



РОСТОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Медицинский вестник

ЮГА РОССИИ

**ПЕТРОВ Ю.А., ЧЕБОТАРЕВА Ю.Ю., ОВСЯННИКОВ В.Г.,
ПОДГОРНЫЙ И.В.**

Современные аспекты хронической артериальной гипертензии при беременности (обзор литературы)

**АФОНИН А.А., ЛЕВКОВИЧ А.Ю., ЛЕВКОВИЧ М.А.,
КРАВЧЕНКО Л.В.**

Роль экспрессии TLR2, TLR6 и полиморфизма их генов в развитии генерализованной цитомегаловирусной и герпетической инфекции у новорожденных детей

**ШОВКУН Л.А., ФРАНЧУК И.М., КАМПОС Е.Д.,
КОНСТАНТИНОВА А.В., ИЛЬИНА О.В.**

Инновационные технологии в иммунологической диагностике туберкулеза у контактных лиц из очагов туберкулезной инфекции



г. Ростов-на-Дону

№ 3
2015

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. Кастаная 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-journal@rambler.ru

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

Подписано в печать 28.09.2015 г. Зак. 473.
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

► **Петров Ю.А., Чеботарева Ю.Ю., Овсянников В.Г., Подгорный И.В.**

Современные аспекты хронической артериальной гипертензии при беременности (обзор литературы)

Petrov Yu..A., Chebotareva Yu. Yu., Ovsyannikov V.G., Podgorny I.V.

Modern aspects of chronic hypertension during pregnancy (review of literature)5–8

► **Шурдумова М.Г.**

Патогенетические предпосылки электрической нестабильности миокарда у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом

Shurdumova M.G.

Pathogenetic preconditions to myocardial electrical instability in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus.....8–17

Оригинальные статьи

► **Аллилueв И.А., Вечканов Е.М., Сорокина И.А., Калюжная Ю.Н., Темяков А.В., Кузнецов И.И., Внуков В.В.**

Состояние глутатионовой системы в тканях крыс при травме опорно-двигательного аппарата в условиях метионин индуцированной гипергомоцистеинемии

Alliluev I.A., Vechkanov E.M., Sorokina I.A., Kaljuzhnaja Ju.N., Temjakov A.V., Kuznecov I.I., Vnukov V.V.

The state of glutathione system in rat tissues with trauma musculoskeletal system in the methionine induced hyperhomocysteinemia18–24

► **Афонин А.А., Левкович А.Ю., Левкович М.А., Кравченко Л.В.**

Роль экспрессии TLR2, TLR6 и полиморфизма их генов в развитии генерализованной цитомегаловирусной и герпетической инфекции у новорожденных детей

Afonin A.A., Levkovich A.Y., Levkovich M.A., Kravchenko L.V.

The role of expression of TLR2, TLR6 and polymorphism of their genes in the development of generalized cytomegalovirus and herpetic infections in newborns24–27

► **Боташева Т.Л., Ермолова Н.В., Александрова Е.М., Палиева Н.В., Фролов А.А., Аствацатурьян Е.И., Денисенко И.А.**

Анатомо-функциональные особенности системы «мать-плацента-плод» при физиологической беременности в зависимости от этнической принадлежности женщин

Botasheva T.L., Ermolova N.V., Alexandrova E.M., Palieva N.V., Frolov A.A., Astvatsaturyan E.I., Denisenko I.A.

Anatomic and functional features of the system «mother-placenta-fetus» in physiological pregnancy in dependence on women's ethnicity27–32

► **Ватутин Н.Т., Зинкович М.И.**

Частота нарушения функции почек у пациентов с острым коронарным синдромом после использования рентгеноконтрастных препаратов

Vatutin N.T., Zinkovych M.I.

The rate of renal dysfunction in patients with acute coronary syndrome after using X-ray contrast agents.32–36

► **Власов А.П., Шибитов В.А., Власов П.А., Васильев В.В., Тимошкин С.П., Кудрявцев П.В., Болотских В.А., Мелешкин А.В.**

Энтеропротекторная терапия в купировании хирургического эндотоксикоза

Vlasov A.P., Shibitov V.A., Vlasov P. A., Vasilyev V.V., Timoshkin S.P., Kudryavtsev P. V., Bolotskyh V.A., Meleshkin A.V.

Surgical endointoxication under enteral protektion therapy.....37–42

► **Ганцгорн Е.В., Хлопонин Д.П., Хлопонин П.А.**

Морфо-фармакологический анализ нейропротекторной активности ноотропов и мелаксена при острой ишемии головного мозга у крыс

Gantsgorn E.V., Khloponin D.P., Khloponin P.A.

Nootropics and melaxen' neuroprotectional activity morphopharmacological analysis in rats' acute cerebral ischemia42–46

► **Гуныко В.О., Погорелова Т.Н., Линде В.А., Аллилueв И.А., Ларичкин А.В.**

Протеомное профилирование при акушерской патологии

Gunko V.O., Pogorelova T.N., Linde V.A., Alliluev I.A., Larichkin A.V.

Proteomic profiling in obstetric pathology.....47–50

► **Долотова Л.Ф.**

Профилактическое действие пентагидрата селенита натрия на развитие бактериального сепсиса у доношенных новорождённых с синдромом дыхательных расстройств (СДР) и церебральной ишемией, находящихся на ИВЛ

Dolotova L.F.

Influence of prophylactic pentahydrate of selenit of sodium on the frequency of the development of bacterial sepsis at full-term newborn babies with the respiratory distress syndrome and the cerebral ischemia, being on AVL.....51–54

► **Ибатуллин А.А., Верзакова И.В., Макарьева М.Л., Гайнутдинов Ф.М., Аитова Л.Р., Тимербулатов М.В.**

Роль интрузивной доплерографии в определении сроков восстановительной операции у стомированных больных

Ibatullin A.A., Verzakova I.V., Makaryeva M.L., Gaynutdinov F.M., Aitova L.R., Timerbulatov M.V.

Role of intraluminal dopplerography in determination of restorative operation terms in patients with stom as.....55–59

► **Караваев В.М., Леванович В.В., Александрович Ю.С., Пшениснв К.В.**

Морфологическая характеристика смертельной сочетанной травмы у детей в случаях падения с высоты

Karavaev V.M., Levanovich V.V., Aleksandrovich Y.S., Pshenisnov K.V.

Morphological characteristics of fatal associated trauma in children in case of a fall from a height.....60–67

► **Козуля С.В., Сеитова Р.С., Акименко В.Я.**

Микрофлора конденсата, образующегося в сплит-системах: экспериментальная оценка риска

Kozulya S. V., Seitova R. S., Akimenko V. Ya.

Microorganisms of the condensate, formed in the split-systems: experimental risk assessment.....67–70

► **Лебеденко А.А., Левчин А.М., Носова Е.В.**

Рекуррентные респираторные заболевания у детей и состояние гуморального иммунитета

Lebedenko A.A., Levchin A.M., Nosova E.V.

Recurrent respiratory diseases in children and the state of humoral immunity.....70–73

► **Лев Л.М., Андреева В.О., Заика В.Г., Андреев А.С., Ткаченко Н.В., Хошаби К.Э.**

Психофармакотерапия типичной и атипичной нервной анорексии у девочек-подростков с олиго-аменореей

Lev L.M., Andreeva V.O., Zaika V.G., Andreev A.S., Tkachenko N.V., Khoshabi K.E.

Pharmacotherapy of typical and atypical anorexia nervosa in adolescent girls with oligo-amenorrhea.....74–78

► **Левкович М.А., Линде В.А., Плахотя Т.Г.**

Показатели цитокинового статуса у новорожденных с перинатальным поражением цнс от матерей с хронической плацентарной недостаточностью

Levkovich M.A., Linde V.A., Plakhotya T.G.

Indicators of cytokine status in infants with perinatal cns damage to mothers with chronic placental nsufficiency.....78–81

► **Максюков С.Ю., Щепляков Д.С., Борзилов А.В., Кожемякина Е.С., Курбатова Э.В.**

Профилактика перфорации слизистой дна верхнечелюстной пазухи при открытом синус-лифтинге за счет одномоментного проведения эндоназальных вмешательств на айморовой пазухе

Maksjukov S.Ju., Shhepljakov D.S., Borzilov A.V., Kozhemjakina E.S., Kurbatova Je.V.

Prevention of mucosal perforation of the bottom of the maxillary sinus with an open sinus lifting due to the simultaneous conduction of endonasal interventions on the maxillary sinus.....82–85

► **Нажева М.И., Демидов И.А.**

Диагностическое значение определения базовых концентраций С-реактивного белка и интерлейкина-6 в крови для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний

Nazheva M.I., Demidov I.A.

Diagnostic value of determination of baseline concentrations of C-reactive protein and interleukin-6 in blood to assess the risk of cardiovascular disease.....86–91

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

Показатели адаптивного иммунитета к условно-патогенным бактериям у новорожденных детей

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

Indicators of adaptive immunity to opportunistic bacteria in newborns.....91–94

► **Сависько А.А., Лагутеева Н.Е., Теплякова Е.Д., Шестопапов А.В.**
Роль нарушения метаболизма железа в развитии нарушений ритма и проводимости у детей с острым лимфобластным лейкозом

► **Симонова А.В.**
Влияние кислородного статуса на показатели оксидативного стресса у новорожденных с дыхательными расстройствами, находящихся на искусственной вентиляции легких

► **Туманян С.С., Рымашевский А.Н., Туманян С.В., Келлер О.В.**
Преэклампсия у женщин с алиментарным ожирением и терапия почечной дисфункции перед родоразрешением

► **Ходарев Н.В., Жемчужнова Н.Л., Олемпиева Е.В., Соколов А.Н., Нешин С.Г.**
Влияние общей воздушной криотерапии на кислородтранспортную функцию крови пациентов с метаболическим синдромом

► **Шаповалов А.М., Коробка В.Л., Черкасов М.Ф.**
Способ хирургического лечения и профилактики кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка

► **Шовкун Л.А., Франчук И.М., Кампос Е.Д., Константинова А.В., Ильина О.В.**
Иновационные технологии в иммунологической диагностике туберкулеза у контактных лиц из очагов туберкулезной инфекции

Savisko A.A., Laguteeva N.E., Tepliakova E.D., Shestopalov A.V.
Role of impaired iron metabolism in the development of disorders of rhythm and conduction in children with acute lymphoblastic leukemia.....95–100

Simonova A.V.
Effect of oxygen status on indicators of oxidative stress in newborns with respiratory failure, being on mechanical ventilation.....100–103

Tumanyan S.S., Rymashevskiy A.N., Tumanyan S.V., Keller O.V.
Preeclampsia in women with nutritional obesity and therapy of renal dysfunction before delivery.....104–107

Hodarev N.V., Ghemchyghnova N.L., Olempieva E.V., Sokolov A.N., Nechin S.G.
The impact of general air cryotherapy on oxygen transporting function of the patients' blood with metabolic syndrome.....108–111

Shapovalov A.M., Korobka V.L., Cherkasov M.F.
The method of surgical treatment and prophylaxis of bleeding from variceal of the esophagus and stomach.....112–115

Shovkun L.A., Franchuk I.M., Kampos Ye.D., Konstantinova A.V., Ilyina O.V.
Innovative technologies in the immunological diagnosis of tuberculosis in contacts of the centers of tuberculosis infection.....116–119

Обмен опытом

► **Волкова Н.И., Цой Р.А., Щемелев С.Н.**
Поиск внутренних резервов повышения эффективности использования коечного фонда

► **Захарова А.Е., Кулаков В.Ф.**
Клинические аспекты прогнозирования течения острого инфаркта миокарда

Volkova N.I., Tsoy R.A., Shchemelev S.N.
Search for internal reserves more efficient use of hospital beds120–127

Zacharova A., Kulakov V.
The clinical aspects of prognosis of acute myocardial infarction128–131



УДК: 618.3: 616.12 – 008.331.1 - 036

Ю.А. Петров, Ю.Ю. Чеботарева, В.Г. Овсянников, И.В. Подгорный

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Ростовский государственный медицинский университет,
Кафедра акушерства и гинекологии № 2
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29. E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru*

В обзоре литературы представлены современные сведения о течении беременности и родов у женщин, страдающих артериальной гипертензией. Рассматриваются вопросы влияния сердечно-сосудистой патологии на прегравидарный период, роды и состояние здоровья новорожденных детей в данной когорте пациенток. Подчеркивается необходимость тщательного мониторинга как до беременности, так и на протяжении последней.

