомненной важности проведения специфиче-

ской иммунопрофилактики ХИБ-инфекций у них на первом году жизни.

Выводы:

1. При характеристике естественного иммунитета установлено увеличение синтеза ИЛ-1 и ИЛ-6 ($p<0,05$) в супернатантах культур клеток пуповинной крови при воздействии вакцинного препарата Акт-Хиб при более низких показателях адаптивного иммунитета - специфических IgG-антител ($p<0,05$) у новорожденных с отягощенным инфекционным анамнезом их матерей, по сравнению с детьми, рожденными от матерей не имевших инфекционно-воспалительных заболеваний во время беременности.
2. Низкий уровень противогемофильных антител при повышенной активности провоспалительных цитокинов в пуповинной крови может рассматриваться как фактор потенциальной угрозы, предрасполагающий к развитию ХИБ-инфекции у новорожденных и детей грудного возраста.
3. Наличие отягощенного инфекционного анамнеза у женщин во время беременности в сочетании с вышеуказанными показателями трансплацентарного врожденного и адаптивного иммунитета дают основание относить их новорожденных детей к группе риска развития ХИБ-инфекции и быть использованы при персонализированных подходах к проведению вакцинации против данной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байракова А.Л., Воропаева Е.А., Егорова Е.А., Метельская В.А., Гречишников О.Г., Афанасьев М.С., Рубальский О.В. Роль и биологическое значение Толл-подобных рецепторов в антиинфекционной резистентности организма // Вестник Российской АМН.- 2008.-№1.-С.45-54.
2. Гайворонская А.Г. Гемофильная инфекция у детей // Педиатрическая фармакология. - 2008.- Т.5, №1.- С.26-33.
3. Гайворонская А.Г., Ботвиньева В.В., Федосеенко М.В. Вакцинация против гемофильной инфекции типа *b* детей с различными отклонениями в состоянии здоровья // Медицинский вестник Северного Кавказа.- 2010. - №3.- С.16-17.
4. Ганковская О.А., Зверев В.В. Взаимодействие вирусов и Толл-подобных рецепторов. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.-2010.-№ 2.-С.101-105.
5. Гульман Л.А., Кутищева И.А., Карасев А.В. Клинико-этиологическая характеристика бактериальных гнойных менингитов у детей // Актуальные проблемы педиатрии: матер. науч.-практ. конф. Красноярск.-2008.-С.-39-42.
6. Ковальчук Л.В. Исследование экспрессии генов цитокинов в процессе культивирования лейкоцитов здоровых доноров. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2012.-№2.-С.- 60-63.
7. Ковальчук Л.В., Никонова А.С., Хорева М.В., Юдин А.А., Греченко В.В. Кардиоиммунные взаимодействия на основе рецепторов врожденного иммунитета: состояние вопроса, перспективы развития // Вестник РГМУ.-2010.-№1.-С.11-18.
8. Костинов М.П., Лавров В.Ф. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний (издание 2-е, дополненное). М.: МВД, 2010.- 192 с.
9. Костинов М.П., Мещерякова А.К., Фошина Е.П., Тарбаева Д.А., Сависко А.А., Зайцева Е.В. Клиническое течение острой респираторной инфекции и состояние микробиотоза верхних дыхательных путей у беременных // Журн. Микробиологии.-2012.-№5.-С.12-16.
10. Маркова Т.П. Нарушения естественного и адаптивного иммунитета у часто болеющих детей. // Росс. аллергол. журнал.- 2007.- №3.-С.374-375.
11. Николаев М.К., Платонов А.Е. Изучение заболеваемости Ниб менингитами на территории Российской Федерации // Вестник Российской военно-медицинской академии; приложение.-2008.-№2.-С.384-385.
12. Покровский В.И., Таточенко В.К. Гемофильной инфекции типа *b* // Эпидемиология и инфекционные болезни.- 2005.- №1.-С.41-43.
13. Ястребова Н.Е. Результаты мониторинга антибактериальных и противотканевых антител у здоровых и больных различными заболеваниями людей // Журнал микробиологии.- 2007.-№3.-С.42-47.
14. Awomoyi A.A., Rallabhandi P., Pollin T.I., Lorenz E., Sztein M.B., Boukhvalova M.S., Hemming V.G., Blanco J.C., Vogel S.N. Association of TLR4 polymorphisms with symptomatic respiratory syncytial virus infection in high-risk infants and young children // J. Immunol.-2007.-Vol.5.-P.3171-3177.
15. Blasius A.L., Beutler B. Intracellular toll-like receptors // Immunity.-2010.- Vol. 32(3).-P.305-315.
16. WHO. Haemophilus influenzae (Hib) vaccine introduction: WHO Regional Office for Europe, 2005.

ПОСТУПИЛА 04.05.2014



Е.В. Уразовская, З.И. Микашинович

ИНФОРМАТИВНОСТЬ КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ОНИХОШИЗИСА У ЖЕНЩИН И МУЖЧИН РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА

Ростовский государственный медицинский университет,

Кафедра общей и клинической биохимии № 1.

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: e.urazovskaya@rambler.ru

Цель: выяснить половые особенности онихошизиса на основании анализа визуального осмотра состояния ногтей в комплексе с определением активности щелочной фосфатазы сыворотки крови у больных ониходистрофией.

Материалы и методы: анализ визуального осмотра состояния ногтей 344 больных ониходистрофией возраста от 18 до 75 лет и обследования больных ониходистрофией с определением частоты выявления ониходистрофии, построением гистограмм плотности вероятности выявления онихошизиса, онихолизиса и гиперкератоза ногтей в зависимости от возраста с диапазоном 10 лет и определением активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови методом гидролиза п-нитрофенилфосфата в диапазоне возрастов 30-50 лет.

Результаты: установили диагноз ониходистрофия у 271 женщины и 73 мужчин; максимальную вероятность выявления онихошизиса - у женщин в диапазоне 30-40 лет, у мужчин - 40-50 лет; у мужчин возрастная особенность онихошизиса в сочетании с онихолизисом и гиперкератозом - большая максимальная вероятность развития онихолизиса в диапазоне 18-40 лет и гиперкератоза ногтей с нарушением роста в диапазоне 60-70 лет при меньшей в 3,7 раза частоте заболеваемости по сравнению с женщинами; в диапазоне возрастов 30-50 лет у женщин с онихошизисом активность щелочной фосфатазы составила $0,1 \pm 0,01$, у мужчин - $1,2 \pm 0,01$ мкмоль/мл·час.

Заключение: нарушение структуры ногтей имеет половую особенность, выражающуюся в появлении онихошизиса в более молодом возрасте, снижении активности щелочной фосфатазы сыворотки крови ниже 1 мкмоль/мл·час у женщин, и в большей частоте развития гиперкератоза у мужчин.

Ключевые слова: онихошизис, щелочная фосфатаза, биохимический маркер, возрастные особенности, половые особенности.

E. V. Urazovskaya, Z.I. Mikashinovich

THE CLINICAL AND BIOCHEMICAL ANALYSIS INFORMATIVENESS FOR ONYCHOSCHISIS DIAGNOSIS IN WOMEN AND MEN OF VARIOUS AGES

Rostov State Medical University.

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, Russia, 344022.

Purpose: to find sexual features of the onychoschisis based on an analysis of the visual inspection of the in combination with the determination of alkaline phosphatase activity in serum of patients with onychodystrophy.

Materials and methods: visual inspection of the nail in 344 patients (age from 18 to 75 years) with onychodystrophy for definition of the onychoschisis, onycholysis, nail hyperkeratosis detecting probability, the probability density histograms identify onychoschisis, onycholysis and nail hyperkeratosis depending on the age range from 10 years, determination of the alkaline phosphatase activity in the serum by hydrolysis of n-nitrophenylphosphate method.

Results: onychodystrophy diagnosis established in 271 women and 73 men; the women of 30-40 years and the men of 40-50 years had maximum probability onychoschisis detection; maximum probability of onycholysis development in the men of 18-40 years and hyperkeratosis with nail dysplasia in the men of 60-70 years are at least 3,7 times frequency of disease compared to the women; alkaline phosphatase activity was $0,1 \pm 0,01$ and $1,2 \pm 0,01$ mmol / ml · h in the women and the man of 30-50 years with onychoschisis respectively.

Summary: nails violation has the sexual feature in patients and manifesting as onychoschisis in younger age women, reducing the activity of alkaline phosphatase is below 1 mol / mL · hr in the women and in the greater incidence of hyperkeratosis in males.

Keywords: onychoschisis, alkaline phosphatase, biochemical marker, age features, sex features.



Введение

Пластинчатое расслоение ногтевых пластин (онихошизис) преимущественно встречается у женщин детородного возраста. Усиление ломкости ногтей, онихолизис и гиперкератоз ногтевого ложа чаще распространены среди женщин в постменопаузальный период, а онихомикоз при кожных болезнях - у мужчин [1, 2]. Необходимость разработки дифференциальной диагностики нарушений роста ногтей и повышения эффективности профилактики на основе анализа метаболических реакций организма, обеспечивающих внутриклеточные, системные взаимодействия сохранения целостности кожных структур, обуславливают оценку особенностей клинических проявлений заболеваний ногтей (анатомических, возрастных, половых), что должно учитываться при назначении препаратов, провоцирующих нарушение структуры кератина ногтей. В этой связи возникает вопрос об организации защитных реакций, диагностика которых может выявить не только прямые, но и косвенные маркеры деструкции кератина ногтей, отличающиеся в разные периоды патогенеза в разных возрастных и половых группах пациентов. Пусковым моментом активации протеолитических систем крови организации кератогиалиновых структур кожи может являться дилатация кератина ногтевых пластин. Взаимосвязь между патологическими состояниями и уровнем окислительного метаболизма организма, дефицита ферментов в результате хромосомных мутаций, нарушающих цепь метаболических превращений, запускающих развитие фиброзных осложнений в легких, дегенерацию нейроглии, сопровождающихся нарушением кератина ногтей, может иметь половые и возрастные особенности, которые при онихошизисе, до настоящего исследования не были изучены. Выявление особенностей изменений структуры кератина при визуальном осмотре ногтей, их взаимосвязи с метаболическими процессами, патогенетической общности и различий в зависимости от возраста, пола больных с онихопатиями необходимы для разработки способов дифференциальной диагностики и стандарта оказания медицинской помощи ониходистрофии неясного происхождения, сопровождающих кожные заболевания. Изучение возрастных и половых особенностей при разработке диагностических величин сделают объективнее оценку полученных результатов исследования.

Цель – выяснить половые особенности онихошизиса на основании анализа визуального осмотра состояния ногтей в комплексе с определением активности щелочной фосфатазы сыворотки крови у больных ониходистрофией.

Материалы и методы

Исследование носило ретроспективный характер и было выполнено с соблюдением этических норм в соответствии с декларацией о правах человека. Объектом исследования явились карты обследования пациентов косметологического отделения городской больницы № 20 г. Ростова-на-Дону за 3 года. Провели анализ результатов визуального осмотра ногтей 344 больных ониходистрофией возраста 18-75 лет (271 женщины и 73 мужчин), обратившихся с жалобами на изменение ногтей.

Онихошизис был нередко неосновной или неединственной жалобой пациентов с изменением структуры ногтей, что могло указывать на давность образования дилатаций между волокнами кератина. Онихошизис выявляли при осмотре пациентов с дистальным онихолизисом одной или нескольких ногтевых пластин, изменением прозрачности, цвета, структуры и роста ногтей. Были выделены два клинических типа вросшего ногтя первого пальца стопы: тип 1 с резко выраженными симптомами воспаления кожных структур ногтя, нарушением кровообращения в фаланге, отеком кожи фаланги, синюшного цвета, с гнойно-геморрагическим экссудатом; тип 2 с вращением ногтевой пластины в боковые структуры ногтевых валиков, сопровождающейся ониходистрофией или онихомикозом, утолщением, изменением цвета, прозрачности, усилением ломкости ногтевой пластины, гиперкератозом ногтя, преобладанием гнойного компонента в экссудате [3]. Анализировали частоту выявления тканевой формы дрожжеподобных и паразитарных грибов из клеток ногтевых пластин по результатам микробиологического метода в картах обследования больных. Активность щелочной фосфатазы (АЩФ) сыворотки крови определяли общепринятым методом гидролиза п-нитрофенилфосфата у больных ониходистрофией 4 клинических групп в диапазоне возрастов 30-50 лет [6], 20 женщин без видимых признаков изменения кожи и ногтей (группа 1), 20 женщин с онихошизисом кистей рук (группа 2), 18 мужчин без видимых признаков изменения кожи и ногтей (группа 3), а также 16 мужчин с ломкостью ногтей рук (группа 4). Средний возраст пациенток группы 1 составил $37,4 \pm 4,7$, группы 2 - $36,2 \pm 3,8$ лет. Средний возраст пациентов группы 3 составил $36,6 \pm 6,8$, группы 4 - $40,2 \pm 5,9$ лет. Вычисляли средние арифметические величины. О достоверности различий средних величин сравниваемых групп судили по t-критерию Стьюдента после проверки распределения на нормальность. Статистически достоверными считали различия, соответствующие оценке ошибки вероятности $p < 0,05$ [4]. Для статистической оценки данных визуального осмотра ногтей были построены гистограммы относительных частот выявления заболеваний (клинических признаков) среди пациентов в зависимости от возраста. При построении гистограмм диапазон возрастов делился на равные промежутки – 10 лет. Значения высот и столбцов на гистограмме соответствуют плотности вероятности выявления заболевания (клинических признаков) в данном диапазоне возрастов пациентов. Высота столбца вычислялась по формуле $H_i = p_i / \Delta i$, где

i - № столбца для P_i ,

p_i – относительная частота (вероятность) появления заболевания,

Δi – интервал – 10 лет,

$p_i = n_i / N$,

n_i – число пациентов в i диапазоне возрастов,

N – общее число пациентов.

Выраженность деструктивных изменений в ногтевых пластинах больных ониходистрофией разного возраста при визуальном осмотре оценивали по площади расслоения ногтевых пластин, а также числу ногтей, вовлеченных в процесс дилатации кератина. Наличие онихошизиса нескольких пальцев рук, без изменения ногтей стоп считали ранним симптомом ониходистрофии. Осложнением онихошизиса считали наличие субъективных жалоб пациен-



тов на повышение ломкости ногтевых пластин, а также обнаружение вегетативных (тканевых) форм дрожжеподобных грибов. Сочетание онихошизиса и дистального онихолизиса рук или онихолизиса пальцев стоп с врастанием ногтевых пластин относили к более выраженному деструктивному процессу, связанному с дистрофическим процессом в кератогиалиновых структурах кожи. Сочетание онихошизиса и дистального онихолизиса рук или онихолизиса пальцев стоп с врастанием ногтевых пластин, а также гиперкератоза ложа под отторгнутой частью ногтевой пластины относили к более выраженному и более позднему деструктивному процессу, связанному с дистрофическим процессом в кератогиалиновых структурах кожи. Осложнением онихолизиса считали травму ногтя или ложа ногтя, нарушения роста ногтя, дрожжеподобный или паразитарный онихомикоз у больных. Нарушения роста, врастание ногтевых пластин и онихомикоз являлись осложнением поздних стадий деструкции ногтей, сопровождающихся гиперкератозом ложа ногтей у обследованных больных.