С помощью биологического моделирования можно подробно изучить патофизиологические механизмы развития акушерской патологии и разработать патогенетические способы коррекции.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, беременность, роды.

Yu.A. Petrov, Yu.Yu. Chebotareva, V.G. Ovsyannikov, I.V. Podgorny

MODERN ASPECTS OF CHRONIC HYPERTENSION DURING PREGNANCY (REVIEW OF LITERATURE)

*Rostov state medical University,
Department of obstetrics and gynecology № 2
29 Nakhichevanckiy st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru*

In the literature review presents the current information about pregnancy and childbirth in women with arterial hypertension. Discusses the influence of cardiovascular disease on programically period, childbirth and the health of newborn children in this cohort of patients. Emphasizes the need for careful monitoring of both before pregnancy and during the last. Using biological modelling it is possible to study in detail the pathophysiological mechanisms for the development of obstetric pathology and develop pathogenetic methods of correction.

Key words: arterial hypertension, pregnancy, childbirth.

Современное акушерство стремится не только к значимому снижению материнской и перинатальной смертности, но и к уменьшению перинатальной заболеваемости и инвалидизации детей, рожденных от матерей с низким индексом здоровья. Выделяют три стратегических направления здравоохранения в экономически развитых странах. Это – улучшение здоровья женщин до, во время и после беременности; выявление и лечение женщин с высоким риском; повышение качества информации, разработка стандартов оказания медицинской помощи женщинам, а также внедрение программ аудита перинатальной и материнской смертности. Научные исследования проводятся в направлении изучения основных механизмов, позволяющих на ранних этапах выявлять и лечить женщин с повышенным риском [1]. В настоящее время отмечается рост соматических заболеваний у беременных женщин, при этом ли-

дирующую позицию занимает хроническая артериальная гипертензия (ХАГ). По данным ВОЗ (2010), артериальная гипертензия (АГ) - вторая (после эмболии) причина материнской смертности (МС), при этом речь идет не о тяжести данного заболевания, а об организации медицинской помощи, начиная с детской поликлиники и женской консультации с низким уровнем диагностики сердечно-сосудистой патологии, отсутствии или запоздалой консультации кардиолога. Одна из причин – путаница в классификациях и терминах, отсутствие полноценных стандартов ведения беременных с АГ [2, 3, 4]. До настоящего момента нет единых критериев АГ у беременных, что прогнозирует высокую МС и перинатальные потери.

АГ при беременности - повышение абсолютной величины АД до 140/90 мм рт.ст. и выше или подъём АД по сравнению с его значениями до беременности или в I триместре: систолического АД- на 25 мм рт.ст. и более, диа-



столбчатого АД - на 15 мм рт.ст. и более от нормального при 2-х последовательных измерениях с интервалом не менее 4 ч или однократно зарегистрированное диастолическое АД >110 мм рт.ст. [5]. Код МКБ 10: O10 - существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период; O16 - гипертензия у матери неуточненная. В некоторых странах (American College of Obstetricians and Gynecologist, European Society of Hypertension (ESH), European Society of Cardiology(ESC), Society of obstetric medicine of Australia and New Zeland) и в настоящее время в России принято использовать для обозначения АГ у беременных четыре основные формы: хроническую АГ; гестационную АГ, преэклампсию/эклампсию и преэклампсию/эклампсию, развившуюся на фоне хронической АГ[6]. Отдельно выделяют при беременности гипертензию «белых халатов» [2, 3, 4].

АГ - самая распространенная форма соматической патологии у беременных [7]. АГ встречается у 4–11% беременных, причем в последние годы все чаще у возрастных первобеременных, с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом [6, 8]. По данным ВОЗ (2010), МС при АГ достигает 40%. Показатели перинатальной смертности (ПС) и частота преждевременных родов (10–12%) у беременных с АГ значительно превышают соответствующие у здоровых беременных. АГ увеличивает риск преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, может стать причиной нарушения мозгового кровообращения, отслойки сетчатки, эклампсии, массивных коагулопатических кровотечений, антенатальной гибели плода. Развивающаяся при АГ ангиопатия маточных сосудов нарушает развитие маточно-плацентарной области, способствует развитию плацентарной недостаточности [9]. Основным клиническим проявлением ФПН является формирование синдрома задержки развития плода (СЗРП). В основе СЗРП, как правило, лежат нарушения имплантации, раннего эмбриогенеза и плацентации. Они связаны с нарушением инвазии трофобласта в спиральные артерии [10, 11]. В различных регионах России частота гипертензивных состояний у беременных составляет 7–29% [12].

Хроническая АГ диагностируется до наступления беременности или до 20 нед ее развития, а так же ретроспективно при сохранении ее в течение 12 недель после родов [13]. Более чем в 80% случаев АГ, предшествующая беременности или манифестировавшая в течение первых 20 нед гестации, обусловлена гипертонической болезнью. В 20% случаев АГ до беременности повышается вследствие других причин - симптоматическая АГ.

По мнению авторов, ситуацию осложняет отсутствие четких стандартов обследования, лечения беременных с АГ [12]. Беременные с артериальной гипертензией относятся к группе риска по развитию преэклампсии (ПЭ), которая по-прежнему остается «болезнью загадок и предположений» [12]. ПЭ является мультифакториальным заболеванием, пусковым механизмом в развитии которого является патологическая инвазия трофобласта [10, 11]. Данная патология приводит к увеличению частоты невынашиваемости, плацентарной недостаточности, является одной из основных причин МС в РФ и основная «материнская» причина гибели детей в раннем неонатальном периоде [10]. Наиболее информативными биомаркерами ранней диагностики угрозы развития преэклампсии является определение концентрации растворимой fms-подобной тирозин киназе-1 (sFlt -1), плацентарного фактора роста (PlGF) и их соотношения [14]. Увеличение

sFlt -1 в материнской крови во II иместре коррелирует с риском развития преэклампсии [15, 16].

Различают неоднозначную морфологическую (патологоанатомическую) основу преэклампсии и хронической АГ при беременности [10]. По данным автора, при ХАГ имеется гипертрофия левого желудочка, чаще концентрического типа, гипертрофия мышечной оболочки артериол и мелких артерий, признаки артериосклероза, в матке – выраженный эндосклероз и сужение просвета маточно-плацентарных артерий, «склероз стенок спиральных артерий» (это является частью системного поражения артериол и мелких артерий большого круга кровообращения); при ПЭ – эндотелиоз (системное поражение материнского и плодного эндотелия сосудов (эндотелиоз)).

В отличие от ХАГ, при ПЭ повреждение эндотелия сосудов микроциркуляции имеет иммунокомплексный характер (иммунологическое воспаление и некроз), в качестве антигенного компонента которого обнаружены нейроспецифические антигены NSE (нейроспецифическая енолаза) и GFAP (глиофибрилярно-кислый протеин). Поэтому для ПЭ свойственны тяжелые повреждения эндотелия в виде набухания, пролиферации, разрыхления, а также отрыв эндотелиоцитов от базальной мембраны [2, 3, 4].

Распространено назначение β -адреноблокаторов, прием которых может спровоцировать повышение общего сосудистого сопротивления и ЗПР. Нет единого подхода к коррекции гестационных осложнений, возникающих на фоне АГ, хотя необходимость лечения АГ у кардиологов очевидна.

Патогенез гестационных нарушений, связанных с эндокринным статусом и моноаминовыми расстройствами при ХАГ остается недостаточно изученным [17, 18, 19, 20].

Установлено, что нейропептиды, к которым относятся ГнРГ, ТРГ и кортикотропин-релизинг-гормон (КРГ) действуют медленно, но более длительно, при этом катехоламины оказывают тормозящий эффект на ГнРГ [20]. Определено, что ГнРГ, который секретируется предимплантационным эмбрионом, эпителием маточных труб, контролирует процессы оплодотворения, развитие «имплантационного окна» в эндометрии [20]. Диагностика ранней плацентарной недостаточности у беременных с сердечно-сосудистой патологией является одной из кардинальных проблем практического здравоохранения [21].

В настоящее время изучается роль КРГ в сохранении беременности и в процессе родов [22]. КРГ образуется в синцитиотрофобласте, при этом синтез ингибируется прогестероном, оксидом азота, а стимулируется катехоламинами, глюкокортикоидами, гипоксией [17]. Гены КРГ есть в плаценте, децидуальной оболочке. Стресс не только плода, но и матери сопровождается повышением КРГ, что приводит к риску преждевременных родов [17]. Однако полагают, что в процессе беременности КРГ может действовать и как релаксант [22].

Кортизол (К), конкурируя с прогестероном (Pr) в регуляции гена КРГ, блокирует активность простагландин-дегидрогеназы (PGDH) в плаценте и хорионе, усиливая секрецию простагландинов. Действие кортизола на активность PGDH может быть устранено применением Pr, благодаря конкурентному действию последнего с рецепторами глюкокортикоидов [20]. Однако некоторые авторы отмечают снижение кортизола при гестозах [22]. Хотя и



то и другое явление только указывают на детерминирующую роль стресса при преэклампсии.

Отмечено, что пептидные гормоны гипофиза (ПРЛ) и плацентин (ПЛ) играют регуляторную роль в функционировании фето-плацентарной системы, а стероиды фетоплацентарной системы (ДЭАС, Е3, Е2, кортизол) по принципу обратной связи регулируют синтез пролактина и плацентарного лактогена [20].

Роль катехоламинов в формировании преэклампсии не вызывает сомнений [22]. Отмечают высокие показатели адреналина, норадреналина, ангиотензина II при преэклампсии, при этом использование транскраниальной электростимуляции в комплексном лечении ограничивает чрезмерный рост адренкортикотропного гормона, повышают уровень кортизола [22, 23, 24, 25, 26, 27]. Однако аспекты катехоламиновой регуляции при ХАГ у беременных женщин остаются не изученными

Считают, что гестоз – прерогатива человека, у животных гестоз не встречается [28]. При этом в некоторых современных исследованиях отражены экспериментальные модели нарушения микроциркуляции в почках крыс в условиях экспериментальной преэклампсии [29]. Модели развития ранней плацентарной недостаточности на фоне воздействия глюкокортикоидов (антагонисты прогестерона и активаторы PGDH, повышения КРГ), катехоламинов (ингибиторы ГнРГ) остаются практически не изученными.

Разноречивость патогенетических аспектов, отсутствие адекватных диагностических тестов развития патологии беременности при АГ, подкрепленных доказательными методами принципов обследования, лечения и родоразрешения в такой когорте пациенток, требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сухих Г.Т., Шувалова М.П., Фролова О.Г.и соавт. Государственная политика в области охраны здоровья матери и ребенка – долгосрочные перспективы развития // Акушерство и гинекология.- 2013. - №5. – С.8
2. Сидорова И.С., Никитина Н.А., Унянц А.Л., Рзаева А.А., Кинякин В.В. Патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к ведению беременных с артериальной гипертензией и преэклампсией// Акушерство и гинекология.- 2013. - №2. – С.35-40.
3. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Современный взгляд на проблему преэклампсии: аргументы и факты // Акушерство и гинекология.- 2013. - №5. – С.10-15.
4. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Преэклампсия в центре внимания врача практика// Акушерство и гинекология.- 2014. - №6. – С.4-9. 1.
5. Айламазян Э. К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике: Руководство: Изд. 4-е, перераб. и доп. – СПб, СпецЛит, 2007. - 400с.
6. Fabry I.G., Richart T., Chengz X., Van Bortel L.M.,Staessen J.A.Diagnosis and treatment of hypertensive disorders during pregnancy. Acta Clin. Belg.2010; 65(4):229-36
7. Jim B., Sharma S., Kebede T., Acharya A. Hypertension in pregnancy: a comprehensive update. Cardiol.Rev. 2010; 18(4) : 178-89
8. Hutcheon J.A., Lisonkova S., Joseph K.S. Epidemiology of preeclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.2011; 25(4): 391-403
9. Воднева Д.Н., Романова В.В., Дубова Е.А., Павлов К.А., Шмаков Р.Г., Щеголев А.И. Клинико-морфологические особенности ранней и поздней преэклампсии// Акушерство и гинекология.- 2014. - №2. – С.35-40.
10. Милованов А.П. Анализ причин материнской смертности: Руководство для врачей.М.: МВД; 2008. 228 с.
11. Макаров О.В., Ткачева О.Н., Волкова Е.В. Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия. Клинические аспекты. М.: ГЭОТАР - Медиа; 2010.136 с.
12. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2011.-88с.
13. Сидорова И.С., Милованов А.П., Никитина Н.А.,Рзаева А.А. Патоморфологические особенности повреждений мозга при тяжелой преэклампсии и эклампсии // Акушерство и гинекология.- 2014. - №3. – С.44-48
14. Стародубцева Н.А., Попов А.А., Николаев Е.Н. и соавт. Поиск воспроизводимых биомаркеров для диагностики преэклампсии// Акушерство и гинекология.- 2013. - №2. – С.10-17.
15. Herse F, Verlohren S., Wenzel K., Pape J., Muller D.N., Modrow S. et al. Prevalence of agonistic autoantibodies against the angiotensin II type1 receptor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 in a gestational age-matched case study. Hypertension. 2009; 53(2): 393-8
16. Molvarec A., Szarca A., Walentin S., Beko G., Karadi I., Prohaszcka Z., Rigo J. Jr. Serum heat shock protein 70 levels in relation to circulating cytokines, chemokines, adhesion molecules and angiogenic factors in women with preeclampsia. Clin. Clim. Asta. 2011; 412(21-22): 1957-62.
17. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии/ В.М. Сидельникова.-М.:МЕДпрессинформ, 2007.-352с.
18. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 536 с.
19. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности.- М.: Триада Х, 2005.- 303 с
20. Сидельникова В.М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. – М.: ГЭОТАР- Медиа, 2006. – 447 с.
21. Аржанова О.Н., Павлова Н.Г., Зайнулина М.С., А.В. Колобов. Плацентарная недостаточность: Учебно- методическое пособие / Под ред. Э. К. Айламазяна. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2008. - 32 с.
22. Вчерашнюк С.П., Каде А.Х. Динамика уровня некоторых гормонов при использовании ТЭС-терапии в комплексном лечении гестоза // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011.-№2.-С. 21-23.
23. Ходжаева З.С., Холин А.М. Вихляева Е.М. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика// Акушерство и гинекология.- 2013. - №10. – С.4-11.
24. Ходжаева З.С., Акаева А.С., Холин А.М., Сафонова А.Д., Вавина О.В., Муминова К.Т. Молекулярные детерминанты развития ранней и поздней преэклампсии// Акушерство и гинекология.- 2014. - №6. – С.14-19.
25. Долгушина В.Ф., Чулков В.С., Вереина Н.К., Сеницын С.П. Акушерские осложнения при различных формах артериальной гипертензии у беременных// Акушерство и гинекология.- 2013. - №10. – С.33-39.
26. Погорелова Т.Н., Гулько В.О., Линде В.А. Протеомный профиль плаценты при физиологической беременности и беременности, осложненной преэклампсией // Акушерство и гинекология.- 2013. - №7. – С.24-29.
27. Karthikeyan V.J.,Lip G.Y. Endotelial damage/ dysfunction and hypertension in pregnancy. Front. Biosci. (Elite Ed). 2011; 3: 1100-8
28. Айламазян Э. К. Акушерство: Учебник для мед. вузов. - СПб.: изд-во «Спец. лит-ра», 1998. -С. 75



ПОСТУПИЛА: 06.10.2015

УДК: 616.12-008.318

М.Г. Шурдумова

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

*Кабардино-Балкарский государственный университет,
Кафедра нормальной и патологической физиологии
Россия, 360004, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173. E-mail: shurdum_m@mail.ru*

В обзоре представлены патогенетические основы электрической нестабильности сердца при артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом – основной причины возникновения угрожающих жизни нарушений ритма сердца и внезапной смерти.

Ключевые слова: гипертензия, диабет, электрическая нестабильность сердца.

M.G. Shurdumova

PATHOGENETIC PRECONDITIONS TO MYOCARDIAL ELECTRICAL INSTABILITY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS

*Kabardino-Balkarian State University,
Department of Normal and Pathological Physiology
173 Chernishevskogo st., Nalchik, 360004, Russia. E-mail: shurdum_m@mail.ru*

Review presents pathogenetic basis of electrical instability of the heart in hypertensive patients with diabetes mellitus – fundamental cause of fatal ventricular tachyarrhythmias and sudden arrhythmic death.

Key words: hypertension, diabetes mellitus, electrical instability of heart.

Проблема сахарного диабета (СД) и его осложнений на сегодняшний день продолжает оставаться актуальной. По прогнозам, озвученным на Всемирном конгрессе по СД (Кейптаун, 2006 г.) СД к 2025 г. охватит до 7% населения, среди которых доля пациентов с СД 2 типа составит более 90%. При этом у большинства больных СД 2 типа отмечается эссенциальная артериальная гипертензия (АГ), диабетическая нефропа-

тия, как одна из причин АГ, выявляется у трети больных СД 1 типа и у 20% лиц с СД 2 типа. Среди причин смертности у больных СД ведущее место занимают сердечно-сосудистые причины. СД и АГ являются двумя взаимосодействующими и часто однонаправленными факторами, оказывающими повреждающее воздействие на сердце. Одной из актуальных причин являются нарушения ритма сердца. У больных СД выявляются различные нару-



шения сердечного ритма, такие как фибрилляция предсердий, желудочковые экстрасистолы высоких градаций, желудочковые тахикардии, фибрилляция желудочков, нарушения внутрижелудочковой или внутриведсердной проводимости, синусовая тахи-, брадикардия, аритмия, представляющие собой жизнеопасные факторы [1,2]. Современное представление о патофизиологической модели возникновения аритмий включает в себя структурные и функциональные элементы, причем структурный субстрат дестабилизируется функциональными элементами, в результате чего запускаются различные механизмы аритмий.

Одним из ведущих компонентов поражения сердца как у больных АГ, так и у больных СД является гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). ГЛЖ возникает как компенсаторная реакция сердца на увеличение постнагрузки на левый желудочек, связанная с повышением общего периферического сосудистого сопротивления, вероятность развития ГЛЖ коррелирует со средним суточным АД и, особенно, с подъемом АД в ночное время и ранние утренние часы. У лиц с эссенциальной АГ имеется прямая взаимосвязь между активностью ренина в плазме, уровнем альдостерона и формированием ГЛЖ. Развитие ГЛЖ при АГ и СД имеет ряд общих патофизиологических факторов, опосредованных эффектами инсулина, лептина. Доказана связь инсулинорезистентности тканей и ответной гиперинсулинемии с формированием гипертензии. В исследовании NureGEN выявлено, что пациенты с АГ и СД 2 типа имеют более выраженную массу миокарда ЛЖ по сравнению с больными с АГ без диабета. Прямая взаимосвязь между толерантностью к глюкозе и массой миокарда левого желудочка установлена данными Фремингемского исследования. Частота ГЛЖ у больных СД 1 типа с нефропатией более чем в два раза выше, в сравнении с пациентами без диабетической нефропатии. Развитие гипертрофии миокарда при нефропатии тесно связано с АГ, однако АГ не является единственным фактором. Так у больных с нефропатией гипертрофия миокарда может возникать и при нормальном уровне АД.

Во Фремингемском исследовании было показано, что ГЛЖ, независимо от уровня АД, является фактором риска внезапной смерти (ВС), желудочковых аритмий (ЖА), а также смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Гипертрофические типы ремоделирования ЛЖ являются прогностически неблагоприятными в отношении желудочковых экстрасистол высоких градаций, а также в отношении наджелудочковых аритмий у больных СД 2 типа в сочетании с АГ [3]. Обнаружено, что в гипертрофированном миокарде существует ряд предпосылок к возникновению нарушений ритма.

Кардиомиоциты, как высокоспециализированные клетки, не способны размножаться путем простого деления, поэтому гипертрофия миокарда происходит за счет увеличения количества внутриклеточных структур, числа миофибрилл, митохондрий, размеров ядер и объема цитоплазмы, в результате чего изменяются размеры кардиомиоцитов и нарастает масса миокарда. В более поздних стадиях гипертрофии отмечают также некоторые изменения клеточной организации и формы кардиомиоцитов. Последняя фаза гипертрофии характеризуется утратой сократительных элементов и параллельного расположения саркомеров в кардиомиоцитах. Увеличение диаметра мышечных клеток, а также их длины приводит к уменьшению отношения поверхность/объем, вслед-

ствие чего повышается эктопическая активность миокарда. Описаны такие негативные электрофизиологические последствия ГЛЖ, как увеличение продолжительности потенциала действия (ПД) без изменения потенциала покоя, развитие кальцийзависимых постдеполяризаций, снижение эффективности функционирования мембраны [4].

Анатомические изменения левого желудочка при АГ сопровождаются не только нарастанием массы миокарда, но в большом проценте случаев и изменением его геометрии. Таким образом, электрофизиологические изменения не являются однородными на всем протяжении гипертрофированного миокарда, а различны как в продольном так и в поперечном направлениях. Были выявлены различия в амплитуде и продолжительности ПД в разных слоях миокарда, если в норме продолжительность ПД в эпикарде меньше, чем в эндокарде, то при ГЛЖ длительность и амплитуда ПД гипертрофированного кардиомиоцита, выделенного из субэпикардального слоя, приближается к субэндокардиальному. Изменяется проницаемость мембран для ионов кальция и содержание его в кардиомиоцитах, с уменьшением в эндокарде и увеличением в эпикарде, что приводит как к изменению процессов реполяризации, так и к возникновению спонтанной электрической активности – кальцийзависимых постдеполяризациям [5].

Среди сложного комплекса изменений одно из основных значений имеет, кроме увеличения мышечной массы, кардиосклероз. В миокарде наблюдается увеличение содержания коллагена и фиброзной ткани. Такие факторы, как ангиотензин II (АТ II), эндотелин-1 и альдостерон, инсулин обладают эффектом пролиферации фибробластов. В декомпенсированной стадии ГЛЖ наблюдается гибель кардиомиоцитов (апоптоз). Крупные рубцовые очаги могут быть и результатом слияния соседних фокусов склероза сердечной мышцы. Изменение архитектоники миокарда вследствие фиброза приводит к изменению электрических свойств отдельных областей, образованию препятствия для нормального проведения возбуждения и формированию условий для возникновения нарушений ритма сердца по механизму ригентри. Причем не обязательно наличие длинного пути вращения импульса – достаточно наличия небольшого диаметра ткани, изменившего свои электрофизиологические свойства вследствие ишемии или гетерогенности его структуры из-за фиброзно-некротических изменений. При проведении программированного электрофизиологического исследования в эксперименте на животных с искусственной гипертрофией миокарда отмечено возникновение в миокарде участков с замедленным проведением возбуждения и снижение порога индукции фибрилляции желудочков [6].

При гипертрофии миокарда наблюдается снижение удельного коронарного кровотока на 37% даже при наличии интактных коронарных артерий, происходит ремоделирование коронарных резистивных сосудов с последующим развитием периваскулярного фиброза в интрамуральных коронарных артериях и артериолах вместе с утолщением их срединного слоя, характерно развитие относительной недостаточности кровообращения из-за возросшей потребности миокарда в кислороде при увеличившейся его массе, сдавление интрамуральных сосудов, увеличение перфузионного давления в сосудах, причем ухудшение кровообращения больше выражено в



субэндокардиальных отделах левого желудочка и носит сегментарный характер, не имея тенденции к увеличению по площади. Плотность сосудов в миокарде на единицу массы значительно уменьшена даже в случаях, когда увеличение роста капилляров соответствует возросшей массе, а время диффузии кислорода к центру мышечного волокна увеличивается. У больных СД с диабетической микроангиопатией выявляются фокальные искривления, необычное выпрямление, развитие микроаневризм, запустевание части капилляров с утолщением базальной мембраны, пролиферация эндотелия. Нарушение кровоснабжения усугубляют снижение выработки NO, воздействие АТ II, катехоламинов, увеличение высвобождения эндотелина. Недостаточное кровоснабжение миокарда сопровождается снижением выработки АТФ и соответственно снижением активности АТФаз, нарушением мембранного электрогенеза. Нарушения кровоснабжения миокарда носят неомогенный характер. Так при сцинтиграфии миокарда с ^{201}Tl обнаружены дефекты перфузии у больных без сопутствующей ИБС как при СД, так и при АГ [7]. Локальная ишемия или дискинезия миокарда может индуцировать электрическую неомогенность волокон. Фактором, наиболее часто предрасполагающим к возникновению аритмии по типу повторного входа, является разность продолжительности рефрактерных периодов в различных отделах или клетках миокарда. В эксперименте показано, что альтернация длительности ПД при острой ишемии миокарда возникает не только по механизму риентри, но и из-за замедления проведения и разницы в продолжительности монофазного ПД внутри и вне ишемической зоны. Разница ПД способствует стимуляции прилегающих клеток, особенно в периоды повышенной возбудимости [8]. Гипертрофия и дилатация предсердий также отражают процессы «аритмогенного ремоделирования». Kostin S. и соавт. (2002) при электронно-микроскопическом исследовании биопсийного материала предсердия больных с ФП обнаружили нарушение межклеточных контактов и апоптоз кардиомиоцитов предсердий. Описанные изменения, по мнению авторов, обеспечивают возникновение и увеличивают продолжительность существования эпизода ФП [9].