Результаты и обсуждение

Способы и алгоритмы диагностики должны учитывать не только остроту, но и стадийность деструктивного процесса в тканях. По данным ряда авторов, синдром

ломкости ногтей встречается в 2 раза чаще у женщин по сравнению с мужчинами. По результатам данного исследования, синдром повышения ломкости ногтей отмечали у женщин в 3,7 раза чаще у женщин, что может указывать на связь развития онихошизиса с потерей воды при изменении эластичности и прочности кератина ногтей. Однако остается неясным вопрос о причинах, влияющих на большую чувствительность женщин к развитию ломкости ногтей. Наличие онихошизиса, онихолизиса и гиперкератоза ногтей одновременно может указывать на стадийность деструктивного процесса в кератогиалиновых структурах ногтей, изучение возрастных и половых особенностей которого имеет патогенетическое значение.

Клинико-морфологические особенности разных стадий деструкции ткани ногтей при визуальном осмотре состояния ногтей пациентов с ониходистрофией отражены в виде плотности вероятности выявления онихошизиса, онихолизиса и гиперкератоза ногтей (рис. 1-3). Плотность вероятности выявления онихошизиса отличалась у женщин с ониходистрофией различного возраста, увеличивалась от 18 лет, достигала максимума к 40 годам, уменьшалась после 50 лет. Вероятность выявления данного симптома в возрасте до 40 лет у женщин выше по сравнению с мужчинами (рис. 1). У мужчин вероятность онихошизиса максимальна в диапазоне возраста 40-50 лет.

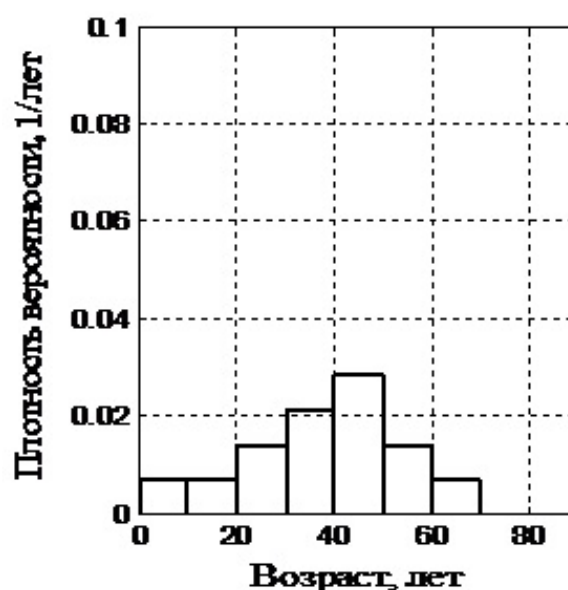
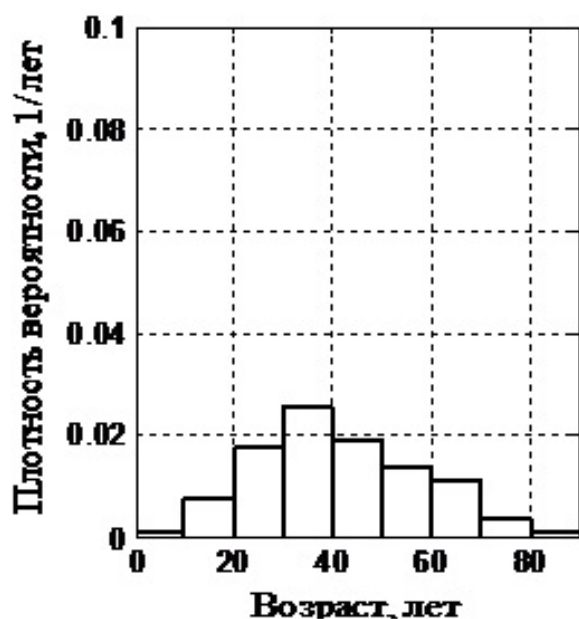


Рисунок 1. Плотность вероятности выявления онихошизиса у женщин (слева), мужчин (справа) различного возраста при ониходистрофии.

Плотность распределения вероятности выявления онихолизиса отличалась у женщин с ониходистрофией различного возраста, росла от 18 лет, достигала миниму-

ма к 20 годам, уменьшалась после 50 лет с увеличением возраста (рис. 2).

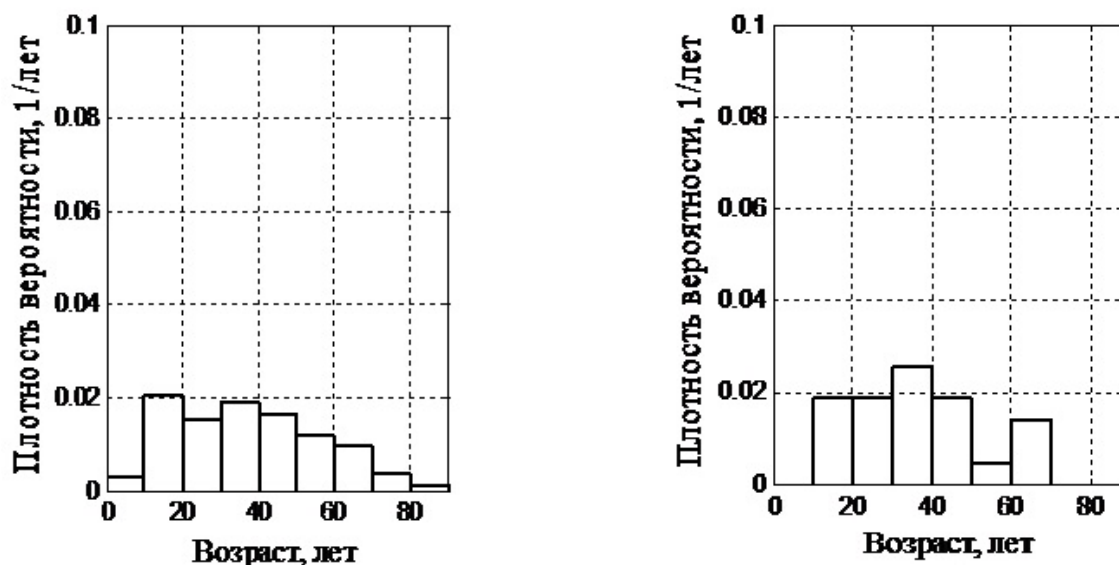


Рисунок 2. Плотность вероятности выявления онихолизиса у женщин (слева), мужчин (справа) различного возраста при ониходистрофии.

Причинами отторжения ногтя от ложа у женщин в возрасте от 18 до 40 лет были врастания ногтевых пластин типов 1 и 2, а также нарушения обмена веществ. Причинной связи между особенностями обмена веществ и онихолизисом у мужчин выявлено не было. Отторжение ногтя от ложа было обусловлено также усилением протеолиза в тканях за счет активности ферментов микроорганизмов у женщин с онихолизисом в возрасте после 50 лет. Онихолизис приводил к нарушению роста ногтя в виде деформаций и врастаний ногтевых пластин у женщин в возрасте старше 60 лет. Причинами отторжения ногтя от ложа у мужчин в возрасте от 10 до 30 лет были врастания ногтевых пластин по типу 1, после 40 лет - врастания ног-

тевых пластин по типу 2. Отторжение ногтя от ложа было обусловлено также усилением протеолиза в тканях за счет активности ферментов микроорганизмов у мужчин с онихолизисом в возрасте после 50 лет. Онихолизис нарушал рост ногтя в виде деформации и врастания по типу 2 в возрасте старше 60 лет у мужчин с ониходистрофией с вероятностью 0,18, что в 2 раза выше по сравнению с женщинами (вероятность 0,09).

Плотность вероятности выявления гиперкератоза, отличалась у женщин с ониходистрофией различного возраста, увеличивалась от 18 лет, достигала максимума к 50 годам, уменьшалась после 50 лет с увеличением возраста (рис. 3).

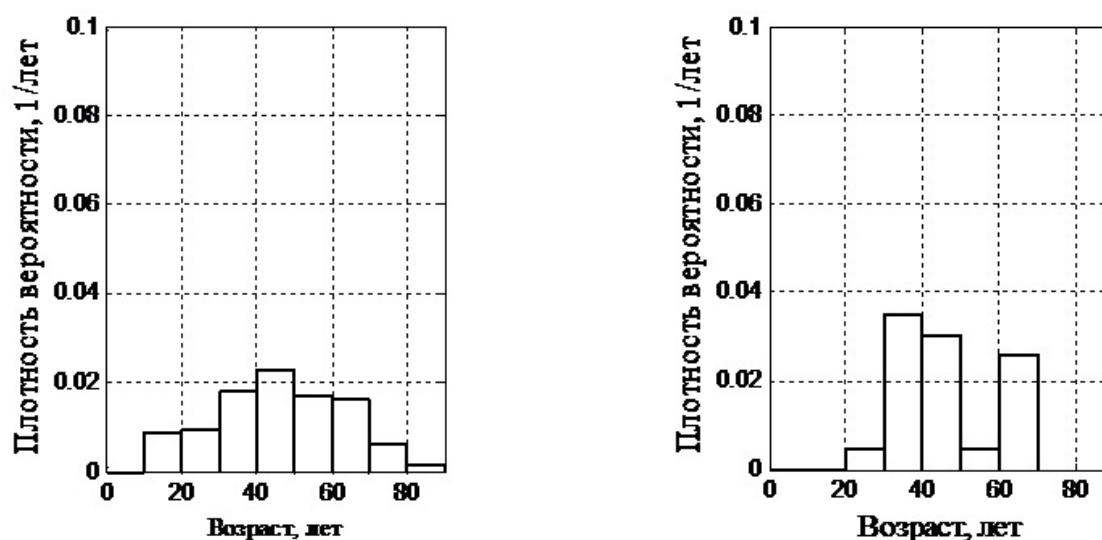


Рисунок 3. Плотность вероятности выявления гиперкератоза у женщин (слева), мужчин (справа) различного возраста при ониходистрофии.



Гиперкератоз ногтевого ложа обуславливал нарушение роста ногтя в виде деформаций и врастаний ногтей по второму типу у женщин в возрасте старше 60 лет. Однако вероятность развития гиперкератоза у женщин значительно ниже, чем у мужчин. Так, в возрасте 30 – 40 лет ее расчетная величина составляет 0,22 - у женщин и 0,36 – у мужчин.

Как было сказано выше, у женщин выявляют ониходистрофию раньше на 10 лет, по сравнению с мужчинами, что приводит к большей частоте онихолизиса у женщин в возрасте до 20 лет из-за врастания ногтевых пластин первых пальцев стоп. Вероятность развития онихолизиса из-за врастания ногтя по типу 1 в этом в возрасте 0,54, что в 3 раза больше по сравнению с пациентками в возрасте 30-60 лет.

В предыдущих наших исследованиях было установлено, что информативным биохимическим критерием, свидетельствующим о деструктивном процессе, является накопление в эритроцитах крови лактата и пирувата при увеличении отношения этих показателей активации гликолиза. Показателями изменения структуры коллагена при онихошизисе следует считать накопление пептидно-связанного оксипролина в сыворотке крови у больных ониходистрофией. При этом было обнаружено, что у женщин в отличие от мужчин ранний этап деструкции ногтей сопровождается развитием защитного сбалансированного механизма обезвреживания перекиси водорода, накапливающейся в результате перекисного окисления липидов. Изменение активности АЩФ сыворотки крови может являться показателем, свидетельствующим об адаптации организма при онихошизисе в зависимости от пола (табл. 1).

Таблица 1

Активность щелочной фосфатазы сыворотки крови больных ониходистрофией в зависимости от пола

Группа	Женщины		Мужчины	
	Здоровые ¹	Больные ²	Здоровые ³	Больные ⁴
Показатель активности фермента, мкмоль/мл·час	0,98±0,25 p _{1,2} <0,05	0,10±0,01 p _{1,2} <0,05	2,41±0,17 p _{1,3} <0,05	1,2±0,01 p _{2,4} <0,05 p _{3,4} <0,05

Как следует из таблицы, снижение АЩФ у женщин с деструкцией ногтей (группа 1) по отношению к группе сравнения (2) составило 9,8 раз, а у мужчин (группа 3) по отношению к сравниваемой группе (4) – 2 раза.

Необходимо отметить, что АЩФ является показателем, снижение которого зависит от возраста пациентов с ониходистрофией. Повышение активности щелочной фосфатазы наблюдают при эссенциальной полицитемии, снижение - при симптоматическом эритроцитозе, ониходистрофии. Для людей пожилого возраста при деструкции кератогиалиновой ткани характерно более резкое снижение АЩФ по сравнению с молодыми пациентами [5]. Результаты наших исследований показали, что АЩФ сыворотки крови больных мужчин соответствовали физиологической норме. У больных женщин она была ниже физиологической нормы. Подобные клинические исследования, проведенные в комплексе с анализом возрастных особенностей стадий деструкции у женщин по сравнению с мужчинами, имеют патогенетическую ценность, указывая на большую чувствительность женщин к развитию деструктивного процесса и его последствий.

Повышение поверхностной упругости, вязкости, адсорбционных свойств сыворотки крови обнаружено у мужчин с онихопатиями в отличие от женщин при псориазе и здоровыми людьми. Это может быть связано с особенностями изменения концентрации поверхностно-активных веществ при острых воспалительных процессах в коже [6]. При онихошизисе и онихолизисе без кожной патологии у женщин в отличие от мужчин могут быть выявлены функциональные изменения эритроцитов и нейтрофилов крови, выражающиеся в снижении активности супероксид дисмутаза, каталазы, миелопероксидазы. Усиление их активности наблюдают при онихопатиях, сопровождающихся гиперкератозом ложа ногтей [7]. По-

вышение спонтанной агрегации эритроцитов и высокая гидродинамическая прочность агрегатов, как основные факторы синдрома повышенной вязкости при псориазе у мужчин с онихопатиями [8] отражают их большую чувствительность к воспалительным процессам и меньшую устойчивость к микробам. Выявление резкого снижения АЩФ является информативным биохимическим критерием раннего деструктивного процесса в кератине ногтей женщин, связанного с изменением особенностей энергозависимого метаболизма тканей. Наряду с методами, рекомендованными к использованию при обследовании пациентов с ониходистрофией в соответствии со стандартом обследования пациентов с патологией кожи и ее придатков необходимо разработать способы ранней диагностики ониходистрофии. При деструкции кератогиалиновой ткани ногтей изменение ферментативной активности нейтрофилов крови женщин были обнаружены в возрасте старше 50 лет. Тогда как снижение АЩФ сыворотки крови определяли у женщин во всех возрастных группах. Кроме того, снижение АЩФ сыворотки крови, является отражением состояния адаптивных возможностей организма при формировании тканевой гипоксии и ониходистрофии [5]. По результатам данного исследования, снижение АЩФ сыворотки крови женщин группы 2, возможно, является результатом усиления деструкции тканей и ускорения процессов ороговения при активации реакций анаэробного гликолиза эритроцитов крови.