Таким образом, происходит изменение архитектоники миокарда с неадекватным и неравномерным его кровоснабжением.

Наряду с морфологическими изменениями миокарда разнообразными факторами определяют изменение ионной асимметрии, влияют на работу ионных АТФаз, необходимых для нормальной электрической активности кардиомиоцитов.

Инсулин оказывает активирующее влияние на Na^+ - K^+ -АТФазу и Ca^{2+} -АТФазу. Соответственно, в условиях инсулиновой недостаточности снижается активность Na^+ - K^+ -АТФазы и Ca^{2+} -АТФазы, что сопровождается увеличением внутриклеточного содержания Na^+ и Ca^{2+} и уменьшением содержания K^+ в клетках. Снижение содержания K^+ в клетках усиливается тем, что ингибирование Na^+ - K^+ -АТФазы, а следовательно возникающего уменьшения концентрационного градиента Na^+ приводит к угнетению Na^+ - Ca^{2+} -обменника, и одновременно тем, что в условиях повышения внутриклеточного Ca^{2+} , часть ионов Na^+ , предназначенных для обмена на K^+ , расходуется на обмен с Ca^{2+} , т.е. усилением выхода K^+ из

клеток. Увеличение внутриклеточного содержания Ca^{2+} также усугубляется снижением кальций-связывающей способности ретикулула, кальций-связывающей способности митохондрий.

Уменьшение концентрационного градиента для Na^+ , снижение внутриклеточного содержания K^+ приводит к повышению возбудимости, понижению исходного мембранного потенциала, что способствует аномальному автоматизму или автоматизму, вызванному деполяризацией. Так как количество каналов для IK_1 преобладает в миокарде желудочков в равнении с предсердиями, деполяризация чаще возникает в волокнах Пуркинью. Хотя автоматизм не вызывает самые быстрые тахиаритмии, он может ускорить или выступать триггером риентри аритмий. Возможно также развитие аритмий, в основе которых лежит задержанная постдеполяризация, возникновение которой зависит от повышения внутриклеточного содержания кальция, так установлено устранение таких аритмий под воздействием блокаторов входа кальция (верапамила), возрастание амплитуды постдеполяризации под влиянием катехоламинов. В то же время снижение содержания K^+ в клетках замедляет процесс реполяризации, удлиняя продолжительность ПД, что может провоцировать периоды усиления токов деполяризации, и лежит в основе развития аритмий по механизму ранних постдеполяризации [10].

Для больных с СД характерно нарушение вегетативной регуляции сердца. Развитие диабетической вегетативной сердечной нейропатии происходит в результате метаболических нарушений в нервных волокнах, сопровождающихся накоплением в них сорбитола и гликозилированных белков, которые изменяют структуру нейрона, приводят к демиелинизации, дегенерации аксонов, запустеванию нервных волокон с появлением в них вакуолей, уменьшению количества нервных волокон и микроангиопатии, поражению *vasa nervorum*, уменьшением числа клеточных структур в ганглиях. Таким образом, происходит денервация сердца с вовлечением в патологический процесс сначала парасимпатических, а затем симпатических нервных волокон. Известно, что денервационная гиперчувствительность является характерной особенностью дегенерации симпатических нервов и связана с повышенной чувствительностью сердца и сосудов к альфа- и бета-адренэргическим агонистам, что создает условия повышенной чувствительностью миокарда к аритмогенному эффекту катехоламинов. При АГ и СД происходит не только нарушение вегетативной регуляции ритма, но и изменение внутримиекардиальной вегетативной иннервации. Об этом свидетельствуют экспериментальные исследования с применением ^{123}I – MIBG, обнаружившие наличие участков симпатической денервации в миокарде [11]. Вместе с тем, у больных с «идиопатической» желудочковой тахикардией при позитронно-эмиссионной томографии выявляются очаги симпатической денервации сердца, подобные тем, которые могут быть обнаружены у больных после перенесенного инфаркта миокарда [11]. Вместе с метаболической составляющей существенное значение имеют гуморальные факторы. Так для АГ характерна активация РААС, симпато-адреналовой системы (САС). Параллельно при СД 2 типа гиперинсулинемия стимулирует САС непосредственно, и через РААС, у лиц с ожирением и частичной лептинорезистентностью повышенные уровни лептина также способствуют активации САС.



Вместе с тем, у больных как СД 1 типа, так и СД 2 типа получающих инсулинотерапию достаточно частым явлением бывает гипогликемия. Эпизоды гипогликемии также приводят к выбросу катехоламинов [12]. В исследовании VADT выявлено, что эпизоды тяжелой гипогликемии являются независимым предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности. При этом во время эпизодов гипогликемии регистрируются различные нарушения сердечного ритма, такие как желудочковые и суправентрикулярные эктопические ритмы, желудочковая тахикардия, в том числе полиморфная желудочковая тахикардия (torsade de pointes) на фоне удлинения интервала QT, фибрилляция предсердий. Развитие «dead in bed syndrome» связывают с тахикардией torsade de pointes, возникающей на фоне гипогликемии [13].

Усиление симпатических влияний на сердце, высвобождение катехоламинов провоцирует изменение процессов реполяризации в миокарде, индуцирует аритмии. Известно, что агонисты бета-адренорецепторов, такие как норадреналин, увеличивают спонтанную скорость деполяризации фазы 4 в основном за счет увеличения ICa и пейсмейкерного тока If, а парасимпатические агонисты (ацетилхолин), через стимуляцию мускариновых рецепторов ее снижают путем активации калиевого тока K (IK-ACh), снижения входящего тока Ca²⁺ (ICa), а также снижения пейсмейкерного тока (If). Возникновение аритмий по механизму усиленного или аномального формирования импульса происходит тогда, когда в состоянии покоя суммарная величина входящих токов начинает превышать выходящие токи и переходом участка миокарда в автоколебательный режим. С другой стороны усиление входа Ca²⁺ в кардиомиоциты сопровождается задержкой инактивации кальциевых потоков, противодействует калиевому току реполяризации, что приводит к удлинению ПД. В то же время выявлено восстановление продолжительности интервала QT до исходных значений под действием бета-адреностимуляторов [10, 14]. Одним из наиболее известных воздействий, приводящим к перегрузке клеток ионами Ca²⁺ и триггерной автоматии, являются катехоламины. Под воздействием катехоламинов возникают также аритмии по типу ранних постдеполяризаций в условиях, удлиняющих потенциал действия – снижении концентрации ионов K⁺ в клетке, а также при гипокалиемии. С другой стороны поражение нервных волокон при диабетической нейропатии приводит к снижению «антиаритмической» защиты парасимпатической нервной системы [15]. Обнаружено, что вагусное влияние повышает порог фибрилляции и обеспечивает «антиаритмическую защиту», симпатическая в свою очередь снижает этот порог, что приводит к более частым аритмическим осложнениям [16].

Энергетические субстраты также определяют возможность развития аритмий. Энергетическим субстратом для миокарда в условиях адекватного кровоснабжения являются подвергающиеся бета-окислению свободные (неэтерифицированные) жирные кислоты, которые поступают с плазмой крови в комплексе альбумин-СЖК, а также глюкоза, подвергающаяся гликолизу. При СД как в условиях недостатка инсулина, так и в условиях инсулинорезистентности исключается тормозящее воздействие инсулина на липолиз и параллельно возникает избыток контринсулярных гормонов, таких как глюкагон, катехоламины, кортизол, соответственно активируются процессы липолиза, гликолиза, гликогенолиза. Это в совокупно-

сти приводит к увеличению концентрации СЖК в крови. У лиц с ожирением, страдающих СД и АГ эти процессы значительно усилены. Усилению липолиза при АГ и СД способствует активация SAC. С другой стороны, повышенные концентрации СЖК в миокарде, происходящие как из их повышенного так и ускоренного поступления их в кардиомиоцит, подавляют гликолиз. Подавление гликолиза приводит к угнетению Ca²⁺-АТФазы саркоплазматического ретикулума, так как для его деятельности потребляется та часть АТФ, которая образуется в результате гликолиза [17]. Вследствие недостаточного поглощения кальция саркоплазматическим ретикуломом повышается его содержание в кардиомиоците. Вторым фактором, определяющим участие СЖК в развитии аритмий, является структурный компонент за счет их способности связываться и с гидрофобной, и с гидрофильной частями мембран клеток. В результате этого происходит механический разрыв мембран с потерей их барьерной функции, который в свою очередь приводит к неконтролируемому входу кальция в клетки. Наряду с этим само преобладание Ca²⁺ сопровождается активацией кальций-чувствительных протеаз и липаз, что приводит к повреждению мембран. Это способствует увеличению плато ПД, удлинению антеградного и укорочению ретроградного эффективного рефрактерного периода различных отделов проводящей системы, возникновению аритмий. Работа АТФаз, необходимых для переноса потенциалобразующих ионов осуществляется в неадекватной мере не только за счет подавления гликолиза, но и из-за мембраноповреждающего воздействия СЖК на митохондрии, угнетения активности ферментов транспортной цепи электронов, разобщения окисления и фосфорилирования в клетках. В условиях повышенного содержания СЖК, недостатка кислорода, нарушения деятельности митохондрий накапливаются недоокисленные кислоты. Выявлено, что недоокисленные жирные кислоты и продукты их обмена являются биохимическими медиаторами, вызывающими злокачественные нарушения ритма и развитие ВС [18]. В проспективном исследовании у больных СД 1 типа без ИБС обнаружена корреляция между концентрацией СЖК в крови и количеством ЖЭ, отмечено, что повышение концентрации СЖК в крови таких пациентов предшествовало появлению экстрасистолии [19]. Также выявлено (Преображенский В.Ю., 1989), что у пациентов с пароксизмальными тахикардиями, миокард которых во время приступа продуцировал неэтерифицированные жирные кислоты, не удалось подобрать антиаритмическую терапию [21].

Вместе с тем снижение кровоснабжения миокарда на фоне как АГ так и СД и одновременное повышение поступления СЖК в кардиомиоциты ведет к усилению образования ацетил-КоА, который тормозит активность ПДГ и, как следствие, уменьшает скорость окисления пирувата. В результате, пируват накапливается в цитоплазме и превращается в лактат. При снижении кровоснабжения миокарда снижается потребление АТФ, которая, соответственно, гидролизует до АДФ и Н⁺. Накопление лактата и Н⁺, образовавшихся в результате гидролиза АТФ ведут к возникновению внутриклеточного ацидоза. Результатом накопления Н⁺ является активация Na⁺-H⁺ обменника, в цитоплазме возрастает количество Na⁺ [20]. Дефицит АТФ усугубляет накопление Na⁺ за счет снижения активности Na⁺-K⁺-АТФазы. Ингибирование Na⁺-K⁺-АТФазы сопровождается снижением активности



Na⁺-Ca²⁺-обменника и накоплению Ca²⁺ в цитоплазме. Увеличение содержания Na⁺ в клетке приведет к снижению порога возбудимости, что наряду с увеличением содержания кальция в клетке может предрасполагать к возникновению аритмий.