Выводы

1. Нарушение структуры ногтей имеет возрастную зависимость и может проявляться у пациентов ранними симптомами в виде онихошизиса, онихолизиса или врастания ногтей.



2. Нарушение структуры ногтей имеет половую особенность, выражающуюся в появлении онихошиза у женщин в более молодом возрасте, и в большей частоте развития осложнений деструктивного процесса ногтей в виде гиперкератоза у мужчин.
3. Снижение активности щелочной фосфатазы ниже 1мкмоль/мл·час является биохимическим маркером ранней стадии деструкции кератина ногтей у женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Уразовская, Е.В. Половые особенности показателей активности ферментов нейтрофилов и щелочной фосфатазы сыворотки крови у пациентов с деструкцией кератогиалиновой ткани ногтей / Е.В. Уразовская, З.И. Микашинович // Валеология. – 2012, № 3. – С. 19 – 23.
2. Рахматов, Т.П. Проблемы диагностики и лечения ониходистрофий / Т.П. Рахматов // Украинский журнал дерматологии, венерологии и косметологии. – 2007. – № 1. – С. 60 – 64.
3. Уразовская, Е.В. Возрастные, половые и клинико-лабораторные особенности ониходистрофии взрослого ногтя первого пальца стопы / Е.В. Уразовская // Фундаментальные исследования. Медицинские науки. – 2012, № 7, часть 2. – С. 398 – 401.
4. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине? / Т.А. Ланг, М. Сесик. – М.: Практическая медицина, 2011. – 480 с.
5. Уразовская, Е.В. Биохимические маркеры в оценке стадии деструкции кератогиалиновой ткани ногтей / Е.В. Уразовская, З.И. Микашинович // Здоровье и образование в XXI веке. – Т. 14, специальный выпуск. – 2012, № 1. – С. 236 – 245.
6. Синяченко, О.В. Нарушения реологических свойств сыворотки крови у больных псориазом / О.В. Синяченко, О.В. Делятин, О.А. Сосновская, К.В. Романенко // Дерматология и венерология. – 2012, № 1 (55) – С. 43 – 49.
7. Немчанинова, О.Б. Клинические варианты течения онихопатий при псориазе / Е.П. Симонова, О.Б. Немчанинова // Электронный научный журнал. Медицина и образование в Сибири. – 2012, № 1 (55) – С. 43 – 49.
8. Уразовская, Е.В. Возрастные особенности активности ферментов первой линии антиоксидантной защиты у пациенток с деструкцией кератогиалиновой ткани ногтей / Е.В. Уразовская, З.И. Микашинович // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. Медицина. – 2012, № 5. – С. 102 – 105.

ПОСТУПИЛА 11.02.2014



А.Ф. Черноусов, Т.В. Хоробрых, Р.В. Карпова, Т.П. Некрасова

РЕГЕНЕРАЦИЯ ЦИРРОТИЧЕСКОЙ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова,

Кафедра факультетской хирургии №1,

Кафедра патологической анатомии лечебного факультета.

Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д.6. E mail: radmila.71@mail.ru

Цель: исследовать действие криопреципитата, введенного в цирротически измененную ткань печени у 22 кроликов.

Материалы и методы: цирроз печени у кроликов был вызван подкожным введением им тетрахлорметана в течение трех месяцев. После получения цирроза печени все кролики были разделены на две группы. Для стимуляции регенерации печени 1 группе (12 кроликов) в печень вводили криопреципитат, 2 (10 кроликов) - гепатопротектор. Криопреципитат вводили чрескожно в печень, пункционным методом под контролем УЗИ, гепатопротектор - подкожно. Результаты оценивали, выполняя биопсию печени под контролем УЗИ.

Результаты: морфологически доказано, что под действием криопреципитата ускоряются процессы регенерации печеночной ткани, снижается лимфо-макрофагальная инфильтрация, формируется печеночная долька с правильным балочным строением гепатоцитов. Процессы регенерации в печени сопровождаются улучшением клинической картины заболевания. После введения гепатопротектора достоверных морфологических и клинических изменений не было.

Заключение: таким образом, криопреципитат, введенный пункционным методом в цирротически измененную ткань печени, является стимулятором ее регенерации, что улучшает клиническую и морфологическую картину заболевания.

Ключевые слова: печень, цирроз, регенерация, криопреципитат, кролики, ультразвук.

F.A. Chernousov, T.V. Khorobrykh, R.V. Karpova, T.P. Nekrasova

REGENERATION OF THE CIRRHOTIC LIVER RABBITS IN INTRAHEPATIC INTRODUCTION KRIOPRECIPITATA

SI.M. Sechenov Moscow Medical University,

Department of faculty surgery №1,

Department of pathology anatomy.

6 B. Pirogovskaya st., Moscow, Russia.

Purpose: to study the effect of cryoprecipitate, keeping percutaneously under ultrasound on cirrhotic liver tissue 22 rabbits.

Materials and methods: cirrhosis of the liver in rabbits was caused by subcutaneous injection of carbon tetrachloride for three months.

Results: after receiving 22 the rabbit liver cirrhosis were divided into two groups. To stimulate liver regeneration first group (12 rabbits) was injected into the liver cryoprecipitate second (10 rabbits) - hepatoprotector. Cryoprecipitate was injected percutaneously into the liver, puncture method under ultrasound, hepatoprotector - subcutaneously. The results were evaluated by performing a liver biopsy under ultrasound guidance. Morphologically proved that under the influence of cryoprecipitate accelerates regeneration of liver tissue, reduced macrophage infiltration LIFO-formed hepatic lobule with the correct beamed structure of hepatocytes. Regeneration processes in the liver accompanied by improvement of the clinical picture of the disease. After the introduction of hepatoprotector reliable morphological and clinical changes were made.

Summary: thus, cryoprecipitate entered puncture method in cirrhotic liver tissue regeneration is a stimulant that improves the clinical and morphological picture of the disease. Keywords: liver, cirrhosis, regeneration, cryoprecipitate, rabbits, ultrasound.

Keywords: liver, cirrhosis, regeneration, cryoprecipitate, rabbits, ultrasound.



Введение

В отечественной и зарубежной литературе накоплен значительный опыт диагностики и лечения больных циррозом печени. Однако существуют проблемы излечения таких больных. Ежегодно от цирроза печени погибает 300 000 тысяч больных [1,2,3].

Известно, что печень обладает способностью к репаративной регенерации, равной которой нет ни в одном органе [4,5,6,7,8,9,10]. В основе регенерации паренхимы лежат процессы гипертрофии и гиперплазии гепатоцитов за счет гипертрофии и гиперплазии их ультраструктур. В развитии фиброза принимают участие как фибробласты портальных трактов, так и трансформированные в миофибробласты под влиянием различных экзо- и эндогенных факторов клетки Ито [4,5,11,12,13]. Механизмы регуляции регенеративных процессов в печени изучены недостаточно. Это продолжает привлекать исследователей к поиску более эффективных и малотравматичных методов стимуляции физиологически сбалансированной регенерации элементов паренхимы и стромы, которая будет способствовать нивелированию имеющегося фиброзного поражения и связанных с ним явлений портальной гипертензии.

Известны различные способы хирургической стимуляции регенерации печени, в частности: лазерная резекция, посегментарная частичная резекция, интраоперационная лазерная очаговая коагуляция диафрагмальной поверхности печени, очаговая криодеструкция, очаговая или полная электрокоагуляция поверхности органа, а также внутрибрюшинное применение экстракта кипяченого материала, стволовых клеток, аллогенных гепатоцитов, аллопланта в эксперименте на животных [4,5,6,7,14,16,11,17,13,19].

К сожалению, эффект большинства из вышеуказанных способов хирургической стимуляции регенерации является достаточно травматичным для цирротически измененной печени, а их стимулирующий эффект является кратковременным. Считается, что стимуляторами регенерации являются вещества, образующиеся в момент гибели печеночных клеток на месте нанесения одного из видов хирургического или термического воздействия. Недостаточно изучены процессы биодegradации соединительной ткани, неупорядоченное накопление которой является основой цирроза печени [6,8,16,3,20,13].

Целью исследования явилось изучение влияния криопреципитата, введенного внутривенно под контролем ультразвукового исследования (УЗИ), на морфологическую структуру печеночной ткани у кроликов с циррозом печени токсической этиологии.

Материал и методы

Под наблюдением находились 22 кролика (12 – группа наблюдения, 10 – контрольная группа). Вес кроликов составлял от 1,7 до 2,5 кг. Цирроз печени был смоделирован нами на 22 кроликах путем введения 50% тетрахлорметана (на оливковом масле) подкожно 2 раза в неделю в течение 3х месяцев. Дозу подбирали, учитывая массу кроликов - 0,2мл на 1кг веса кролика, - т.е. однократно вводили по 0,4 мл тетрахлорметана. Для подтверждения развития цирроза печени всем 22 кроликам была выполнена биопсия печени под контролем УЗИ иглой Quick – Core 18 Гожей: через 3 месяца с момента начала введения

тетрахлорметана. Концентрат фибриногена получали в ходе стандартной сдачи крови из плазмы одного донора, методом холодного осаждения - криопреципитирования. В состав криопреципитата входят фибриноген, фибринстабилизирующий фактор FXIII, фибронектин, плазминоген, альбумин и глобулярные фракции, IgA, IgM, IgG, С-реактивный белок, С3-4 фракции комплемента, ЦИК, α-, γ-интерферон, интерлейкины-1β,2,4,6,8, фактор некроза опухолей α, церулоплазмин, α1-антитрипсин, α2-макроглобулин, β2-микроглобулин, трансферрин. Криопреципитат проверяли в соответствии с действующими нормативными актами: по общему количеству белка, фибриногена, по чистоте препарата, стерильности, апиrogenности, нетоксичности [14]. Перед применением его размораживали в течение 3-5 минут и набирали в шприц. После подтверждения диагноза цирроз печени 12 кроликам из группы наблюдения под контролем УЗИ был введен криопреципитат в печень (по правому подреберью - в правый латеральный, передне-средний и левый латеральный сегменты) иглой 25 Gauge по 1мл, в каждую указанную точку под контролем УЗИ. Контрольной группе (10) кроликов после получения цирроза печени ежедневно в течение 6 недель вводили внутривенно гепатопротектор – гептрал 10 мг на 1кг веса. Контрольное исследование проводили через 3, 6, 9 месяцев после введения препаратов в печень, проводя биопсию печени под контролем УЗИ. Время проведения биопсии печени составляло в среднем 10-15 мин., введение криопреципитата в печень - от 15 до 20 мин. Осложнений во время проведения операции введения криопреципитата и диагностической биопсии печени мы не наблюдали. Операции проводили под анестезией (внутривенное введение реланиума 0,5%-0,5мл, дроперидола 0,25%-0,5мл). Дроперидол не оказывает токсического действия на печень. Реланиум оказывает слабое токсическое действие на печень.

Во всех случаях проводили гистологическое исследование парафиновых срезов, которые окрашивали гематоксилином-эозином, пикрофуксином по ван Гизону (для оценки состояния соединительной ткани), а также проводили PAS-реакцию (для выявления гликогена) и реакцию Перлса (для выявления гемосидерина). Морфологические изменения в печени оценивали полуколичественно.

Содержание и использование животных для эксперимента, соответствовало законам МЗ СССР (приказ NQ 755 от 12 августа 1977г.).

При статистической обработке полученных результатов использовали однофакторный дисперсионный анализ, парный критерий Стьюдента – для анализа количественных признаков. Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ для IBMPC «Primer of Biostatistic Version A.Glantz» Различия считались достоверными при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Через 3 месяца после введения тетрахлорметана у всех кроликов была отмечена слабость, адинамия, выпадение шерсти, снижение массы тела на 400-500 г. При УЗИ брюшной полости было отмечено увеличение размеров печени у 17 из 22 кроликов, у 5 была увеличена правая и средняя доли, левая соответствовала норме, повышение плотности ткани печени было у всех 22 кроликов. Диаметр воротной вены у всех кроликов варьировал по данным УЗИ от 4 до 6 мм. Асцит мы наблюдали у 4 из 22 кро-



ликов. Селезенка, по данным УЗИ, была увеличена у 7 из 22 кроликов и составляла от 10-12 см³.

При морфологическом исследовании ткани печени кроликов через 3 месяца от начала введения тетрахлорметана во всех биоптатах выявлено нарушение долькового и балочного строения паренхимы была разделена средней ширины фиброзными септами на мелкие фрагменты, в центре которых были очаги соединительной ткани. У 18 из 22 кроликов отмечен субтотальный некроз гепатоцитов, много апоптозных телец, отдельные гепатоциты в состоянии мелкокапельной жировой дистрофии, в фиброзных септах пролиферация мелких желчных дуктулов. У 7 из 22 кроликов выявлен холангит (слабый и умеренный) и перидуктальный склероз, жировая дистрофия гепатоцитов, умеренный холестаз. У 5 из 22 кроликов холестаз был более выраженным. У 6 из 22 кроликов умеренный полиморфизм гепатоцитов проявлялся формированием крупных клеток полигональной формы с крупными ядрами, в которых при PAS реакции обнаружен гликоген.

Таким образом, через 3 месяца от начала введения тетрахлорметана, у всех кроликов был морфологически достоверно подтвержден цирроз печени с субмассивным некрозом и стеатозом гепатоцитов, холестазом и холангитом ($p < 0,05$). Проведенные исследования различных авторов, свидетельствует об отсутствии обратного развития цирроза печени кроликов, полученного с помощью тетрахлорметана [14,15,8,16,11,18].

Через 3 месяца после введения криопреципитата при морфологическом исследовании биоптатов у 12 кроликов мы наблюдали умеренную гиперплазию гепатоцитов, местами синусоиды были сдавлены, мы выявили единичные короткие тонкие перипортальные септы, умеренный склероз стенок центральных вен. Гепатоциты находились в состоянии диффузно выраженной гидропической дистрофии.

Таким образом, через 3 месяца после введения криопреципитата у 12 кроликов была выявлена очаговая гиперплазия и умеренная гидропическая дистрофия гепатоцитов, признаки цирроза печени.

В контрольной группе была морфологическая картина цирроза печени, слабая гиперплазия гепатоцитов, выраженная гидропическая дистрофия гепатоцитов.

Через 6 месяцев после введения криопреципитата при гистологическом исследовании биоптатов мы наблюдали пеструю морфологическую картину (различия определялись как между долями в одной печени, так и у разных кроликов): у 7 из 12 кроликов хотя бы в одной из долей печени были признаки цирроза - портальные тракты звездчатой формы, порто-портальные септы, слабая лимфо-макрофагальная инфильтрация стромы, умеренная мелко-крупноккапельная жировая дистрофия и гиперплазия гепатоцитов (рис.1).

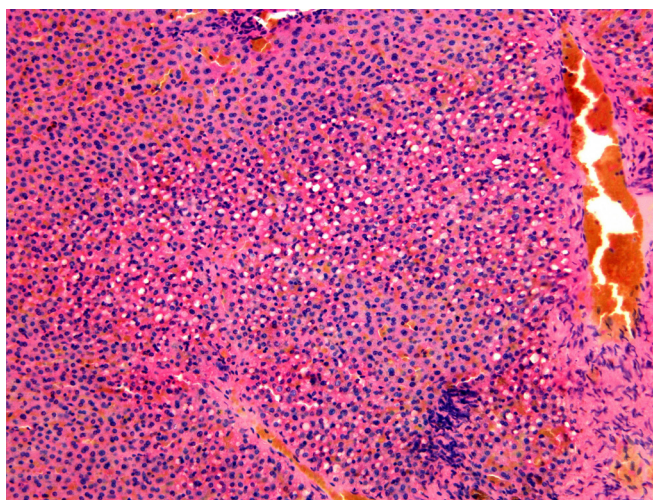


Рис. 1. Формирование порто-портальных септ с лимфо-макрофагальной инфильтрацией. Жировая дистрофия гепатоцитов. Окр. гематоксилин-эозин. X200.

У 3 из 12 кроликов хотя бы в одной доле паренхимы печени была сложена из мелких относительно мономорфных гепатоцитов, среди которых определялись единичные двуядерные клетки.

Содержание гликогена в цитоплазме гепатоцитов было значительно снижено. Балочное строение прослеживалось не везде. Складывалось впечатление об очаговой гиперплазии гепатоцитов. Мы выявили выраженное полнокровие сосудов портальных трактов и центральных вен. У 2 из 12 кроликов отмечена очаговая жировая дистрофия гепатоцитов, их гиперплазия.

Таким образом, при исследовании биоптатов через 6 месяцев после введения стимулятора регенерации печени, у всех кроликов после введения криопреципитата вы-

явлены признаки очаговой гиперплазии и слабого стеатоза гепатоцитов, цирроза печени.

В контрольной группе мы отметили уменьшение выраженности гидропической дистрофии гепатоцитов, слабую очаговую лимфо-макрофагальную инфильтрацию фиброзной стромы и гиперплазию гепатоцитов.

Через 9 месяцев после введения криопреципитата у 2 из 12 кроликов (группа исследования) при исследовании ткани печени из правого латерального сегмента было выявлено хроническое венозное полнокровие. В фиброзных септах мы выявили умеренную лимфо-макрофагальную инфильтрацию, слабо выраженный холангиолит. При исследовании левого латерального сегмента печени этих кроликов наблюдали слабую очаговую крупноккапельную



жировую дистрофию гепатоцитов, умеренный воспалительный лимфо-макрофагальный инфильтрат в строме, включая стенки желчных протоков, в просветах которых был детрит и лейкоциты.

У 5 кроликов при исследовании печени из правого латерального сегмента выявлена слабая очаговая крупно-мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, ядра части гепатоцитов вблизи портальных трактов были фрагментированы (кариорексис); содержание гликогена в цитоплазме гепатоцитов снижено. Фиброзная строма была с умеренной лимфо-макрофагальной инфильтрацией и примесью плазмоцитов. У 2 из 5 кроликов так же в правом латеральном сегменте печени было резко выраженное венозное полнокровие, дольковое и балочное строение нарушено, встречались многоядер-

ные гепатоциты. В фиброзных септах мы определили очаговую пролиферацию мелких желчных дуктулов. При PAS-реакции содержание гликогена в цитоплазме гепатоцитов было снижено, фиброзные септы позитивно окрашены. При исследовании пунктатов из левого латерального сегмента этих 5 кроликов была отмечена тенденция к нарушению долькового и балочного строения - многочисленные перипортальные длинные септы (порто-центральные и порто-портальные). В септах мы наблюдали слабую лимфо-макрофагальную инфильтрацию, умеренную пролиферацию желчных дуктулов. Можно сказать, что у этих кроликов мы выявили неполный септальный цирроз печени с признаками выраженной регенерации и множеством многоядерных гепатоцитов (рис. 2).

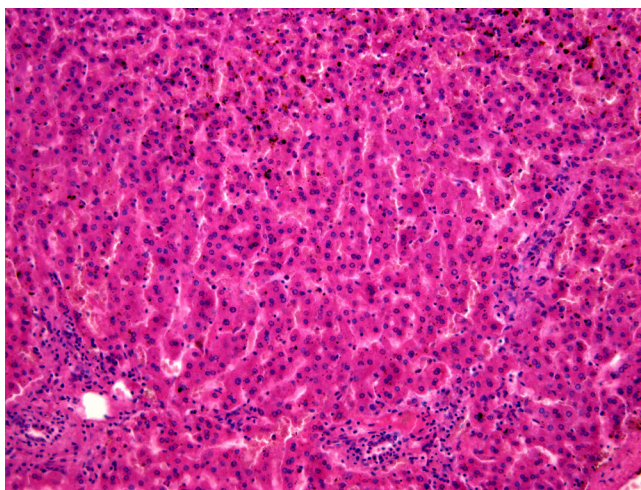


Рис. 2. Увеличение количества двухъядерных и пролиферирующих гепатоцитов. Слабый стеатоз гепатоцитов. Окр. гематоксилин-эозин. X200.

При исследовании пункционного материала остальных 5 кроликов в правом латеральном сегменте мы наблюдали мелкие очажки делящихся гепатоцитов. В отдельных фиброзных септах была слабая лимфо-макрофагальная инфильтрация. Выраженная пролиферация

мелких дуктулов определялась нами в фиброзных септах. У 2 из 5 кроликов был умеренный полиморфизм гепатоцитов, было множество двухъядерных гепатоцитов, апоптотные тельца, вблизи отдельных портальных трактов очажки пролиферирующих гепатоцитов (рис. 3).

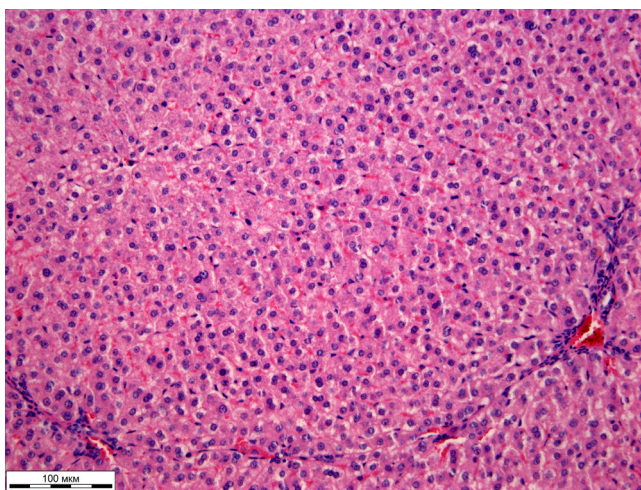


Рис. 3. Участки репаративной регенерации. Увеличение количества двухъядерных и пролиферирующих гепатоцитов. Окр. гематоксилин-эозин. X400.



Единичные внутридольковые желчные капилляры были расширены, заполнены желчью. Проплиферация желчных дуктулов наблюдалась нами на периферии фиброзных септ. В левом латеральном сегменте у 5 кроликов мы обнаружили апоптозные тельца, регенерирующие и

двухъядерные гепатоциты (рис. 4), некроз в цитоплазме клеток стенки синусоида. В полях фиброзной ткани мы видели отдельные замурованные гепатоциты, остатки структур портальных трактов, была выражена пролиферация желчных дуктулов.

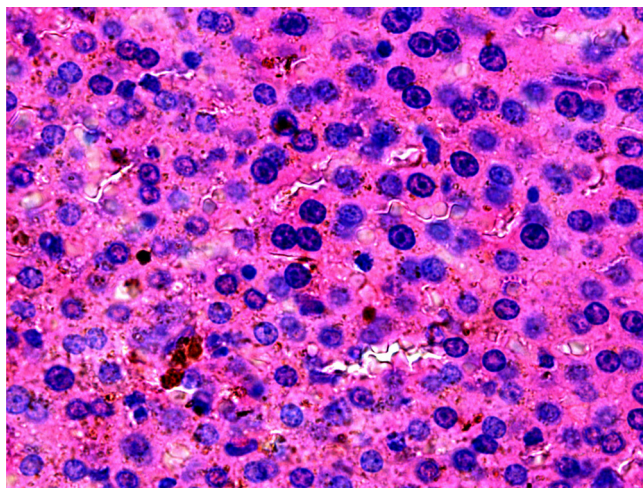


Рис. 4. Увеличение количества двухъядерных и пролиферирующих гепатоцитов. Окр. гематоксилин-эозин. X100.

Таким образом, через 9 месяцев с начала введения высококонцентрированного белка (криопреципитата) в цирротическую ткань печени 12 исследуемых кроликов были выявлены явные признаки регенерации печеночной ткани, в виде пролиферирующих, двухъядерных гепатоцитов, с правильной балочной структурой. Следует отметить, что после введения криопреципитата в ткань печени кроликов мы не получили исходную структуру печени, как до введения тетрахлорметана. Введенный в цирротическую ткань печени криопреципитат, стимулирует регенерацию сохранившейся, неизменной печеночной ткани, которую мы наблюдали через 9 месяцев. Вновь образованный участок регенерации (с правильной балочной структурой гепатоцитов) при разрастании оттесняет имеющуюся соединительную ткань.

В контрольной группе мы выявили признаки постнекротического цирроза печени, умеренной гидропической дистрофии гепатоцитов, слабой очаговой лимфо-макрофагальной инфильтрации фиброзной стромы, слабой гиперплазии гепатоцитов.

Процессы регенерации в печени сопровождались улучшением клинической картины заболевания. Так после введения криопреципитата через 3 месяца отмечена положительная динамика: улучшился аппетит кроликов, они стали подвижнее, повысилась их масса, шерсть стала более блестящей и гладкой. В контрольной группе данные признаки были менее выраженными. Положительная динамика была также отмечена при УЗИ брюшной полости кроликов: асцита не было, плотность печени соответствовала норме, уменьшение размеров органа мы не наблюдали. Признаки портальной гипертензии мы оценивали по диаметру воротной вены (УЗИ), которая до введения стимулятора регенерации составляла от 1-2мм. После получения цирроза печени у всех 22 кроликов диаметр воротной вены варьировал от 4 до 6мм ($p < 0,05$). Через 9 месяцев после введения криопреципитата в печень у 10 из 12 кро-

ликов (в группе исследования) мы отметили уменьшение диаметра воротной вены до 2-3мм ($p < 0,001$), у 2 других уменьшение диаметра мы не наблюдали. В контрольной группе через 9 месяцев у 6 кроликов изменения диаметра воротной вены не было, у 4 диаметр варьировал от 3 до 4 мм и сохранялся асцит ($p < 0,007$). Уменьшение размеров селезенки после введения криопреципитата в цирротическую ткань печени мы не выявили как в контрольной группе, так и в группе исследования.

Можно предположить, что под действием криопреципитата в ткани печени при циррозе ускоряются процессы регенерации гепатоцитов (появление двухъядерных и пролиферирующих клеток). Однако следует отметить, что восстановления исходной структуры печени мы не наблюдали ни у одного животного, что согласуется с данными литературных источников о том, что полного рассасывания фиброзной ткани в печени при циррозе не происходит [14,15,8,16,21,11]. Вновь образованный участок регенерации в области введения криопреципитата, увеличиваясь в размерах, оттесняет фиброзную ткань печени, увеличивая бугристость органа и улучшая клиническую картину заболевания. У части кроликов развился гнойный холангит, вероятно, обусловленный инфицированием функционального канала.

Улучшение клинической и морфологической картины заболевания после введения криопреципитата происходит за счет входящего в его состав высококонцентрированного фибриногена, который является природной матрицей регенерации, "мостиком" между процессами альтерации, коагуляции и регенерации, одним из управляющих рычагов коагуляционного потенциала крови [13,14,15]. Кроме фибриногена в состав криопреципитата входят фибринстабилизирующий фактор, фибронектин, плазминоген, и иммуностимулирующий комплекс (C3, C4 компонент комплемента, иммунорегуляторный цитокин IL2, провоспалительные цитокины IL 6, IL1, IL 8, IL 4,



интерферон, $\alpha 1$ – ингибитор протеаз, циркулирующие иммунные комплексы, $\alpha 2$ макро и $\beta 2$ микроглобулины), которые позволяют снизить воспалительный процесс в паренхиме печени, стимулировать регенерацию, а так же улучшить гемокоагуляцию [22,20,23]. Морфологически доказано, что вновь образованные участки регенерации формируют полноценные печеночные долики, которые способствуют восстановлению клинической картины заболевания [23].