Для СД характерно развитие окислительного стресса вследствие дисбаланса между прооксидантами и системной антиоксидантной защитой. Реактивные оксиданты при СД образуются при окислении углеводов, углеводов, образующих комплексы с различными белками, аутокисления высших жирных кислот как в неэтерифицированном виде, так и в составе фосфолипидов мембран. У животных с экспериментальным диабетом выявлено, что инсулин самостоятельно ингибирует перекисное окисление липидов [21], следовательно, в условиях инсулиновой недостаточности процесс перекисного окисления усиливается. В сердце свободные радикалы кислорода могут образовываться на мембранах и в митохондриях кардиомиоцитов, эндотелии капилляров, нейтрофилах. Свободные радикалы - молекулы с неспаренным электроном на внешней орбите, обладающие высокой реакционной способностью, способные формировать цепные реакции. В электрофизиологических исследованиях при реперфузионных аритмиях выявлено, что повышение уровня свободных радикалов приводит к аритмогенным изменениям характеристик ПД, нарушениям различных фаз деполяризации и увеличению автоматизма, которое проявляется в виде нарушений ритма [22, 23]. Считают, что в основе аритмогенной способности свободных радикалов лежат: изменение электрического сопротивления мембраны вследствие образования конъюгированных шиффовых оснований фосфолипидов и малоальдегидоподобных продуктов, разрывы мембран при накоплении продуктов перекисного окисления в большом количестве, повышение уровня кальция в кардиомиоцитах вследствие колебаний высвобождения его из саркоплазматического ретикула вследствие изменения активности Ca²⁺-АТФазы из-за увеличения вязкости липидного слоя, сопровождающееся удлинением ПД, появлением постдеполяризации, нарушением автоматизма, повышенного образования лизофосфолипидов, обладающих аритмогенными свойствами, снижения синтеза простаглицина из-за ингибирующего влияния продуктов перекисного окисления липидов на простаглицинсинтазу [24].

РААС наряду с САС является ведущей прессорной системой, от функционального состояния которой зависит возникновение, стабильность и выраженность АГ при СД. Действующим веществом РААС является АТ II. Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) в тканях сердца первично представлен в эндотелиальных клетках и фибробластах. АПФ больше в предсердиях, чем в желудочках, он присутствует во всех клапанах, сосудах сердца, аорте, легочных артериях, эндокарде и эпикарде. Собственно сократительная система сердца содержит мало АПФ: здесь превращение ангиотензина I в ангиотензин II (до 80% всего количества) происходит преимущественно альтернативным путем, без участия АПФ под действием сериновых протеаз.

В настоящее время проведен целый ряд исследований, в которых выявлена способность ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов влиять на частоту аритмий. Результаты исследования HOPE показали, что ингибитор АПФ рамиприл снижает риск фатальных и нефатальных аритмических осложнений у больных без

клинических признаков сердечной недостаточности и систолической дисфункции левого желудочка. У больных с АГ в двух исследованиях - LIFE и VALUE - было обнаружено статистически значимое снижение возникновения новых случаев ФП при назначении блокаторов рецепторов к ангиотензину. Положительный эффект ингибирования воздействий АТ II выявлен и при другой патологии SOLVD, CHARM, Val-HeFT, TRACE. Существуют данные и об антиаритмическом эффекте иАПФ и БРА в отношении фибрилляции предсердий. Длительное повышение уровней нейрогормонов сопровождается увеличением экспрессии АПФ в сердце и образованием тканевого АТ II, вызывающего гипертрофию и фиброз миокарда, которые приводят к ремоделированию сердца и предрасполагают к развитию угрожающих жизни желудочковых тахикардий. Нежелательные последствия стойкого повышения уровней нейрогормонов включают в себя вазоконстрикцию и повышение потребности миокарда в кислороде, которые могут привести к развитию ишемии миокарда и желудочковых тахикардий. Большинство исследователей рассматривают антиаритмические эффекты ингибиторов АПФ как вторичные, связанные с повышением уровня калия в плазме крови, ограничением гипертрофии миокарда и его структурного ремоделирования, которые несомненно оказывают значимый вклад в антиаритмическую защиту. Вместе с тем известны следующие эффекты АТ II, обусловленные влиянием на перемещение потенциалобразующих ионов.

АТ II взаимодействуя с АТ1 рецепторами, изменяет конформацию рецептора, это изменение передается на G-белок мембраны клетки, в результате воздействия G белок изменяет свою структуру, заменяет ГДФ на ГТФ, после чего активирует фосфолипазу С мембраны. Активированная фосфолипаза С гидролизует фосфолипид мембраны фосфатидилинозитол на два вторичных медиатора инозитол-1,4,5-трифосфат и 1,2-диацилглицерол. Инозитол-1,4,5-фосфат взаимодействуя с IP3 рецепторами саркоплазматического ретикула способствует выходу Ca²⁺. Ионизированный кальций связывается с кальцийсвязывающим белком кальмодулином и активирует протеинкиназу С, которая вызывает фосфорилирование внутриклеточных структурных белков и ферментов. 1,2-диацилглицерол образующийся под воздействием фосфолипазы С из фосфатидилинозитола, а также способный образовываться и из другого фосфолипида мембраны фосфатидилхолина также способствует активации протеинкиназы С, повышая ее сродство к Ca²⁺.

Активированная протеинкиназа С способна стимулировать Na⁺-H⁺-обменник. Активация Na⁺-H⁺-обменника происходит и в результате непосредственного взаимодействия Ca²⁺-кальмодулинового комплекса с специфическим доменом обменника (этот механизм активации не подразумевает процессов фосфорилирования) [25]. Таким образом, активация Na⁺-H⁺-обменника происходит и в случае снижения кровоснабжения миокарда и под воздействием АТ II, а также норадреналина.

Стимуляция Na⁺-H⁺-обменника приводит к снижению натриевого концентрационного градиента (увеличение поступления натрия в кардиомиоцит), что замедляет перенос кальция посредством Na⁺-Ca²⁺-обменника из клетки, тем самым повышая его внутриклеточное содержание.

Кроме того, АТ II способен самостоятельно воздействовать на натриевые каналы и кальциевые каналы



L типа, соответственно ослабляя поток натрия в клетку и усиливая вход кальция в кардиомиоцит. Усиление входа кальция через каналы L типа приводит к удлинению реполяризации и удлинению ПД за счет препятствия, например, потоку Ito [26].

АТ II через НАФН оксидазу и свободные радикалы способен не только инициировать I_{NaL}, но и повышать внутриклеточное содержание кальция за счет усиления I_{CaL}, ингибирования SEKCA, а также активации RyR.

АТ II повышает внутриклеточное содержание ионов кальция и за счет способности воздействия на рианодинозные RyR2 рецепторы эндоплазматического ретикулума. Вместе с тем известно, что мутации RyR2 являются причиной катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии. При которой происходит усиленное высвобождение ионов кальция из саркоплазматического ретикулума в клетку по принципу «кальций-индуцируемого высвобождения кальция».

В экспериментальных моделях была выявлена нормализация захвата кальция под воздействием ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов [27].

Перегрузка кардиомиоцитов кальцием в условиях усиления симпатических влияний, а также с учетом способности АТ II стимулировать локальный синтез норадреналина, может приводить как к развитию аритмий по типу постдеполяризация, также с учетом ремоделирования миокарда, изменения его архитектоники, к пространственной дисперсии реполяризации и развитию аритмий по типу риентри.

Кроме того, выявлено, что АТ II снижает как количество главного коннексина Sx 43, входящего в состав щелевидных контактов, так и его фосфорилированных форм. Посредством щелевидных контактов обеспечивается механическая (содружественное сокращение) и ионная связь кардиомиоцитов. Снижение скорости распространения импульса вследствие уменьшения количества Sx43 может приводить к электрической гетерогенности миокарда, возрастанию числа аритмических событий, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков. Снижение количества Sx43 выявлено при кардиомиопатиях, гипертрофии желудочков, пограничной инфаркту зоне. У экспериментальных трансгенных мышей с повышенной экспрессией АПФ и уровнем АТ2 выявлены критическое снижение количества Sx43 и фосфорилированного Sx43, желудочковые тахикардии и внезапная смерть в отсутствие структурных поражений сердца. Лечение каптоприлом (ингибитором АПФ) и лозартаном (блокатором АТ рецепторов) в эксперименте привело к частичному восстановлению Sx43 и значимому снижению аритмической активности в виде желудочковых тахикардий и ВС [27].

Ca²⁺, вышедший из саркоплазматического ретикулума, (например, под воздействием АТ II) активирует фосфолипазу А2. Фосфолипаза А2 высвобождает из мембранных фосфолипидов, содержащих в основе глицерол, арахидоновую кислоту. Образование 1,2-диацилглицерола происходит также и через активацию фосфолипазы С при взаимодействии АТ II с ангиотензиновым рецептором, либо при взаимодействии другого лиганда с рецептором, связанным с фосфолипазой С – норадреналина и из триозофосфатов, накапливающихся в клетке в результате подавления гликолиза. 1,2-диацилглицерол, образовавшийся и через активацию фосфолипазы

С, под воздействием DAG-липазы также распадается на 1-моноацилглицерол и арахидоновую кислоту. В результате перекисного окисления липидов также образуются предшественники простагландинов и их производных – тромбоксанов и простациклина. Арахидоновая кислота является источником простагландинов и лейкотриенов.

Наиболее изученными в плане нарушений сердечного ритма являются эффекты тромбоксана А2 (TxA2) и простациклина (PG I2) при аритмиях ишемической природы. Отмечается антиаритмическое действие простациклина и проаритмическое TxA2 [18, 28]. Так, показано, что применение специфического ингибитора TxA2 предупреждает возникновение желудочковых аритмий (Ogura N. et al. 1988 [32], в то время как внутривенная инфузия PG I2 купирует желудочковую тахикардию на фоне ишемии, индуцированную электрокардиостимуляцией (Brembilla-Perrot B. et al. 1985) [32]. В то же время известно, что адгезия и агрегация тромбоцитов существенно усилены как у больных СД, так и при АГ. Влияние простагландинов на возможность аритмогенных событий может быть вызвано их соответственным для TxA2 сосудосуживающим и PG I2 сосудорасширяющим воздействием, способностью TxA2 через индукцию агрегации тромбоцитов параллельно изменять градиент К⁺ с формированием электрической негомогенности вдоль зоны ишемии миокарда, что является морфологическим субстратом для аритмий, возникающих по механизму риентри, способностью PG I2 противодействовать таким проаритмическим факторам как катехоламины, путем торможения выделения норадреналина из окончаний симпатических нейронов и усиления его обратного захвата, антиоксидантного действия PG I2 и нивелирования аритмогенного воздействия продуктов перекисного окисления липидов, свободных радикалов, мембраностабилизирующими свойствами кардиомиоцитов [18, 28, 29].

В норме, глюкоза, попадающая в кардиомиоцит с помощью глюкозных транспортеров (в основном GLUT-4), под воздействием фермента гексокиназы превращается в глюкозо-6-фосфат, 95-97% которого используется в процессе гликолиза, и лишь 2-3% в глюкозаминоном шунте. Высокие концентрации СЖК и кетоновых тел, образующиеся при СД, являются мощными ингибиторами гликолиза в миокарде [17]. В условиях недостатка инсулина, а также при инсулинорезистентности, которая усугубляется при гипергликемии глюкозотоксичностью на рецепторы инсулина, а в результате активации РААС способностью АТII ингибировать пострецепторную систему инсулина исключается и его стимулирующая функция на процессы гликолиза (через повышение активности ферментов, участвующих в гликолизе (глюкокиназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы, гексокиназы)). Накопление глюкозы в крови приводит к повышению ее утилизации клетками. Итенсификация гликолиза сопровождается образованием активных форм кислорода, которые вызывают фрагментацию ядра и активацию поли-АДФ-рибозо-полимеразы, ингибирующей один из ферментов гликолиза – глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу. Таким образом, подавление гликолиза приводит к включению глюкозы в другой метаболический путь – гексоаминовый. Конечным продуктом гексоаминового пути является уридин-фосфат-N-ацетилглюкозамин, который может участвовать в гликозилировании – образовании О-гликозидных связей за счет свободных ОН-групп



остатков белков по остаткам серина и треонина (т.е. образовании одной из посттрансляционных модификаций белков, что может изменять их функцию, активировать или дезактивировать их) [30].

В последние годы обнаружено, что гипергликемия при диабете и возникновение аритмий взаимосвязаны. Это происходит вследствие связывания сахара O-GlcNAc (O-связанного N-ацетилглюкозамина) с CaMKII (кальций/кальмодулин – зависимой протеинкиназой II). Взаимодействие O-GlcNAc с CaMKII вызывает ее бурную активацию. Что в свою очередь сопровождается активацией риадиноновых рецепторов и высвобождением в цитоплазму кардиомиоцитов избыточного количества ионов кальция [31]. Для больных СД характерны колебания содержания и другого иона – калия, участвующего в формировании мембранного потенциала кардиомиоцитов.