Выводы

Таким образом, высококонцентрированный раствор фибриногена, введенный пункционным методом в цирротически измененную ткань печени, является стимулятором ее регенерации, улучшая клиническую и морфологическую картину заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Губергриц, Н.В. Хронические гепатиты и циррозы печени. Современные классификации, диагностика и лечение / Н.В. Губергриц.-Донецк. 2002. – 166с.
2. Шуппан, Д. Фиброз печени: патогенез, диагностика, лечение / Д. Шуппан. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., 2001. - Т. XI - №4. - С. 72 - 74.
3. Ахунджанов Б.А., Алимов В.А. Гистоморфологические изменения печени после частичной резекции цирротически измененного органа. Хирургическое лечение цирроза печени с использованием стимуляторов регенерации. /Ахунджанов Б.А., /Ахунджанов Б.А., Ташкент: изд. им. Ибн Сины. -1991.- 19-32с.
4. Байбеков, И.М., Ворожейкин, В.М., и др. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного диапазона на ультраструктуру и пролиферацию клеток печени при экспериментальном гепатозе и циррозе. Бюлл.экспер. биол. и мед. / И.М. Байбеков, В.М. Ворожейкин. - 1992. - № 4.-С.424-426
5. Ерамишанцев, А. К., Готье, С. В. Клинический опыт трансплантации печени НИЦХ РАМН. Рос.журн.гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. / А. К. Ерамишанцев.1995. - Т.5, -N3. – С.15 – 18.
6. Ишенин, Ю.М., Потапов, А.В., Чесновский, В.М. Хирургия цирроза печени / Ю.М. Ишенин, А.В. Потапов, В.М. Чесновский. – Нижнекамск, 2005.- 176с
7. Кавтиашвили, К.Г., Габуния, У.А. Стимуляция пролиферативных и метаболических процессов в печени после введения аллогенных гепатоцитов. Бюлл. экспер. биол. и мед. / К.Г. Кавтиашвили, У.А. Габуния. – 1991. -№ 9. – С.315-317.
8. Саркисов, Д.С., Рубецкой Л.С. Пути восстановления цирротически измененной печени / Д.С. Саркисов, Л.С. Рубецкой. -М., 1965. - 139с.
9. Vig P., Russo F. P., Edwards R. J. et al. The sources of parenchymal regeneration after chronic hepatocellular liver injury in mice // Hepatology.— 2006,— Vol. 43,— P. 316-324.
10. Wang X., Montini E., Al-Dhalimi M. et al. Kinetics of liver repopulation after bone marrow transplantation. Am. J. Pathol. 2002, Vol. 161, P. 565—574.
11. Carlson, B. M. Principles of regenerative biology / B.M. Carlson // Burlington: Elsevier Academic Press, 2007. - 379 p.
12. Issa R. et al. Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis: evidence for incomplete resolution associated with matrix cross-linking / R. Issa, X. Zhoe, C.M. Constandinou et al. // Gastroenterology - 2004. - Vol. 126. - №7 - P. 1795-1808.
13. Miyamura M., Ono M., Kyotani S., Nishioka Y. Effects of shosaiko-to extract on fibrosis and regeneration of the liver in rats / M. Miyamura, M. Ono, S. Kyotani, Y. Nishioka // J. Pharm. Pharmacol. - 1998. - Vol. 50. – № 1. - P. 97-105.
14. Калашникова, М.М. Ультраструктурная характеристика процесса резорбции коллагена в цирротически измененной печени. Бюлл. экспер. биол. и медицины / М.М. Калашникова. 2000. - Т. 129.-№ 1.- С.4-11.
15. Сакута, Г.А. Клеточные механизмы регенерации цирротически измененной печени: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 14.00.27/ Сакута Г.А. - Санкт-Петербург, 1997. - 18с.
16. Солопаев, Б.П., Садовникова В.В., Ларин В.С. Влияние импульсного и постоянного магнитных полей на пролиферацию гепатоцитов регенерирующей печени. Регенерация печени. / Б.П. Солопаев, В.В. Садовникова, В.С. Ларин. Регенеративная терапия болезней печени: Сб. науч. трудов. - Горьк. мед. ин-т, 1985. - С. 5-10.
17. Guidotti J.E., Bregerie O., Robert A. et al. Liver cell polyploidization: a pivotal role for binuclear hepatocytes / J. E. Guidotti, O. Bregerie, A. Robert et al. // J. Biol. Chem. – 2003. - Vol. 278. - № 21 - P. 19095-19101.
18. Munoz-Torres E., Abad-Hernandez M. M., et.al. Effect of (+) cyanidanol-3 on experimental liver cirrhosis induced by carbon tetrachloride / E. Munoz-Torres, M. M. Abad-Hernandez et al. // An. Med. Interna. - 1989. - Vol. 6. – № 4. - P. 189-191.
19. Wang X., Foster M., Al-Dhalimy M. et al. The origin and liver repopulating capacity of murine oval cells. Proc. Natl Acad. Sci. USA.2003, Vol. 100, P. 11 881- 888.
20. Черноусов А.Ф., Фибриновый клей в абдоминальной хирургии / А.Ф. Черноусов, Т.В. Хоробрых, А.М. Хаджибаев. – Ташкент, 2007. -240с.
21. Логинов, А.С., Аруин, Л.И. Клиническая морфология печени / А.С. Логинов, Л.И. Аруин. - М.: Медицина. 1985.- С. 239.
22. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Карпова Р.В. Малоинвазивные хирургические вмешательства под контролем УЗИ в лечении диффузных заболеваний печени. Вестник хирургической гастроэнтерологии./ Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Карпова Р.В. -2011, 4: 4- 9
23. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Карпова Р.В. Регенерация цирротической печени. кроликов при внутripеченочном введении криопреципитата. Бюлл.экспер. биол. и мед. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Карпова Р.В. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Карпова Р.В. - 2012. - № 8.С.424-427.

ПОСТУПИЛА 26.12.2014



Н.И. Волкова, П.П. Славный

КЛИНИЧЕСКОЕ МЫШЛЕНИЕ И ВРАЧЕБНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

*Ростовский государственный медицинский университет,
Кафедра внутренних болезней с основами общей физиотерапии №3.
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.*

Клиническое мышление - многофакторное, объемное понятие, заключающееся в формировании особого типа мыслительной деятельности, основанного на базе знаний практической работы. Устойчивый интерес, основанный на реальных представлениях об определенной сфере деятельности, приближает человека к его высшей потребности – потребности в самоактуализации. Одним из условий отбора абитуриентов в медицинские ВУЗы должно быть не собеседование, а психологическое тестирование. Следует подбирать кадры определенного психологического статуса, для которых характерна индивидуально устойчивая потребность – потребность в достижении. Она объясняет настойчивость врача в ходе трудовой деятельности получать высокие конечные результаты и не обращать внимание на временные неудачи.

Ключевые слова: клиническое мышление, психология, мотивационная сфера, самоактуализация

N.I. Volkova, P.P. Slavy

CLINICAL THINKING AND MEDICAL PROFESSION

*Rostov State Medical University,
Department of internal medicine №3.
29 Nahichevansky st., Rostov-on-Don, Russia, 344022.*

Clinical thinking - the multiple-factor, volume concept consisting in generation of special type of thought process, formed on the knowledge base of practical work. The steady interest based on real ideas of a certain field of activity, approaches the person to his highest requirement – need for self-updating. Psychological testing instead of interview has to be one of conditions of selection of entrants in medical schools. It is necessary to select shots of a certain psychological status for which individually steady requirement – need for achievement is characteristic. It explains persistence of the doctor during work to receive high performance, and not to pay attention to temporary failures.

Keywords: clinical thinking, psychology, motivational sphere, self-actualization.



Уважаемые коллеги!

Наша статья содержит достаточно известные факты, и ее цель – напомнить молодым людям, избравшим медицину делом всей жизни, о том, какая трудная, ответственная и интересная эта профессия.

Итак, очень часто в процессе обучения студентов мы употребляем сакраментальное словосочетание «клиническое мышление». Опытный преподаватель-клиницист знает все составляющие этого термина. А студенты? Суть ведь не только в этих двух словах. Это объемное понятие. Подробная расшифровка его включает условия формирования особого типа мыслительной деятельности, основанного на базе знаний практической работы. Понять содержание термина «клиническое мышление», условия его происхождения, влияние на него различных факторов и обстоятельств значит осознанно и целенаправленно осваивать его составляющие и способы их применения в деле. Сначала зададим себе вопрос: «Что же, собственно, такое само «мышление»?» Психология дает следующее определение: «Мышление – это социально обусловленный, неразрывно связанный с речью психический процесс самостоятельного искания и открытия человеком существенного, то есть процесс опосредованного и обобщенного отражения действительности в виде анализа и синтеза, возникающий на основе практической деятельности из чувственного познания».

Эта функция центральной нервной системы проявляется только в тех случаях, когда человек сталкивается с новой задачей, где недостаточно стереотипных действий, где нужно найти новый способ ее решения.

Указанный вид умственной деятельности (в частности, в медицине) проходит ряд последовательных стадий: сравнение, - когда выявляется схожесть между явлениями. Далее следует анализ – выделение отдельных симптомов заболевания и их оценка. Синтез позволяет на основе теоретических знаний, обнаружить взаимозависимость отдельных проявлений болезни. Следующая мыслительная операция – абстрагирование - имеет целью выделение существенных для конкретного клинического случая признаков и их связи друг с другом при отвлечении от несущественных проявлений болезни. И, наконец, наступает стадия обобщения, в результате которой достигается объединение всех признаков патологии (на выявленной патогенетической основе) в единое целое и образование понятия – конкретной нозологической единицы.

Необходимо отметить, что существуют определенные способы рассуждений в процессе мышления (общие для всякого рода процесса познания).

Что дает, например, использование дедуктивного способа рассуждений? Так, мы знаем, что коллагенозы сопровождаются повсеместным поражением соединительной ткани (общий признак). И вот, если мы находим эти морфологические изменения в коже, то такой ход рассуждения приводит нас к мысли об определенном заболевании из этого ряда (переход от общего к частному). Или допустим, что у разных заболевших людей наблюдаются одни и те же симптомы (острое начало, температура, озноб, головные боли), то здесь индуктивное рассуждение позволяет сделать общий вывод для этих частных случаев, что это инфекционная патология. Могут быть и такие клини-

ческие случаи, когда на первый взгляд у двух пациентов, казалось бы, с разной клиникой, наблюдаются некоторые сходные симптомы. Это рассуждение по аналогии может навести на мысль об идентичности у них патологического процесса, но разных форм.

Вот таким образом используются общие законы мышления применительно к врачебной деятельности, как бы трансформируясь в т.н. «клиническое мышление», которое исключает хаотичность мыслительного процесса и ведёт к установлению правильного диагноза и, стало быть, к адекватному лечению.

Тут мы получаем ответ на вопрос, который часто задают, а именно есть ли специфические виды мышления. Получается, что есть. В рамках общей для всех людей мыслительной функции головного мозга её характер различается в зависимости от того, на почве какой профессии она осуществляется. Специфика «клинического мышления» заключается, в первую очередь, в том, что врач имеет дело с больными людьми, у которых своё мировоззрение, свой характер, привычки. Это не только встреча врача и больного. Это событие, которого не замечают: психика врача соприкасается с психикой пациента. И здесь помимо профессиональных действий по диагностике и лечению необходимо выработать в себе ту форму общения, которая бы способствовала этим действиям.

Но вернёмся к врачебной деятельности. Какие еще формы мышления могут быть реализованы в его работе? Учитывая то обстоятельство, что рассуждать по какому-либо вопросу необходимо лишь при использовании теоретических знаний, можно говорить о теоретическом мышлении. В то же время, на их основе, практически мысля, врач разрабатывает стратегию диагностического поиска и оптимальный вариант помощи больному.

Получается, что «клиническое мышление» есть единение его теоретического и практического звеньев.

Скажем сразу, что описанные выше способы мыслительной деятельности не возникают внезапно. Они имеют много истоков. Так тонкие ручейки, сливаясь, являют нам мощь полноводной реки.

Где же они берут начало? Как и вся жизнь и деятельность - в детстве! В начале жизненного пути, зная, что родители работают, слушая их разговоры, ребёнок тоже хочет работать в будущем. В школьные годы, под влиянием примера родителей (работа по дому, на даче) вырабатывается трудолюбие. Это трудолюбие помогает и в учебе. На основе этого трудового базиса перед окончанием школы наступает период выбора профессии. И в этом случае можно говорить об её правильном выборе, предопределяющем успехи в профессиональной деятельности, только тогда, когда есть устойчивый интерес (в частности, к медицине). Он должен быть основан не на эмоциональном восприятии работы врача (исцеляет благодарных больных), а на реальных представлениях об этой сфере деятельности (информация о положительных и отрицательных моментах).

Отметим, что уже в институте признаком правильного выбора профессии является факт участия в студенческих научных кружках, работа в практическом здравоохранении в качестве среднего медперсонала, посещение ночных дежурств специалистов с участием в оказании медицинской помощи.

На этом фоне у человека вырабатывается чувство социальной ответственности.



Так, шаг за шагом, набирая знания и опыт, сопоставляя различные клинические случаи, человек формирует свои возможности в будущем. Ведь будущее (умение правильно установить диагноз) определяется именно настоящим (формирование способности клинически мыслить). Другими словами, цель детерминирует деятельность человека. В основе мотивации этой деятельности лежат психологические факторы, которые направляют его к самосовершенствованию. В мотивационную сферу включается как сам мотив (развитие собственной личности), так и понятие потребности (потребность установить диагноз и вылечить больного). По мнению психологов, потребность есть биологическое понятие, объективная нужда человека в разгадке тайн природы и бытия. Причем, такая нужда, которую он способен ощутить (в медицине - страдание к больному человеку) и удовлетворить (помочь пациенту).

Конечно, желание помочь ближним свойственно многим людям, но особенно оно должно быть выражено у тех, кто избрал профессию врача. Эта категория людей, у которых в основе желания помогать другим лежит predisposition к переживанию эмоционального состояния другого человека (в данном случае, пациента). При этом, кроме удовлетворения своими профессиональными действиями по оказанию лечебной помощи врач одновременно испытывает удовольствие от своего человеколюбивого поступка.

Тут имеют значение не только конкретные действия (помощь), но и демонстрация понимания и сочувствия. Другими словами, у врача в каждом конкретном случае может проявляться способность проникать в психику другого человека, сочувствовать ему, сопереживать. Для врача потребность в оказании помощи есть субъективная необходимость личности. Он ее чувствует и реализует через углубленное изучение медицины, вариантов течения заболеваний, через клиническое наблюдение за пациентами. Потребность в сострадании, первично заложенная в человеке, приводит врача к конкретному объекту сочувствия - к больному. И тогда мысли врача приобретают характер именно клинического, целенаправленного мышления по поводу состояния заболевшего человека. Однако следует заметить, что в одних случаях речь идет о мотивированном стремлении помочь больным людям из сострадания, в других же при чисто формальном подходе работа врача подчинена экономической мотивации. Это оказывает отрицательное влияние на качество диагностических рассуждений.

На рассуждения врача о характере, причинах заболевания влияет и то, насколько притягательным или отталкивающим является объект потребности в оказании помощи. Хотя существует понятие «врачебный долг», но в одних случаях это делается с желанием (фактор, активизирующий мышление), когда это терапевтические заболевания, в других (дерматологические, венерические болезни) в силу могут вступить негативные мотивы избегания пациента или выполнение поверхностного обследования, что может привести к неправильной трактовке происхождения болезни и неправильному лечению.

Таким образом, клиническое мышление как динамический процесс подвержено изменчивости в зависимости от различных условий, в которых оно протекает. Т. е. есть условия, помогающие или препятствующие успеху решения. Они могут быть как объективными (обусловлены

внешними причинами), так и субъективными, зависящими от психологических особенностей человека, осуществляющего процесс мышления.

Естественно, этот процесс развивается в рамках т. н. ведущей деятельности (врачебная работа) и, что интересно, в это же самое время возникают или развиваются значимые свойства личности самого врача. Происходит влияние мыслительного процесса на личность, а новые свойства человека иницируют дальнейшее совершенствование умственных процессов. В течение ведущей деятельности появляются такие качества характера как конструктивизм, уверенность в себе, способность просчитывать клиническую ситуацию на несколько ходов вперед, выделять главное. На уровне подсознания вырабатывается врачебная интуиция, когда неосознаваемые мыслительные процессы приводят к результату поставленной задачи. У таких врачей неудачи на пути решения диагностической проблемы не пресекают мотивацию поиска до тех пор, пока не найдется ответ на поставленный вопрос о том, какая патология у пациента.

Однако не все студенты, получив диплом и начав врачебную деятельность, способны выработать у себя клиническое мышление. Они не могут целенаправленно и системно оценить весь комплекс патологических проявлений у пациента, собрать из отдельных фрагментов целостную картину заболевания. Также, не получается выявлять причинно-следственные связи и, как результат, вырабатывать правильную тактику лечения. Они работают, словно отбывая повинность. Их вина, а может быть, беда в том, что они выбрали эту профессию не по призванию (интересу к ней), а по чьей-то воле или сиюминутному необдуманному желанию.

В таком случае, не разобравшись в заболевании, долго не рассуждая, назначается лечение, остроумно охарактеризованное А.П. Чеховым - «От головы, от живота, от дурного глаза». Результаты такого лечения плачевны.

Но вернемся к факторам влияния на мыслительный процесс диагностического поиска. Заметим, что тут многое зависит от психологической ситуации, в которой находится врач. Если он после долгих размышлений не может решить, что за патология у пациента, у него возникает состояние напряженности, которое он пытается нивелировать. Тогда, очевидно, предпринимаются определенные действия: консультации с коллегами, организация консилиумов, поиск в литературе и интернете, описание подобных случаев и пр. Также, при этом может возникать определенное состояние человека, обусловленное эмоциональной активацией.