В ряде случаев развивается гипокалиемия. Она может быть вызвана гипергликемией и, соответственно, возникновением осмотического диуреза с усиленным выведением из организма калия. С другой стороны, у больных СД введение больших неадекватных доз инсулина при диабетическом кетоацидозе, гиперинсулинемия, гипергликемия, АГ непосредственно связаны с усилением активности Na⁺-H⁺-обменников [25]. Na⁺-H⁺-обменники представляют собой интегральные мембранные белки, экспрессируемые во всех тканях организма, где осуществляется трансмембранный обмен ионов Na⁺ на протоны H⁺. Стимуляция Na⁺-H⁺-обменника сопровождается уменьшением концентрационного градиента для ионов натрия и соответственно стимуляцией Na⁺-K⁺-АТФазы (усилением вывода натрия из клетки взамен на поступление калия). Поступление калия в клетки приводит к снижению его во внеклеточном пространстве. Гиперинсулинемия также через активирующее воздействие инсулина оказывает стимулирующее воздействие на работу Na⁺-K⁺-АТФазы, способствуя перемещению калия в мышечные клетки и клетки печени, и соответственно развитию гипокалиемии.

Наряду с инсулином альдостерон (образование которого усилено в результате активации РААС при СД и АГ) после взаимодействия с рецептором в клетках-мишенях дистального извитого канальца взаимодействует с определенным участком ДНК, изменяя скорость транскрипции соответствующих генов, а именно индуцирует синтез Na⁺-K⁺-АТФазы, обеспечивающей перемещение ионов натрия из клетки почечного канальца в межклеточное пространство, и ионов калия в обратном направлении, индуцирует синтез белков Na⁺-H⁺-обменника, стимулирует экспрессию калиевого канала (белков-транспортеров ионов калия) наружного медуллярного слоя и его встраивание в апикальную мембрану, переносящих калий из клеток почечного канальца в первичную мочу. В итоге альдостерон усиливает реабсорбцию натрия в канальцах нефронов, и увеличивает экскрецию калия, приводя к развитию гипокалиемии.

Гипокалиемию способна усугублять интенсивная симпатическая стимуляция, которая перераспределяет калий, захватывающийся клетками скелетных мышц и печени. Гипокалиемия сопровождается замедлением реполяризации кардиомиоцитов и увеличением продолжительности ПД. Это приводит к тому, что увеличивается период повышенной возбудимости, тем самым облегчается возникновение эктопических ритмов. Вместе с тем при гипокалиемии наблюдается ускорение диастоличе-

ской деполяризации в волокнах Пуркинье. Повышенный автоматизм волокон Пуркинье также может обусловить возникновение эктопических желудочковых комплексов и ритмов. Автоматическая активность может появиться даже в миокардиальных (непейсмерных) волокнах, если реполяризация в них замедляется и пороговый потенциал достигается прежде, чем завершается реполяризация. Гипокалиемия приводит не только к повышению автоматизма, но и облегчению циркуляции возбуждения за счет замедленного проведения (за счет того, что максимальный диастолический потенциал становится более отрицательным) во время более продолжительного относительного рефрактерного периода, а также повышенной неоднородностью рефрактерности и снижения порога возбудимости во время ПД. У больных с тяжелой гипокалиемией выявляются желудочковая тахикардия и фибрилляция даже в отсутствие органических поражений сердца или терапии препаратами наперстянки. В международном клиническом исследовании показано, что снижение уровня калия в крови на 1 ммоль/л повышало риск развития желудочковых аритмий на 28% [32].

С другой стороны, при диабете недостаток инсулина у больных СД 1 типа и возникающий в условиях снижения ОЦК выброс катехоламинов вызывают липолиз с образованием свободных жирных кислот. СЖК в печени не успевая подвергаться реэтерификации, метаболизируются с образованием кетоновых тел. Ионы водорода кетоновых тел ведут к снижению рН крови. При этом кетоновые тела, объединяясь с бикарбонатом, снижают его концентрацию в плазме, в то же время возрастает концентрация анионов хлора (ацидоз с увеличенной анионной разницей). Катионы калия выходят из клеток в плазму крови, в обмен на поступающие протоны водорода и катионы натрия. Толчком для выхода калия служит гипергликемия, так как внеклеточная гиперосмия из-за гипергликемии способствует переходу как воды, так и K⁺ из внутриклеточной жидкости в кровь. Усиливаются выведение калия почками. В итоге снижается содержание внеклеточного калия на фоне нормального или несколько завышенного уровня K⁺ в плазме крови.

В ряде случаев в результате диабетической нефропатии или развившегося в результате гипертензии нефросклероза развивается почечный канальцевый ацидоз IV типа. У больных с почечным кальцевым ацидозом IV типа наблюдается гипоренинемический гипоальдостеронизм – концентрации ренина и альдостерона в плазме крови ниже нормальных значений даже при снижении объема внеклеточной жидкости. У этих больных нарушен процесс выведения калия и водорода, соответственно развивается гиперкалиемия и метаболический ацидоз, однако без существенного сдвига в сторону анионов, предположительно связанный с генерализованной дисфункцией дистальных отделов нефронов, обусловленный или действительным заболеванием почек, или низкими уровнями содержания альдостерона. Гиперкалиемия утяжеляет ацидоз, подавляя выработку почками аммиака, являющегося наиболее важным буфером в моче.

Бета-адреноблокаторы, препятствуя поступлению калия в клетки, и прием калийсберегающих диуретиков также могут вызвать гиперкалиемию при СД.

Как указывает Мандела [32], у больных с умеренной гиперкалиемией (концентрация калия от 5,5 до 7,5 мэкв/л) эктопические возбуждения возникают очень редко. Антиаритмические эффекты повышения concentra-



ции калия могут быть обусловлены одним из следующих механизмов: 1) угнетение автоматической активности эктопических водителей ритма, вызываемое замедлением диастолической деполаризации; 2) прекращение циркуляции возбуждения вследствие улучшения проведения (т.е. устранение однонаправленного блока); 3) прекращение циркуляции вследствие ухудшения проведения (т.е. превращение однонаправленного блока в двунаправленный); 4) снижение неоднородности рефрактерности в пределах миокарда, а также между волокнами Пуркиньи и миокардом желудочков; 5) устранение ускоренного проведения и повышенной возбудимости. Однако повышение концентрации калия в плазме крови до 12—14 мэкв/л вызывает асистолию желудочков или их фибрилляцию. Развитию фибрилляции может предшествовать учащение желудочкового ритма. Фибрилляция желудочков, вероятно, обусловлена циркуляцией, которая облегчается замедлением внутрижелудочкового проведения и уменьшением длительности ПД кардиомиоцитов желудочков.

Следует также помнить, что медленное введение солей калия одновременно с глюкозой может вызвать серьезные нарушения ритма у больных СД с гипогликемией, выраженным дефицитом калия или интоксикацией препаратами наперстянки. У таких больных калий, по-видимому, очень быстро захватывается клетками, и при медленном введении его плазматическая концентрация уменьшается, что может вызвать появление эктопических возбуждений и тахикардию желудочков или фибрилляцию.

Магний участвует во многих процессах жизнедеятельности клетки, в том числе участвующих в обеспечении нормальной электрической активности кардиомиоцитов. Доказано, что как при эссенциальной АГ [33], так и при СД [34] наблюдается снижение плазменной концентрации магния. Считается, что дефицит магния повышает риск развития нарушения толерантности к глюкозе, так как ионы магния улучшают инсулинозависимую утилизацию глюкозы. Исследование Framingham Heart Study продемонстрировало, что длительная гипомagneмия коррелирует с высокой частотой возникновения желудочковых экстрасистол, тахикардии, фибрилляции желудочков. В исследовании PROMISE Study была выявлена большая частота желудочковой экстрасистолии и высокая летальность в группе пациентов с гипомagneмией в сравнении с группами, в которых отмечалась нормо- и гипермагнемия. Результаты исследования MAGICA позволили рассматривать препараты магния и калия как общепринятый европейский стандарт при лечении аритмий у пациентов на фоне приема сердечных гликозидов. Известно также, что магний используется как при врожденном синдроме удлиненного интервала QT, так и при его удлинении вследствие применения антиаритмиков I класса [35]. Способность магния воздействовать на аритмические события связана с его разнообразными эффектами, и в первую очередь с воздействием на механизмы, регулирующие перемещение потенциалобразующих ионов. Применение препаратов магния для лечения аритмий, спровоцированных дигиталисной интоксикацией, связано с тем, что функция $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPазы}$ восстанавливается под воздействием ионов магния [36]. Это, вероятно, обусловлено тем, что истинным субстратом для этого $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPазы}$ может служить как АТФ, так и Mg-ATP , а ионы магния служат в качестве активаторов суммарного АТФазного цикла [37]. При желудочковой аритмии типа «пируэт» (torsades de pointes) соли магния являются препаратом

выбора благодаря способности угнетать развитие следовых деполаризаций и укорачивать длительность интервала QT [35]. Магний является партнером другого потенциалобразующего иона – кальция. Дефицит ионов магния может способствовать увеличению внутриклеточного содержания кальция, так как магний участвует в работе $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPазы}$ эндоплазматического ретикулума. Уже на второй стадии работы $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPазы}$ АТФ связывается именно в комплексе с ионами Mg^{2+} . Далее, во время гидролиза энзим-фосфатного комплекса с высвобождением Ca^{2+} с поверхности АТФазы (4 стадия), обращенной внутрь пузырьков эндоплазматического ретикулума (в обмен на ионы магния), магний ускоряет высвобождение кальция $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPазой}$ в менее концентрированный по кальцию раствор ретикулума, так как наличие Mg^{2+} в среде дополнительно уменьшает количество связанного кальция, поскольку у фосфорилированной АТФазы разница в сродстве к Ca^{2+} и Mg^{2+} не очень велика. Известно, что энергия гидролиза АТФ $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPазы}$ затрачивается на изменение константы связывания кальция с АТФазой, сродство кальция к АТФазе снижается и он высвобождается в ретикулум. Далее происходит так называемое ионное фосфорилирование, после которого вновь образуется исходная $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPаза}$ (фосфорилированная), способная образовывать комплекс с двумя ионами кальция, если их концентрация в растворе (внутриклеточной жидкости) высока. Итак, высокоэнергетическая (способная передавать остаток фосфорной кислоты на АДФ) форма фосфорилированной АТФазы стабильна только в присутствии сравнительно высоких концентраций Ca^{2+} . При меньших концентрациях Ca^{2+} происходит вытеснение ионов Ca^{2+} из Ca -связывающих центров фосфотрансферазы ионами Mg^{2+} (которые присутствуют в среде и без которых $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPаза}$ не работает); ионы кальция при этом выходят в окружающий раствор ретикулума. На завершающей стадии цикла работы $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPазы}$ происходит гидролиз фосфатной связи и отщепление ионов магния, который приводит, во-первых, к освобождению центров связывания от магния, а во-вторых, к их обратной транслокации, дефосфорилирование приводит к пространственным перемещениям участка белковой молекулы [38].

Магний также обладает влиянием и на другие проаритмические факторы. Так он способен ингибировать симпатические влияния на сердце [37]. Образую комплекс с норадреналином, магний может нарушить его депонирование и даже инактивировать медиатор, а также способен оказывать незначительное угнетающее воздействие на адренорецепторы. Однако конкуренция магния и кальция способствует реализации тормозного влияния магния и на высвобождение ацетилхолина из пресинаптических нервных окончаний. Считается также, что ионы магния подавляют активность РААС [33]. Препараты, содержащие магний, обладают кроме того антитромботической активностью (снижая активность Tx A_2 , активируя синтез простаглицлинов).

Таким образом, при АГ и СД существует целый ряд взаимосвязанных, односторонних и нередко взаимосодействующих проаритмогенных факторов.

В лечении пациентов с нарушениями ритма сердца важным является патогенетический подход. Некоторые ограничения в использовании классических антиаритмических препаратов связаны с возможностью возникновения проаритмических или органо-токсических



эффектов послужили толчком для исследований других препаратов, но обладающих непосредственно антиаритмическими свойствами и развития стратегии «upstream» терапии – терапевтических методов идущих «против течения». Лечебный метод «upstream» терапии направлен на предотвращение структурного и электрического ремоделирования миокарда, лечение основного заболевания.

В последние годы были получены данные о влиянии на частоту возникновения и рецидивирования желудочковых аритмий, фибрилляции предсердий лекарственных препаратов не являющихся антиаритмическими [39, 40]. Несмотря на то, что это лечение находится лишь на экспериментальном этапе, оно является многообещающим.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шурыгина, В. Д. Нарушения ритма сердца при метаболическом синдроме. / В. Д. Шурыгина, Ю. В. Шубик // Вест. Аритмологии. - 2009. - № 53. - С. 56-63.
2. Папанова, Е. И. Особенности аритмий сердца у больных сахарным диабетом 2 типа. / Е. И. Папанова, К. Г. Корнева // Клинич. медицина. - 2006. - № 7. - С. 21-24.
3. Джанашия, П. Х. Ремоделирование сердца и его роль в формировании аритмий у больных сахарным диабетом типа 2 и артериальной гипертензией. / П. Х. Джанашия, М. С. Аракелян, Н. Г. Потешкина, П. А. Могучова // Российский кардиологический журнал. - 2008. - № 6. - С. 10-13.
4. Canau, A. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension. / A. Canau, R. B. Devereux, M. J. Roman et al. // J Am. Coll. Cardiol. - 1992. - № 19. - P. 1550-1558.
5. Shipsey, S. J. Cardiac hypertrophy in endocardial and epicardial myocytes. / S. J. Shipsey, S. M. Bryant, G. Hart // Eur. Heart J. - 1996. - № 17. - P. 3.
6. Cozin, J. Mechanisms of ventricular arrhythmias in the presence of pathological hypertrophy. / J. Cozin, A. Hernandez, F. Andres. // Eur. Heart J. - 1993. - № 14. - P. 65-70.
7. Гургенян, С. В. Состояние гемодинамики, функции и перфузии миокарда у больных артериальной гипертензией с различной степенью гипертрофии левого желудочка. / С. В. Гургенян, Р. С. Микаелян, Е. С. Микаелян, А. Н. Оганесян. // Кардиология. - 1991. - № 2. - С. 64-67.
8. Kuo, C.S. Characteristics and possible mechanisms of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential durations. // C. S. Kuo, K. Munakata, C. P. Reddy et al. // Circulation. - 1983. - № 67. - P. 1356-1367.
9. Kostin, S. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. / S. Kostin, G. Klein, Z. Szalay et al. // Cardiovasc. Res. - 2002. - Vol. 54(2). - P. 361-379.
10. Бокерия, Л. А. Механизмы нарушений ритма сердца. / Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, Л. А. Глушко. // Анналы аритмологии. - 2010. - том 7. - № 3. - С. 69-79.
11. Kreiner, G. Myocardial m-[1231] iodobenzylguanidine scintigraphy for the assessment of adrenergic cardiac innervation in patients with IDDM. Comparison with cardiovascular reflex tests and relationship to left ventricular function. / G. Kreiner, M. Wolzt, P. Fashing et al. // Diabetes. - 1995. - № 44. - P. 543-549.
12. Reno, C. M. Severe hypoglycemia-induced lethal cardiac arrhythmias are mediated by sympathoadrenal activation. / C. M. Reno, D. Daphna-Iken, Y. S. Chen et al. // Diabetes. - 2013. - Oct., №62(10). - P. 3570-3581.
13. Gill, G. V. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited. / G.V. Gil, A. Woodward, I. F. Casson, P. J. Weston. // Diabetologia. - 2009. - №52. - P. 42-45.
14. Ардашев, А. В. Клиническая аритмология. / А. В. Ардашев. - Медпрактика-М, 2009. - 1220 с.
15. Ester, M. The autonomic nervous system and cardiac arrhythmias. / M. Ester. // Clin. Auton. Res. - 1992. - №2. - P. 133-135.
16. Schauerte, P. Treatment of tachycardic atrial fibrillation by catheter assisted electrical stimulation of the cardiac parasympathetic nervous system. / P. Schauerte, B. J. Sherlag. // Z. Kardiol. - 2000. - № 89(9). - P. 766-773
17. Александров, А. А. Диабетическое сердце: схватка за митохондрии. / А. А. Александров. // Consilium medicum. - 2003. - том 5, №9. - С. 509-513.
18. Вахляев, В. Д. Роль гуморальных факторов в патогенезе аритмий сердца. / В. Д. Вахляев, А. В. Недоступ, Д. А. Царегородцев, М. Ю. Мазинг. // Рос. Мед. журнал. - 2000. - №2. - С. 54-56.
19. Paolisso, G. Association of fasting plasma free fatty acid concentration and frequency of ventricular premature complexes in nonischemic non-insulin-dependent diabetic patients. / G. Paolisso, P. Gualdiero, D. Manzella et al. // Am. J. Cardiol. - 1997. - № 80. - P. 932-937.
20. Асташкин, Е. И. Метаболические цитопротекторы и механизмы их действия. Энергетический обмен сердца. / Е. И. Асташкин, М. Г. Глезер. - М.: ООО Компания Медиком, 2009. - 12с.
21. Гацко, Г. Г. Возрастные особенности перекисного окисления липидов в крови при аллоксановом диабете. / Г. Г. Гацко, Л. М. Машуль, О. В. Шаблинская. // Пробл. эндокринол. - 1985. - №2. - С. 68-70.
22. Aiello, E. Arrhythmia and delayed recovery of cardiac action potential during reperfusion after ischemia. / E. Aiello, R. Jabr, W. Cole. // Circ. Res. - 1995. - № 77. - P. 153-162.
23. Bolli, R. Oxygen-derived free radicals and myocardial reperfusion injury: an overview. / R. Bolli. // Cardiovasc. Drugs Ther. - 1991. - V. 5 (Suppl.2). - P. 249-268.
24. Вахляев, В. Д. Роль гуморальных факторов в патогенезе аритмий сердца. / В. Д. Вахляев, А. В. Недоступ, Д. А. Царегородцев, М. Ю. Мазинг. // Рос. Мед. журнал. - 2000. - №4. - С. 47-50.
25. Балаболкин, М. И. Роль Na⁺-H⁺ обменника в патогенезе сахарного диабета 2 типа. / М. И. Балаболкин, М. Ф. Белоярцева. // Сахарный диабет. - 2001. - № 2. - С. 49-55.
26. Cardiac Electrophysiology: from Cell to Bedside. / Edited by Douglas P. Zipes, Jose Jalife Saunders. - Expert Consult, 2009. - 1184с.
27. Iravanian, S. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) and Cardiac Arrhythmias. / S. Iravanian, S. C. Dudley. // Heart Rhythm. - 2008. - № 5(6 Suppl. 1). - P. 12-17.
28. Бобров, В. А. Система простаноидов у больных с нарушениями сердечного ритма. / В. А. Бобров, Е. М. Червонопиская, Е. И. Митченко, А. И. Фролов. // Тер.архив. - 1995. - Т.67, №8. - С. 68-71.
29. Марков, Х. М. Простаноиды и сердечно-сосудистая система. / Х. М. Марков. - М.: Династия, 2006. - 176 с.
30. Buse, M. G. Hexosamines, insulin resistance, and the complications of diabetes: current status. / M. G. Buse. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. - 2006. - № 290 (1). - P.1-8.
31. Jeffrey R. Erickson. Diabetic Hyperglycemia activates CaMKII and Arrhythmias by O linked Glycosylation. / Jeffrey R. Erickson, Laetitia Pereira, Lianguo Wang et al. // Nature. - 2013. № 502(7471). - P. 372-376.
32. Аритмии сердца. В 3 томах. Пер. с англ. / Под редакцией В. Дж. Мандела. - М.: Медицина, 1996. - 512с.
33. Ekmekci, O. B. Angiotensin-converting enzyme and metals in untreated essential hypertension. / O. B. Ekmekci, O. Donma, A. Tunckale. // Biol. Trace. Elem. Res. - 2003. - № 95(3). - P. 203-210.
34. Булдакова, Н. Г. Дефицит калия и магния при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы его коррекции. / Н. Г. Булда-



- кова. // Русский медицинский журнал. - 2008. - Т. 16, № 29. - С. 1956-1958.
35. Hoshino, K. Successful uses of magnesium sulfate for torsades de pointes in children with long QT syndrome. / K. Hoshino, K. Ogawa, T. Hishitani et al. // *Pediatr. Int.* - 2006. - № 48 (2). - P. 112-117.
36. Roberts, D. M. Antidotes for acute cardenolide (cardiac glycoside) poisoning. / D. M. Roberts, N. A. Buckley. // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2006. - № 18 (4):CD005490.
37. Низовцева, О. А. Роль дефицита магния при нарушениях ритма и возможности его коррекции. / О. А. Низовцева. // *Трудный пациент.* - 2012. - № 10. - с. 20-23.
38. Владимиров, Ю. А. Механизм работы Са-транспортной АТФ-азы в мембранах маркоплазматического ретикулула. Биомембраны: Структура, функции, медицинские аспекты. / Ю. А. Владимиров, В. Б. Ритов. - Рига: Зинатне, 1981. - С. 22-47.
39. Тео, К. К. Эффективность рамиприла в профилактике внезапной смерти и нефатальной остановки сердца у пациентов высокого риска без сердечной недостаточности или дисфункции левого желудочка. / К. К. Тео, L. B. Mitchell, J. Pogue et al. on behalf of the HOPE Investigators. // *Circulation.* - 2004. - № 110. - P. 1413-1417.
40. Fuster, V. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation - executive summary. / V. Fuster, L. E. Ryden, D. S. Cannom et al. // *Eur. Heart. J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 1979-2030.

ПОСТУПИЛА: 27.11.2014



И.А. Аллилуев¹, Е.М. Вечканов¹, И.А. Сорокина¹, Ю.Н. Калюжная¹,
А.В. Темяков¹, И.И. Кузнецов², В.В. Внуков¹

СОСТОЯНИЕ ГЛУТАТИОНОВОЙ СИСТЕМЫ В ТКАНЯХ КРЫС ПРИ ТРАВМЕ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА В УСЛОВИЯХ МЕТИОНИН ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

¹Южный федеральный университет,
Академия биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского
344000, Россия, г. Ростов-на-Дону, проспект Стачки, 194/1ю E-mail: emvechkanov@sfedu.ru
²Ростовский государственный медицинский университет
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Цель: исследование состояния глутатионовой системы в тканях крыс при травме опорно-двигательного аппарата в условиях метионин индуцированной гипергомоцистеинемии.

Материалы и методы: определен уровень гомоцистеина в плазме крови животных, а также количество глутатиона и активность ферментов глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы, глутатионредуктазы в гемолизате эритроцитов, гомогенате ткани печени и сердечной мышце.

Результаты: у животных в условиях экспериментальной гипергомоцистеинемии и травме опорно-двигательного аппарата реагируют эритроцитарные и печеночные компоненты системы глутатиона.

Выводы: показано увеличение содержания глутатиона и изменение активности глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы и глутатионредуктазы в различных тканях.

Ключевые слова: гипергомоцистеинемия (ГГЦ), тромбофилия, травма опорно-двигательного аппарата, глутатионовая система, окислительный стресс.

I.A. Alliluev¹, E.M. Vechkanov¹, I.A. Sorokina¹, Ju.N. Kaljuzhnaja¹,
A.V. Temjakov¹, I.I. Kuznecov², V.V. Vnukov¹

THE STATE OF GLUTATHIONE SYSTEM IN RAT TISSUES WITH TRAUMA MUSCULOSKELETAL SYSTEM IN THE METHIONINE INDUCED HYPERHOMOCYSTEINEMIA

¹Southern Federal University,
Academy of Biology and Biotechnology n.a. D.I. Ivanovsky
194/1 Stachki st., Rostov-on-Don, Russia 344000. E-mail: emvechkanov@sfedu.ru
²Rostov-on-Don State Medical University
29 Nakhichevanckiy st., Rostov-on-Don, Russia, 344022

Purpose: to research the glutathione system state in rat tissues after trauma of the musculoskeletal system in a methionine-induced hyperhomocysteinemia.

Materials and methods: the level of homocysteine in the plasma of animals, as well as the amount of glutathione and glutathione peroxidase enzyme activity, glutathione-S-transferase, glutathione reductase in the erythrocyte hemolysate, liver homogenates and cardiac muscle have been determined.

Results: it has been found that in the animals with experimental hyperhomocysteinemia and musculoskeletal injury the liver and erythrocyte glutathione system components react.

Conclusions: an increase of glutathione content and activity change of glutathione peroxidase, glutathione-S-transferase and glutathione reductase in different tissues have been shown.