Это азарт! Да! Азарт – это не только игры, спортивные соревнования и т.п. Это состояние души испытывает и врач, и оно позволяет ему активизировать все физические и духовные силы для того, чтобы найти ответ на поставленный вопрос. Когда происходит доказанное совпадение предполагаемого и реального диагноза, это воспринимается как личный успех, повышающий самооценку, приближая его к высшей потребности человека – потребности в самоактуализации (утверждении места личности в социуме).

И вот, мы видим, что одни врачи невзирая на трудности стремятся достичь результата в исследовании, лечении, используют все возможности и даже идут на риск (освоение новых методов лечения, самозаражение инфекциями). Другая категория опускает руки после первых



неудач. Такой характер уровня притязаний обусловлен, как и многое в человеке, различными личностными характеристиками, которые устойчиво различаются. Отсюда уже известный вывод о том, что одним из условий отбора абитуриентов в медицинские вузы должно быть не собеседование (аморфная форма), а психологическое тестирование (объективно и конкретно). Надо подбирать кадры определенного психологического статуса, способные решать путем размышлений даже трудные клинические задачи.

Велика вероятность, что такие молодые люди, окончив институт, будут работать над собой в плане совершенствования профессионального мастерства. Для них характерна (индивидуально устойчивая потребность) потребность в достижении. Она объясняет настойчивость

врача в ходе трудовой деятельности получать высокие конечные результаты и не обращать внимание на временные неудачи. И, конечно, в основе их высокого уровня профессиональной деятельности лежит обладание ими клиническим мнением.

Итак, в этой статье мы вкратце напомнили о том, как принципы мышления используются в медицине, отметили неразрывную связь мыслительного процесса с врачебной деятельностью и выделили некоторые её стороны, указали те или иные условия, которые могут повлиять на исход рассуждений. Надеемся, что аудитория, которой мы адресуем эти сведения (студенты, молодые врачи), обратит на них внимание и будет стремиться к совершенствованию профессионального мастерства.

ПОСТУПИЛА 09.06.2014



В.Е. Ироносов, В.И. Гордеев, С.А. Лытаев, Ю.С. Александрович

ЛИЧНОСТНАЯ МОТИВАЦИЯ ИЗБРАНИЯ СПЕЦИАЛЬНОСТИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ-РЕАНИМАТОЛОГИЯ

*Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2.*

Цель: определение личностной и профессиональной мотивации к выбору профессии анестезиолога-реаниматолога с помощью тестовых психометрических методов.

Материалы и методы: материалы обследования 149 анестезиологов. Проведен анализ, позволивший на различных уровнях выявить развивающую систему личности врача от «интереса к медицине вообще» до потребности «быть профессионалом».

Результаты: большинство анестезиологов-реаниматологов при избрании профессии врача руководствуются потребительным типом мотивационной направленности.

Заключение: лица, избравшие профессию врача как личности, «производящей социальное благо», показали высокие достоверные корреляции с адаптивными способностями и степенью стрессоустойчивости. Показана необходимость разработки программы психологического сопровождения с целью предупреждения демотивации и самоконтроля.

Ключевые слова: деятельность в экстремальных условиях, профессиональная мотивация, мотивация трудовой деятельности.

V.E. Ironosov, V.I. Gordeyev, S.A. Lytayev, Yu.S. Aleksandrovich

PERSONAL MOTIVATION OF ELECTION BY SPECIALTIES ANAESTHETIST

*Saint Petersburg State Pediatric Medical University.
2 Litovskaya st., St. Petersburg, Russia, 194100.*

Purpose: definition of personal and professional motivation to election of a profession of the anesthesiologist-resuscitator by means of test psychometric methods.

Materials and methods: materials of inspection of 149 anesthesiologists are presented. The analysis which has allowed at various levels to reveal developing system of the identity of the doctor from «interest to medicine in general» to requirement «is carried out to be the professional».

Results: the majority of anesthesiologists-resuscitators when electing a profession of the doctor are guided by potrebitelny type of a motivational orientation.

Summary: the persons which have chosen a profession the doctor as the personality, «making the social benefit», showed high reliable correlations with adaptive abilities and resistance to stress degree. Need of development of the program of psychological maintenance for the purpose of the prevention of a demotivating of deficiency of motivation and self-checking is shown.

Keywords: activity in extreme conditions, professional motivation, motivation of work.



Введение

При исследовании заявленной темы мы исходили не только из того, почему индивид избрал профессию врача, но и из того, почему именно специалиста, работающего в экстремальных условиях. Большое значение ценностных ориентаций, а так же социальных потребностей, мотивов деятельности в структуре личности врача, необходимость экспериментального изучения подчеркивалась неоднократно [1]. Попытки классифицировать потребности врача в лечебном процессе предприняты авторами «Руководства по медицинской психологии» [2]. В этой работе выделено несколько групп потребностей, мотивирующих профессиональную деятельность врача:

Потребность в сотрудничестве с больным, условием которой является не безоговорочное подчинение больно-го врачу, а стремление обоих к одной цели;

Потребность к эмоциональной нейтральности пациента;

Потребность в признании, то есть в очевидной позитивности результатов лечебного процесса, улучшения состояния пациента.

При изучении мотивационной стороны процесса профессионализации врача вызывают интерес исследования В.Э. Мильмана [3,4] и В.А. Москалева [5]. Анализируя феномен двойственной природы ценностей, В.Э. Мильман обосновывает понятия производительной и потребительской систем в структуре мотивации личности.

Функция потребительских процессов состоит в поддержании жизнедеятельности субъекта и обуславливает гомеостатичность личности. Функция производительных процессов заключается в развитии человека, высвобождении внутренних богатств индивида, его знаний и умений. Отсюда исходит такое понятие как антигомеостатичность производительной системы ценностей [4, с. 31]. В соответствии со всеобщим принципом дополненности, данные процессы не существуют сами по себе, а объединяются в одном человеке, но в различные периоды становления личности проявляются по-разному и формируют у субъекта один из типов мотивационных профилей - «прогрессивный» или «регрессивный» [4, с. 38].

В большинстве современных видов деятельности и, особенно, в медицине критических состояний, человек сталкивается с необходимостью брать на себя ответственность и принимать решения в условиях неполноты, или же, наоборот, избытка информации. Преобладание потребительских ценностей мотивируют направленную активность субъекта на присвоение индивидуально значимой цели. Если мотивы поддержания превышают уровень мотивов развивающих, есть основание предположить «регрессивный» тип мотивационного и «астенический» тип эмоционального профилей личности. Эта личностная особенность проявляется в специфичности целей деятельности (преобладание целей «присвоение»), пассивности, агрессивности, склонности к защитным реакциям [4, с. 37-39]. Данный феномен может быть отнесен к факторам риска профессиональной деформации, мотивационно-потребностная сфера которого ориентирована на потребительские ценности. Именно такой тип профессионально-личностной направленности предполагал К.К. Платонов, выделяя четвертый вариант жизненной позиции врача: «Врач с преобладанием потребительской направленности личности, у которого доминирует ориентация на материально-бытовые ценности в ущерб духов-

ным» [6].

Деятельность человека в экстремальных условиях определяется рядом разнонаправленных факторов [7]. Обобщая факторы деятельности в экстремальных условиях, можно сделать вывод, что мобилизовать свои лучшие качества, выполнить стоящую задачу в заданные сроки и с минимальными затратами психических и физических усилий могут лишь те специалисты, которые характеризуются высоким уровнем мотивационной направленности к действиям в данных условиях.

Обсуждая трудовую мотивацию человека, необходимо учесть еще одну особенность, которая формируется в детстве и бывает двух типов: мотивация на достижение успеха и мотивация на избегание неудач. Мотивационная направленность проявляется поступками, действиями, целями. Человек, ориентирующийся на избегание неудач, мотивируется, в первую очередь, страхом. При самооценке такие лица боятся, что их накажут или лишат каких-то благ. Люди с мотивацией на достижение успеха, будут думать о собственной ответственности, о развитии, о коллективе, который на них надеется, в том числе, и о деньгах, которые они заработают [8].

Если же рассматривать трудовую деятельность как функциональную психическую систему, центральным звеном которой является личность, то можно говорить о мотивационной направленности как об элементе профессионального самосознания специалиста, что относится и к врачам [9].

А.К. Маркова отмечает, что профессиональная мотивация – это то, ради чего человек проявляет свои профессиональные способности, раскрывает профессиональное мышление. Мотивационная сфера профессии выполняет ряд функций: побуждающую, направляющую, регулирующую [10].

В исследовании Б.А. Ясько сказано, что мотивация к профессиональной деятельности врача определяется сложным динамичным соотношением побуждений различных уровней, при этом формируется такой «субъект деятельности», которого еще не было [11]. Стремление идентифицироваться с ним и заставляет развивать собственную индивидуальность, свой профессиональный стиль. Работа анестезиологии-реаниматологии требует психофизиологического сопровождения [12].

Цель - определить личностную и профессиональную мотивацию к избранию профессии анестезиолога-реаниматолога и выявить зависимость этой мотивации от половозрастных особенностей и уровня адаптационных возможностей с помощью психометрического тестирования.

Материалы и методы

Нами обследовано 149 анестезиологов-реаниматологов, работающих в различных стационарах Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа. Возраст обследованных врачей составил 23-72 года (средний возраст – $37,3 \pm 12,0$), 73 человека (49%) – мужчины, 76 (51%) – женщины. Семью имеют 83 человека (55,7%), 56 (43,6%) не состоят в браке и не имеют детей, один врач не ответил на данный вопрос (0,7%). У 60 врачей (40,3%) нет детей, у 40 - 1 ребенок (26,8%), у 41 (27,5%) 2 детей, 3 человека (2%) имеют 3 детей, один имеет 5 детей (0,7%), четверо испытуемых (2,7%) на данный вопрос не ответили. Среди обследованных были как врачи, находящиеся на начальном этапе профессиональной деятельности



(клинические ординаторы первого и второго годов обучения), так и врачи с большим стажем работы в специальности. Средний балл по окончании вуза составил $4,12 \pm 0,39$. Стаж работы обследованных – от 0 до 40 лет ($11,2 \pm 11,0$).

Для диагностики мотивации избрания профессии анестезиолога-реаниматолога мы использовали тест побудительных мотивов избрания профессии врача Б.А. Ясько [11], многоуровневый личностный опросник МЛО «Адаптивность» А.Г. Маклакова, С.В. Чермянина [13] и тест на определение мотивационной направленности Ю. Куля [8].

Участникам тестирования побудительных мотивов избрания профессии предлагалось обозначить отношение к 14 вариантам ответа на вопрос «Что Вас привлекает в профессии врача?», выбрав одну из 4 оценок: «очень привлекает», «отчасти привлекает», «мало привлекает», «не привлекает». В утверждениях первой группы содержатся варианты ответов, отражающих побуждения, реализация которых есть, по сути, потребление индивидуумом ценностей, отраженных в профессионально-образовательных, социальных традициях врачебного труда. Их побудительный эффект состоит в реализации стремления личности к состоянию уверенности, гомеостатичности, к завершенности профессиональной «Я-концепции». Вторая группа ответов может рассматриваться как отражение производительной системы ценностей в мотивационно-потребностной структуре личности врача. Эти побуждения обуславливают непрерывность процесса профессионализации, поисков стимулов к самореализации.

МЛО «Адаптивность» оценивает адаптационные возможности индивида, исходя из особенностей не только психологического, но и нравственного развития, что позволило практически объединить в одном тесте теоретические положения различных психологических школ относительно проблемы адаптации. Теоретической основой теста является представление об адаптации как о постоянном процессе активного приспособления индивида к условиям социальной среды, затрагивающем все уровни функционирования человека.

Адаптационные способности личности после их оценки были разделены на 3 группы. 1 группа - хороших адаптационных способностей. Лица этой группы легко адаптируются к новым условиям деятельности, быстро «входят» в новый коллектив, достаточно легко и адекватно ориентируются в ситуации, быстро вырабатывают стратегию своего поведения и социализации. Как правило, неконфликтны, обладают высокой эмоциональной устойчивостью. Функциональное состояние лиц этой группы в период адаптации остаётся в пределах нормы, работоспособность сохраняется. 2 группа - удовлетворительной адаптации. Большинство лиц этой группы обладают признаками различных акцентуаций, которые в привычных условиях частично компенсированы и могут проявляться при смене деятельности. Поэтому успех адаптации во многом зависит от внешних условий среды. Эти лица, как правило, обладают невысокой эмоциональной устойчивостью. Процесс социализации осложнён, возможны асоциальные срывы, проявление агрессивности и конфликтности. Функциональное состояние в начальные этапы адаптации может быть нарушено. Лица этой группы требуют постоянного контроля. 3 группа - сниженной адаптации. Эта группа обладает признаками

явных акцентуаций характера и некоторыми признаками расстройств личности (психопатий), а психическое состояние можно охарактеризовать как пограничное. Процесс адаптации протекает тяжело. Возможны нервно-психические срывы, длительные нарушения функционального состояния. Лица этой группы обладают низкой нервно-психической устойчивостью, конфликтны, могут допускать делинквентные поступки.

Обработку полученных данных проводили с помощью статистической программы STATISTICA, версия 6,0. Нормальность распределения оценивали путём сравнения мер центральной тенденции d-критерия Колмогорова-Смирнова. Значимость различий при сравнении двух групп и более оценивали по t-критерию Стьюдента. Для анализа сопряженности применяли критерий χ^2 Пирсона. Связи между признаками оценивали путем вычисления коэффициента линейной корреляции Пирсона и рангового коэффициента корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке гипотез был принят менее 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Результаты исследования мотивационной направленности в выборе профессии врача у анестезиологов-реаниматологов представлены в табл. 1.

Таблица 1.

Мотивационная направленность выбора профессии врача

Показатель избрания профессии	M $\pm$ σ n=149	Колебания	
		Минимум	Максимум
«Потребитель»	16,7 $\pm$ 3,7	7	26
«Производитель»	12,4 $\pm$ 3,4	7	24

Между данными группами имеется положительная достоверная корреляция ($R=0,55$, $p=0,000$ непараметрическим методом по Спирмену).

При сравнении мотивационной направленности на выбор профессии «потребитель» или «производитель» достоверные различия выявлены в выборе профессии «производитель», причем у мужчин данная направленность выражена больше, чем у женщин ($p=0,009$), что проиллюстрировано в табл. 2.

Таблица 2.

Показатели избрания профессии врача в зависимости от пола

Показатель избрания профессии	Мужчины n=73	Женщины n=76
«Потребитель»	16,3 $\pm$ 3,7	15,1 $\pm$ 3,5
«Производитель»	13,1 $\pm$ 3,5	11,7 $\pm$ 3,1*

* - различия достоверны непараметрическим методом по Спирмену.