Key words: hyperhomocysteinemia, thrombophilia, trauma, glutathione system, oxidative stress.



Введение

Патология сердечно-сосудистой системы является основной причиной смертности среди населения во всем мире. Лидирующее значение среди данных заболеваний приходится на венозные тромбозы и тромбоемболию легочных артерий, приводящих к летальному исходу или инвалидизации пациентов [1]. Проведение оперативного вмешательства или получения травмы, сопряженной с нарушением целостности костей, многократно повышает риск развития тромбоза [2]. Независимым фактором в возникновении внутрисосудистого тромбоза является гипергомоцистеинемия, запускающая механизмы окислительного стресса и дисфункции эндотелия [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. В антиоксидантной защите важнейшая роль отводится системе глутатиона, обеспечивающей защиту клеток от активных кислородных метаболитов и повышающей их резистентность по отношению к повреждающим факторам [11]. Экспериментальные исследования, направленные на изучение состояния глутатионового звена при гипергомоцистеинемии, недостаточно изучены. Не сформировано четкое представление об особенностях функционирования ферментов глутатионового цикла в условиях травмы опорно-двигательного аппарата на фоне гипергомоцистеинемии, что и определило цель настоящего исследования.

Цель исследования - изучения особенностей функционирования глутатионовой системы в тканях крыс при травме опорно-двигательного аппарата в условиях метионин индуцированной гоомоцистеинемии.

Материалы и методы

Лабораторные животные. Эксперименты проводили на 32 белых крысах-самцах *Rattus norvegicus* массой 250–300 г в возрасте 6 месяцев с учетом этических принципов экспериментирования на животных моделях, изложенных в «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, Страсбург, 1987». Животные содержались в стандартных клетках в условиях 12-часового режима освещения и свободного доступа к корму и воде. Содержание животных соответствовало санитарным правилам, утвержденным МЗ СССР 06.07.73 г., по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) и приказу МЗ высшего и среднего специального образования СССР от 13.11.84 г. № 742 «Об утверждении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». Кормили животных натуральными и брикетированными кормами в соответствии с нормами, утвержденными приказом МЗ СССР от 12.08.77 г. № 755. Перед экспериментами животные проходили карантин и акклиматизацию в условиях вивария в течение 14 дней. В ходе эксперимента осуществляли еженедельный контроль массы лабораторных животных в группах.

Химические реактивы. L-Methionine (AppliChem), L-Glutathione oxidized (Sigma), L-Glutathione reduced (Sigma-Aldrich), 1-Chloro-2,4-dinitrobenzene (Aldrich), 5,5'-Dithiobis(2-nitrobenzoic acid) (Sigma), NADPH

(Sigma), EDTA (Sigma), Trizma hydrochloride (Sigma), tert-Butyl hydroperoxide solution (Luperox), Trichloroacetic Acid (BioChemica). Остальные реактивы квалификации хч, Россия: K_2HPO_4 , KH_2PO_4 , Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , KCl , $NaHCO_3$, HCl , $NaOH$.

Приборная база и условия проведения эксперимента. Спектрофотометрические исследования проводили на спектрофотометре DU 800 «Beckman Coulter» (США), хемилюминесцентный анализатор Immulite 2000 Xpi (Siemens). Все эксперименты проводились при комнатной температуре.

Моделирование гипергомоцистеинемии. Индукцию гипергомоцистеинемии у крыс осуществляли путем ежедневного внутривенного введения 1% раствора метионина в дистиллированной воде из расчета 0,12 г метионина в сутки на крысу [12].

Моделирование травмы. С целью формирования однотипных закрытых переломов костей голени производилась травматизация задней конечности крысы с помощью специально разработанного механического устройства [13]. Нанесение травмы осуществлялось под наркозом с использованием зоветила в концентрации 5 мг/100 г.

Дизайн эксперимента. Животные были рандомизированы в одну из четырех групп по 8 особей в каждой: I группа – контрольная группа интактных животных; II группа – опытная, животным формировали закрытый перелом костей голени и выводили из эксперимента через 1 неделю; III группа – опытная, животным в течение семи недель ежедневно вводили метионин после чего выводили из эксперимента; IV группа – опытная, животным в течение шести недель ежедневно вводили метионин, затем формировали закрытый перелом костей голени, продолжая вводить метионин, и выводили из эксперимента через 1 неделю.

Извлечение биологического материала. В качестве биологического материала использовали плазму крови, суспензию эритроцитов, гомогенаты сердечной мышцы и печени. По окончании срока эксперимента животных декапитировали под наркозом с использованием зоветила в концентрации 5 мг/100 г. Кровь декапитированных экспериментальных животных собирали самотёком в полипропиленовые центрифужные пробирки с добавлением раствора гепарина 5000 МЕ/мл из расчета 0,1 мл гепарина на 10 мл крови. Для получения плазмы кровь центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин, затем плазму отделяли от плотного осадка форменных элементов и хранили при температуре + 40 С. Осадок эритроцитов трижды промывали двумя частями охлажденного 0,9% раствора NaCl, содержащего 0,01М трис-HCl, pH 7,4. Полученный плотный осадок эритроцитов использовали для получения 1% гемолизата. Эритроциты лизировали дистиллированной водой в соотношении 1:10 при + 40 С в течение 30 минут. Ткани органов гомогенизировали на холоду в буфере, содержащем 50 мМоль Трис-HCl, pH 7,4, с добавлением Triton X100 до конечной концентрации 0,1%.

Определение биохимических показателей. Уровень гоомоцистеина определяли иммуноферментным методом с помощью набора Siemens. Активность глутатионпероксидазы (GPx) определяли спектрофотометрически



по скорости окисления восстановленного глутатиона в присутствии гидроперекиси третичного бутила [14]. Определение конъюгирующей активности глутатион-S-трансферазы (GST) осуществляли по Habig [15]. Активность глутатионредуктазы (GR) измеряли по степени окисления НАДФН [16]. Определение содержания восстановленного глутатиона (GSH) проводили с 5,5-дитиобис (2-нитробензойной) кислотой по Элману [17]. Количество гемоглобина определяли колориметрически с помощью стандартного клинического набора реактивов производства «La Cheма». Определение общего белка осуществляли методом Lowry в модификации Shacterle-Pollack.

Статистическая обработка и программное обеспечение. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. Рассчитывали среднюю арифметическую M и стандартную ошибку средней m. Для оценки статистически значи-

мых различий между сравниваемыми группами использовали параметрический критерий Стьюдента. Оценку соответствия типа распределения выборки нормальному проводили с использованием метода трех сигм. Разницу средних величин считали достоверной при $p < 0,05$ и стремящейся к достоверности при $0,05 < p < 0,1$

Результаты и их обсуждение

Настоящее исследование основано на создании экспериментальной модели ГГЦ, создаваемой у крыс за счет внесения в питьевую воду метионина (Met) и индуцирования травмы опорно-двигательного аппарата [12, 18]. У животных с сформированным переломом костей голени (II группа) содержание гомоцистеина в плазме крови статистически достоверно не изменялась по отношению к значениям физиологической нормы (см. табл. 1).

Таблица 1

Содержание гомоцистеина (мкмоль/л) в плазме крови экспериментальных групп животных

Исследуемый показатель	Статистические данные	I (n=8)	II (n=8)	III (n=8)	IV (n=8)
Гомоцистеин	M	7,45	8,88	47,4	46,03
	m	0,33	1,24	1,60	1,33
	p1	-	>0,05	<0,05	<0,05
	Δ%1	-	119*	536*	517*
	p2	-	-	<0,05	<0,05
	Δ%2	-	-	434**	418**

M – средняя арифметическая; m – стандартная ошибка средней; Δ%1 – процент изменений по отношению к контролю (I группа); Δ%2 – процент изменений по отношению к группе травма 7 день (II группа); * – статистически достоверные изменения по отношению к контролю ($p1 < 0,05$); ** – статистически достоверные изменения по отношению ко II группе ($p2 < 0,05$);

Показано развитие умеренной ГГЦ, что выражалось в приросте концентрации гомоцистеина в плазма крови крыс III-ей группы в 6,4 раза, что соответствует 47,4 (±) 1,6 мкмоль/л ($p < 0,05$). У животных IV-ой группы уровень ГГЦ составил в среднем 46,0 (±) 1,33 мкмоль/л ($p < 0,05$).

Глутатион (GSH) является естественным метаболитом гомоцистеина и важнейшим компонентом антиоксидантных реакций [4, 19]. Глутатионпероксидаза (GPx), глутатионтрансфераза (GST), глутатионредуктаза (GR) и НАДФН образуют глутатионовую антиоксидантную систему, в которой GR и НАДФН необходимы для восстановления, окисленного GSH и, следовательно, его рециклирования. Результаты исследования уровня GSH, GPx, GST и GR в различных тканях представлены в табл. 2 и на рис. 1, 2, 3.

Содержание восстановленного глутатиона GSH в гемолизате эритроцитов крыс II-ой опытной группы в условиях травмирования превышало контрольные величины на 43% и соответствовало 6,7 (±) 0,6 мкмоль/г белка ($p < 0,05$). Использование метиониновой нагрузки способствовало увеличению уровня, восстановленного GSH в гемолизате эритроцитов животных III-ей и IV-ой групп в среднем на 64% и составило 7,8 (±) 0,2 мкмоль/г белка ($p < 0,05$) и 7,6 (±) 0,5 мкмоль/г белка ($p < 0,05$) соответственно. Очевидно, содержание восстановленного GSH в гемолизате эритроцитов экспериментальных животных согласуется с предположительно максимальным уровнем генерации плазменного гомоцистеина при соответствующих концентрациях метионина, что не противоречит данным К.М. Кураян и соавт [14].



Содержание глутатиона (GSH) и активность глутатионпероксидазы (GPx), глутатион-S-трансферазы (GST) и глутатионредуктазы (GR) в различных тканях животных

Исследуемый показатель	Ткань	Статистические данные	Гемолизат эритроцитов				Гомогенат сердца				Гомогенат печени			
			Группы животных											
			I (n=8)	II (n=8)	III (n=8)	IV (n=8)	I (n=8)	II (n=8)	III (n=8)	IV (n=8)	I (n=8)	II (n=8)	III (n=8)	IV (n=8)
GSH Нмоль / мг Hb	M	4,6	6,7	7,8	7,6	н/и	н/и	н/и	н/и	1,97	18,2	20,3	14,5	
	m	0,5	0,6	0,2	0,5	н/и	н/и	н/и	н/и	0,46	2,3	4,52	3,8	
	p1	-	<0,05	<0,05	<0,05	-	-	-	-	-	<0,05	<0,05	<0,05	
	Δ%1	-	43	66	63	-	н/и	н/и	н/и	-	821	923	633	
	p2	-	-	>0,05	>0,05	-	-	-	-	-	-	>0,05	>0,05	
	Δ%2	-	-	16	13	-	-	н/и	н/и	-	-	11	-20	
GPx Мкмоль / мин	M	1805	2595	2538	2995	1397	1633	1554	1764	5585	4805	7456	6927	
	m	111,1	175,2	285,4	499,0	64	175	79	135	558	365	520	628	
	p1	-	<0,05	<0,05	<0,05	-	>0,05	>0,05	<0,05	-	>0,05	<0,05	>0,05	
	Δ%1	-	43,7	40,6	65,8	-	17	11	26	-	-14	33	24	
	p2	-	-	>0,05	>0,05	-	-	>0,05	>0,05	-	-	<0,05	<0,05	
	Δ%2	-	-	11,5	15,4	-	-	5	8	-	-	55	44	
GST МЕ / г Hb	M	3,37	3,64	2,94	4,21	19,3	20,4	20,2	20,9	281	376	398	386	
	m	0,22	0,59	0,27	0,48	1,01	1,6	1,5	0,75	31	30	28	32	
	p1	-	>0,05	>0,05	<0,05	-	>0,05	>0,05	>0,05	-	<0,05	<0,05	<0,05	
	Δ%1	-	8,0	-12,0	24,9	-	5,6	4,6	8,2	-	34	41	37	
	p2	-	-	>0,05	>0,05	-	-	>0,05	>0,05	-	-	>0,05	>0,05	
	Δ%2	-	-	20	15	-	-	1	3	-	-	6	3	
GR МЕ / г Hb	M	2,63	2,18	1,14	2,48	9,5	8,5	8,8	10,5	60,8	77,3	83,6	68,5	
	m	0,42	0,96	0,36	0,23	0,7	0,9	0,3	0,5	10,8	