В процентном соотношении показатели мотивационной направленности выбора профессии врача среди мужчин и женщин представлены на рис. 1:

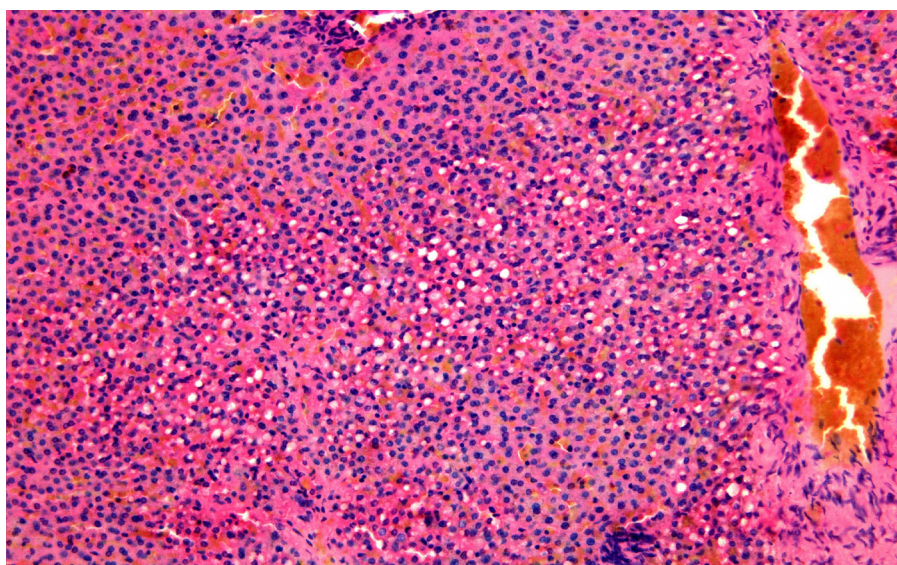


Рисунок 1. Относительные показатели мотивационной направленности выбора профессии врача в зависимости от пола.

Обследуемые врачи были разделены на возрастные группы по классификации Э. Эриксона [14]: в 1 группу вошли лица до 29 лет включительно, во 2 группу – от 30 до 59 лет, в 3 группу – лица 60 лет и старше. Уровень субъективного контроля в разных возрастных группах представлен в табл. 3.

При поиске корреляций с адаптивными способностями анестезиологов-реаниматологов, а так же их стрессоустойчивости получены достоверные корреляции по параметрам, отраженным в табл. 4:

Таблица 3

Показатели избрания профессии у анестезиологов-реаниматологов различных возрастных групп

Показатель избрания профессии	1 группа	2 группа	3 группа	p 1-2	p 1-3	p 2-3
«Потребитель»	14,4±3,4	16,3±3,4	16,1±4,3	0,006*	0,118	0,715
«Производитель»	12,6±3,7	12,4±3,1	12,2±4,2	0,582	0,421	0,390

* - достоверно различаются по непараметрическому тесту Манна-Уитни

Таблица 4

Корреляция мотивационной направленности выбора профессии с адаптивными способностями и стрессоустойчивостью

Показатели адаптации и стрессоустойчивости	«Потребитель»	«Производитель»
Адаптивная способность	r= -0,19 p=0,591	r= -0,70 p=0,024*
Нервно-психическая устойчивость и поведенческая регуляция	r= -0,18 p=0,620	r= -0,60 p=0,067
Коммуникативный потенциал	r= -0,31 p=0,383	r= -0,81 p=0,005*
Морально-нравственная нормативность	r= -0,58 p=0,79	r= -0,86 p=0,001*
Обобщенная шкала личностной адаптации	r= -0,19 p=0,591	r= -0,70 p=0,024*
Группы личностного адаптационного потенциала	r= 0,27 p=0,446	r= 0,69 p=0,025
Стрессоустойчивость	r= -0,73 p=0,017*	r= 0,70 p=0,000*

* - достоверно коррелируют



Из данной таблицы следует, что у лиц, избравших «потребительные» мотивы выбора профессии определяется достоверная прямая корреляция только с уровнем стрессоустойчивости, у лиц же избравших «производительные» мотивы отмечены обратные достоверные корреляции с общей адаптационной способностью, морально-нравственной нормативностью, коммуникативными способностями, но, в отличие от первой группы, прямая корреляция со стрессоустойчивостью более достоверна (0,000 против 0,017).

Сравнительная оценка тестов мотивации избрания профессии врача с психометрическим Куля на выявление мотивационной направленности собственно трудовой деятельности а именно таких показателей, как контроль деятельности при успехе (КДУ), контроль деятельности при неуспехе (КДН) и контроль деятельности при планировании (КДП) показала, что имеется достоверная корреляция такого показателя как «Избрание профессии потребитель» с КДУ ($r = -0,29$, $p = 0,01$), КДН ($R = -0,16$, $p = 0,44$ – непараметрическим методом Спирмена).

Результаты исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. У большинства анестезиологов-реаниматологов при выборе профессии врача наблюдается склон-

ность к избранию профессии по потребительной направленности.

2. У анестезиологов-реаниматологов, показавших производительные мотивы при выборе профессии, наблюдаются достоверные корреляции с показателями общей личностной адаптации, коммуникативного потенциала, морально-нравственной нормативности.
3. В обоих мотивах выбора профессии наблюдается достоверная положительная корреляция со степенью стрессоустойчивости, но у «производителей» она более значима.
4. Наблюдаются определенные гендерные особенности в оценке мотивов потребления. Высокий показатель их значимости достоверно преобладает в мужской среде профессиональной популяции анестезиологов-реаниматологов.
5. С ростом профессионального стажа формируется чувство высокой ответственности перед пациентом, досады и фрустрированности из-за невозможности получить высокий профессиональный результат в силу стечения обстоятельств социального, экономического и клинического характера

ЛИТЕРАТУРА

1. Каган В.Е., Рахальский Ю.Е. К вопросу о психологии лечебного процесса // Психология и медицина (материалы к симпозиуму). - М., 1978. - С. 193-196
2. Rosler H.-D., Szewczyk H. Medizinische Psychologie. - Berlin: VEB Verlag und Gesundheit, 1987.
3. Мильман В.Э. Мотивация и эмоциональность: их измерение и взаимодействие у учащихся: В кн. «Эмоции в физическом воспитании учащихся». - М., 1986. - С. 101-120.
4. Мильман В.Э. Производительная и потребительная мотивация // Психологический журнал. - 1988. - № 1. - С. 27-39
5. Москалев В.А. Психолого-акмеологическое сопровождение последилового образования специалистов лечебно-профилактических учреждений / Автореф. дисс. канд. психол. н., - 19.00.13. - М., 2001.
6. Платонов К.К. Личность в медицине: Этико-психологические проблемы медицины / Ред. Г.И.Царегородцев. - М.: Медицина, 1978.
7. Сафонов В.К., Абабков В.А., Веревошкин С.В. И др. Биологические и психологические детерминанты реагирования на ситуацию социального стресса. // Вестник Южноуральского государственного университета. Серия: Психология. - 2013. - № 3. - с. 83-89.
8. Kuhl J. Volitional mediators of cognitive-behavior consistency: Self-regulator processes and action versus state orientation/ In J. Kuhl & J. Beckmann (Eds) Action control. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag. 1985. - S.101-128
9. Климов Е.А. Введение в психологию труда: Учебник для вузов. - М.: Культура и спорт, ЮНИТИ, 1998. - 196 с.
10. Маркова А.К. Психология профессионализма. - М.: Международный гуманитарный фонд «Знание». 1996. - 308 с.
11. Ясько Б.А. Психология личности и труда врача: Курс лекций/ Б.А.Ясько. - Ростов н/Д: Феникс, 2005. - 304 с.
12. Иронов В.Е. Психофизиологическое сопровождение в профессиональной адаптации врача анестезиолога-реаниматолога // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук, 2010. - с. 308-309.
13. Многоуровневый личностный опросник «Адаптивность» (МЛО-АМ) А.Г. Маклакова и С.В. Чермянина/ Практическая психодиагностика. Методики и тесты. Учебное пособие. Ред. и сост. Райгородский Д.Я. - Самара: Издательский Дом «БАХРАХ-М», 2006. - с. 549 672 с.
14. Элкинд Д. Эрик Эриксон и восемь стадий человеческой жизни / [Пер. с англ.] — М.: Когито-центр, 1996.

ПОСТУПИЛА 06.04.2014



УДК: 616.149-008.341.1/.43:616-072.1/.073.082.4

А.М. Шаповалов^{1,2}, М.Ф. Черкасов², В.Л. Коробка^{1,2}

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОБЪЕМНОЙ ПЛОТНОСТИ СОСУДОВ СТЕНКИ ЖЕЛУДКА МЕТОДОМ ЭНДОСОНОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ С ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

¹Ростовская областная клиническая больница,
Россия, 344015, г. Ростов на Дону, ул. Благодатная, 170. E-mail: orph-rokb@yandex.ru

²Ростовский государственный медицинский университет,
Кафедра хирургических болезней ФПК и ППС.
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

Цель: разработать систему расчета объемной плотности сосудов передней стенки желудка у больных с портальной гипертензией для определения оптимальной зоны формирования эзофагогастроанастомоза.

Материалы и методы: методом эндоскопии пищевода и желудка с использованием эндосонаграфии обследованы 50 пациентов с портальной гипертензией цирротического генеза, имеющих различную степень варикозного расширения вен. Исследован желудок в области его тела с определением толщины передней стенки, визуализацией подслизистых вен в режиме доплерографии, осуществлением замеров линейных и объемных параметров сосудов.

Результаты: реализована система расчета объемной плотности сосудов в ткани. Показатель сосудистой плотности в тканях изменчив, пропорционален степени варикозного расширения вен и определяет зону наименьшей васкуляризации.

Заключение: система определения плотности сосудов стенки желудка позволяет объективно подходить к выбору места формирования эзофагогастроанастомоза.

Ключевые слова: портальная гипертензия, эндоскопическая ультрасонаграфия.

AM Shapovalov^{1,2}, M.F. Cherkasov², VL Korobka^{1,2}

DEFINITION OF VASCULAR DENSITY IN THE STOMACH WALL BY ENDOSONOGRAPHY IN PATIENTS WITH PORTAL HYPERTENSION

¹Rostov regional clinical hospital,
170 Blagodatnaya str., Rostov-on-Don, 344085, Russia. E-mail: orph-rokb@yandex.ru

²Rostov State Medical University,
Department of Surgical Diseases FT and RS.
29 Nakhichevanskiy l., Rostov-on-Don, 344022, Russia.

Purpose: in patients with portal hypertension develop a system for calculating the density of the vascular anterior wall of the stomach, to determine the optimal zone esophagogastric anastomosis formation.

Materials and methods.: fifty patients with cirrhosis and portal hypertension, varying degrees of varicose veins of the oesophagus and stomach, performed an endoscopy and endosonography. Investigation of the body of the stomach, with the definition of the thickness of the front wall, visualization submucosal venous Doppler mode, defined linear and volumetric parameters of vessels.

Results: the system of calculation of vascular density in the tissue was implemented. Indicator of vascular density in tissues is variable and is proportional to the degree of varicose veins, it indicate the smallest area of vascularization.

Summary: system for determining the vascular density of the stomach wall allows an objective approach to site selection forming esophagogastric anastomosis.

Keywords: portal hypertension, endoscopic ultrasonography.

Введение

На протяжении последних десятилетий ведущая роль в диагностике варикозного расширения вен пищевода и желудка, определении риска кровотечений портального генеза отводится эндоскопии [1,2].

С появлением новых технических решений, в частности, эндоскопической ультрасонографии (ЭУС), стало возможным не только оценивать просвет органа, но и осуществлять ультразвуковое исследование его стенки, проводить осмотр сосудов системы воротной вены и коллатералей [3]. Наиболее актуальным данное исследование представляется у больных циррозом печени, имеющих портальную гипертензию и варикозное расширение вен (ВРВ) пищевода и желудка [4].

Благодаря комбинации эндоскопических и ультразвуковых возможностей ЭУС позволяет визуализировать подслизистые вены пищевода и желудка при их расширении, что дает возможность проводить не только скрининговую диагностику портальной гипертензии, устанавливать степень ВРВ, но и, как следствие, определять лечебную тактику [5,6,7]. Следует отметить, что именно степень выраженности ВРВ во многом определяет тактику лечения больных с портальной гипертензией.

С точки зрения радикальности в отношении ликвидации ВРВ пищевода и желудка, остановки кровотечения из вариксов и его профилактики, существенное преимущество имеют операции азиго-портального разобщения, в частности, методики, при которых осуществляется резекция пищевода и формирование эзофагогастроанастомоза [8,9,10]. Однако для создания нового соустья между

пищеводом и желудком и приемлемой эффективности такого вмешательства необходимо иметь представление о выраженности венозной сети желудка. В этом и может помочь ЭУС.

Цель исследования - разработка индивидуальной системы эндосонографического определения объемной плотности сосудов передней стенки желудка для определения наименее васкуляризированной зоны, являющейся оптимальной для формирования эзофагогастроанастомоза, при хирургическом лечении больных с варикозным расширением вен.

Материалы и методы

Методом эндоскопии пищевода и желудка с использованием эндосонографии обследованы 50 пациентов с портальной гипертензией цирротического генеза, имеющих различную степень варикозного расширения вен. Исследование больных проводили эндоскопической системой Olympus Exera II, ультразвуковым блоком Olympus EU-ME1 и эхоэндоскопами радиального и конвексного типа с частотой сканирования 7,5 МГц.

Среди обследованных пациентов варикозную трансформацию вен пищевода 1 ст. имели 9 (18%) больных, 13 (26%) больных – 2 ст. ВРВ, такое же количество больных имели 4 ст. варикоза, в 15 (30%) клинических наблюдениях были выявлены изменения вен 3 ст.

В ходе проведения ЭУС прицельно исследовались участки передней стенки желудка в области кардии (зона А) и средней трети его тела (зона Б) в связи с тем, что эти зоны представляются наиболее удобными при формировании анастомоза между пищеводом и желудком (рис. 1).

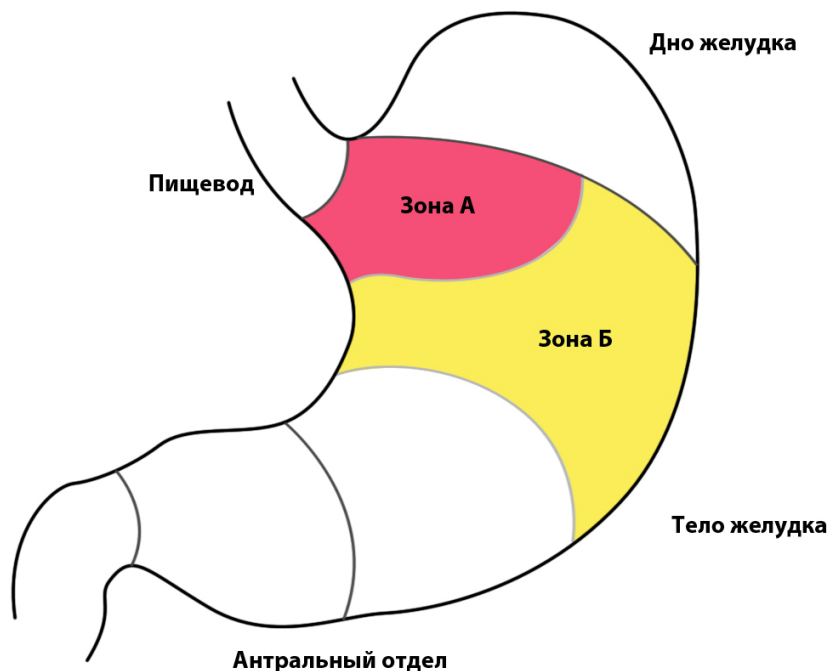


Рисунок 1. Схематическое изображение участков желудка, где выполнялась ЭУС.



Принципиальными в исследовании являлись определение толщины стенки органа, визуализация подслизистых вен, их доплерография с оценкой линейных и объемных характеристик венозных сосудов. Исследуемые параметры в последующем были использованы при математических расчетах сосудистой плотности венозной сети желудка.

Опираясь на анатомические данные строения сосудистой системы, в частности, на её иерархическую структуру, ветвистость и неравномерность линейных и поперечных параметров для проведения всех необходимых расчетов была использована схема, представленная на рисунке 2.

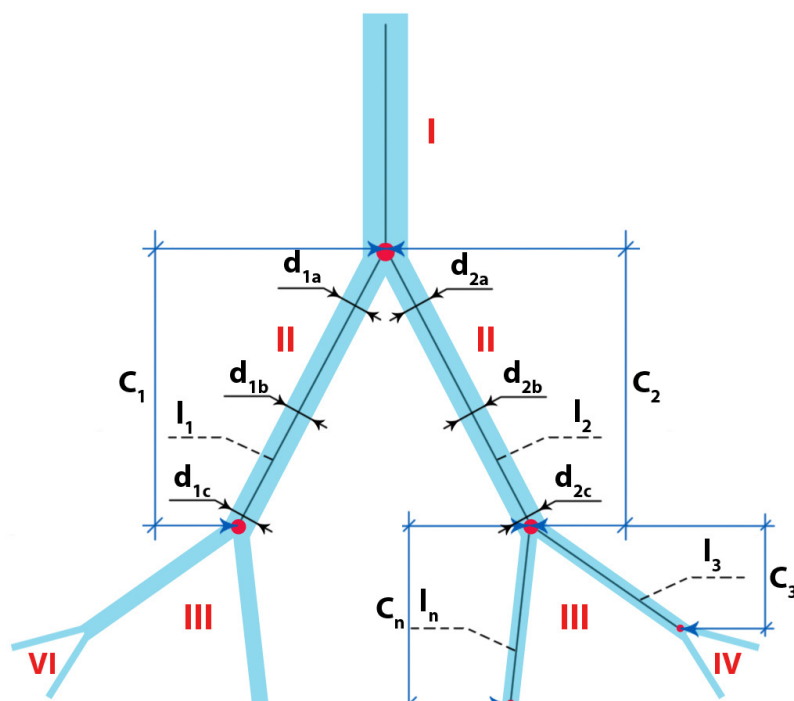


Рисунок 2. Унифицированная схема морфологии сосудистой сети, где: I, II, III, IV – иерархический уровень сегментов; C_1, C_2, C_3, C_n – сосудистые сегменты; d_{1a}, d_{1b}, d_{1c} – диаметры сегмента, измеренные в разных отделах; l_1, l_2, l_3, l_n – длины сегментов.

Для упрощения расчетов сосудистые сегменты нумеровали, при этом индекс нумерации увеличивали пропорционально удалению сегмента от начальной точки.

Чтобы рассчитать плотность сосудистой сети, предварительно осуществляли расчеты промежуточных параметров, а именно среднего диаметра сосудистого сегмента (D_c); площади, занимаемой сосудистым сегментом (s_c); общей сосудистой площади (S_{vas}); объема сосудистого сегмента (v_c) и общего сосудистого объема (V_{vas}). Расчеты проводили по следующим формулам.

Диаметр сосудистого сегмента (D_c) вычисляли путем усреднения трех диаметров, измеренных в проксимальной, средней и дистальной точках вдоль сегмента:

$$D_c = \frac{d_a + d_b + d_c}{n} \quad (1)$$

где d – диаметр различных участков сегмента (a, b, c),
 n – число измеренных участков сегмента.

Занимаемую сосудистым сегментом площадь (S_c), вычисляли путем умножения среднего диаметра сегмента (D_c) на его длину (l_c), которую определяли как расстоя-

ние между двумя точками ветвления по центральной оси сосуда:

$$S_c = \sum_{i=1}^n \frac{D_{ci} \times l_{ci}}{n} \quad (2)$$

где D_c – средний диаметр сегмента,
 l_c – длина сегмента.

Расчет площади, занимаемой всеми сосудистыми сегментами на определенном участке ткани (S_{vas}), производили путем суммирования площадей каждого измеренного сегмента:

$$S_{vas} = s_{c1} + s_{c2} + s_{c3} + \dots + s_{cn} \quad (3)$$

где s_c – площадь сегмента (1, 2, 3...n),
 n – n-ый сегмент.

Для определения объемов сосудистых сегментов (v_c) и общего сосудистого объема (V_{vas}) использовали следующие формулы:

$$v_c = \sum_{i=1}^n \frac{\pi \times (D_{ci}^2 / 4) \times l_{ci}}{n} \quad (4)$$



где D_c – средний диаметр сегмента,
 l_c – длина сегмента;

$$V_{vas} = v_{c1} + v_{c2} + v_{c3} + \dots + v_n \quad (5)$$

где v – объем сегмента (1, 2, 3...n);
 n – n-ый измеренный сегмент.

Конечный расчет, определяющий долю, занимаемую сосудами в конкретном объеме тканей, иначе говоря, сосудистую плотность (D_{vas}), производили по формуле:

$$D_{vas} = \frac{V_{vas}}{V_{tis}} \quad (6)$$

где V_{tis} – объем тканей, рассчитанный произведением их толщины на заданную площадь;
 V_{vas} – общая сосудистая площадь.

Следует отметить, что площадь тканей, на которой производилась ЭУС, составляла 400 мм². Такой расчетный параметр не случаен, так как это минимально допустимая величина площади, на которой может быть сформировано соустье.

Реализация системы количественного определения плотности сосудов в ткани была выполнена в программе Microsoft Office Excel (Microsoft, 2007), где стандартными средствами осуществлялся автоматизированный расчет всех параметров. Статистические расчеты были проведены в программе STATISTICA 10 (StatSoft, Inc., 2011).

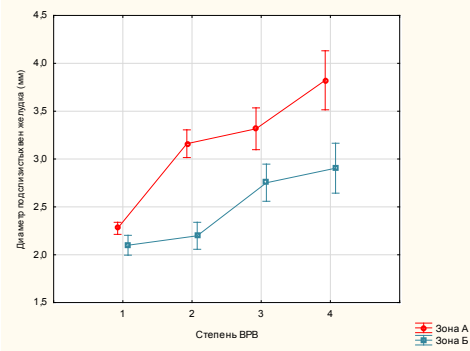
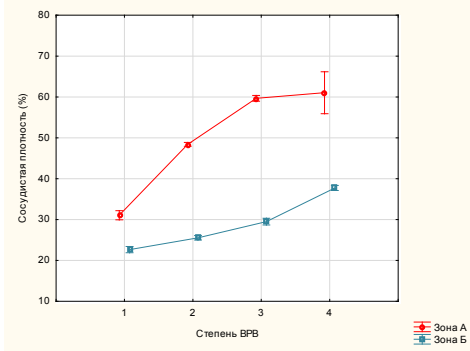
Результаты и обсуждение

На основании данных, полученных в ходе исследования, установлено, что независимо от степени выраженности ВРВ диаметр подслизистых вен желудка, равно как и сосудистая плотность, в области кардии (зона А) существенно превышал аналогичные показатели в средней трети тела желудка (зона Б) – $3,22 \pm 0,62$ мм и $2,53 \pm 0,46$ мм, соответственно. В то же время четко прослеживалась зависимость изменения диаметра вен и сосудистой плотности от степени ВРВ пищевода (табл. 1). Несмотря на это средний показатель сосудистой плотности зоны А составил $51,95 \pm 11,93\%$, тогда как в средней трети тела желудка он был существенно меньше – $29,38 \pm 5,65\%$.

Таблица 1.

Изменение диаметра подслизистых вен и сосудистой плотности в различных отделах желудка

Степень ВРВ пищевода	Средний диаметр вен (мм)		Сосудистая плотность (%)	
	Зона А (M±m)	Зона Б (M±m)	Зона А (M±m)	Зона Б (M±m)
1	2,28±0,08	2,10±0,13	31,06±1,46	22,66±0,98†
2	3,16±0,24	2,20±0,23†	48,41±0,76	25,55±0,89†
3	3,32±0,39	2,75±0,35†	59,66±1,27	29,50±1,49†
4	3,82±0,51	2,90±0,43†	61,05±8,49	37,73±1,01†

† – статистически значимые различия показателей зон А и Б ($p < 0,05$).

Проведенные расчеты наглядно показали, что сосудистая плотность желудка изменчива и зависит от степени варикозного расширения вен пищевода, однако средняя треть передней стенки желудка, в сравнении с его кардиальным отделом, менее васкуляризирована, каким бы не было варикозное расширение вен. Данная зона, с точки зрения надежности формирования эзофагогастроанасто-

моза и профилактики ранних и поздних кровотечений, может рассматриваться как оптимальная.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что методом эндосонографии возможно проводить



оценку состояния подслизистых вен желудка у больных с портальной гипертензией. Кроме того, расчет плотности сосудистых структур передней стенки желудка позволяет

определять зону наименьшей васкуляризации и объективно подходить к выбору места формирования эзофаго-гастроанастомоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жигалова, С.Б. Современный подход к проблеме эндоскопической диагностики и лечения варикозно расширенных вен пищевода и желудка / С.Б. Жигалова, А.Г. Шерцингер, Т.С. Семенова // Неотл. мед. пом. – 2012. – №3. – С.21-24
2. Soehendra, N., Binmoeller K.F. Therapeutic endoscopy: Color atlas of operative techniques for the gastrointestinal tract. 2-nd ed. // N. Soehendra, K.F. Binmoeller / – Stuttgart-New York: Thieme, 2004. – 220 p.
3. Seicean, A. Endoscopic ultrasound in the diagnosis and treatment of upper digestive bleeding: a useful tool / A. Seicean // Gastrointestin Liver Dis. – 2013. – Vol. 22(4). – P. 465-469.
4. Hammoud, G.M., Utility of endoscopic ultrasound in patients with portal hypertension / G.M. Hammoud, J.A. Ibdah // World J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20(39). – P.14230-14236.
5. Shim, J.J. Usefulness of endoscopic ultrasound in esophagogastric varices / J.J. Shim // Clin Endosc. – 2012. – Vol. 45(3). – P. 324-327.
6. Sato, T. Usefulness of electronic radial endoscopic color Doppler ultrasonography in esophageal varices: comparison with convex type / T. Sato, K. Yamazaki, J. Toyota [et al.] // J Gastroenterol. – 2006. – No.41. – P.28-33.
7. Hsieh, J.S. Modified devascularization surgery for isolated gastric varices assessed by endoscopic ultrasonography / J.S. Hsieh, W.M. Wang, D.S. Perng [et al.] // Surg Endosc. – 2004. – No. 18. – P.666-671.
8. Жерлов, Г.К. Операция азигопортального разобщения при варикозном расширении вен пищевода / Г.К. Жерлов, Т.Г. Жерлова, А.П. Кошевой [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – № 3. – С.76-82.
9. Оноприев, В.И. Азигопортальное разобщение с формированием арефлюксной кардии при варикозном расширении вен пищевода / В.И. Оноприев, В.М. Дурлештер, О.А. Усова [и др.] // Хирургия. – 2007. – №5. – С.9-12.
10. Гарелик, П.В. Операции азигопортального разобщения в профилактике и лечении кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка / П.В. Гарелик, Э.В. Могилевец, Г.Г. Мармыш // Журнал Гродненского государственного мед. университета. – 2011. – №3(35). – С.7-11.

ПОСТУПИЛА 01.06.2014

Уважаемые авторы!

Обращаем Ваше внимание на то, что с 2016 года статьи будут публиковаться согласно новым требованиям. Требования будут опубликованы в №3 журнала, а также на сайте РостГМУ.

Правила оформления рукописей статей в научно-практическом журнале «Медицинский вестник Юга России»

1. Журнал принимает для публикации обзорные статьи по актуальным проблемам медицины, лекции, клинические исследования, рефераты зарубежных изданий, результаты оригинальных клинических и экспериментальных исследований, редкие клинические случаи, информацию о юбилейных и памятных датах, истории медицины.
2. В начале первой страницы в верхнем левом углу указывается УДК, затем по центру фамилии и инициалы авторов, название статьи (заглавными буквами), полное название учреждения и отдела (кафедры, отделения, лаборатории), в котором выполнялась работа, почтовый адрес с индексом учреждения, E-mail или телефон контактного лица.
УДК: 612.23:616.12
Микашинович З.И., Гридасова Р.А., Олемпиева Е.В., Коваленко Т.Д.
НОВЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ИНФАРКТА МИОКАРДА
Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра общей и клинической биохимии № 1,
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: olempieva@yandex.ru
3. Далее размещается краткое резюме объемом до 16 строк на русском и английском языках с указанием фамилий и инициалов авторов, названия статьи, учреждения. Текст резюме оригинальных статей следует структурировать с указанием подзаголовков: цель, материалы и методы, результаты, заключение. В резюме обзора и лекции отразить основное содержание. В конце резюме указать не более 5 ключевых слов.
4. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 страниц печатного текста, случая из практики 5 страниц, лекции и обзора 20 страниц.
5. Рукопись печатается в текстовом редакторе Word. Шрифт Times New Roman, размер 12, междустрочный интервал 1,5. Поля: левое – 2 см, верхнее – 2 см, нижнее – 2 см, правое – 2 см.
6. Оригинальные статьи должны содержать следующие разделы: введение (актуальность проблемы, цель исследования), материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение, краткое заключение или выводы (только по собственному материалу).
7. Таблицы и иллюстрации (рисунки, диаграммы, чертежи, фотографии) размещаются по ходу текста. Фотографии таблиц и диаграмм не принимаются. Каждая таблица и иллюстрация должны иметь порядковый номер, название и пояснение. Все пояснения, включая расшифровку аббревиатур, указываются в примечании.
8. Общее количество таблиц и иллюстраций в оригинальной статье не более трех, в лекции и обзоре не более пяти.
9. Список литературы печатается в конце статьи по требованиям ГОСТ № 7.1-2003. Все работы перечисляются в порядке цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте дается ссылка на порядковый номер литературного источника [в квадратных скобках]. Статья предполагает не более 10 источников, обзор – не более 40. Не допускаются ссылки на работы, которых нет в тексте статьи, на диссертации, авторефераты, неопубликованные работы, а также на работы многолетней давности (> 10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.
10. В конце статьи необходимо указать фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция может вести переписку, точный почтовый адрес с индексом, телефон, факс, адрес электронной почты.
11. В редакцию статья представляется только в электронном варианте.
12. Все статьи, принятые к рассмотрению, рецензируются независимыми экспертами. Для автора рецензия анонимна. Статья может быть опубликована только при наличии положительной рецензии.
13. Статьи следует направлять по адресу: 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, редакция журнала «Медицинский вестник Юга России». E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru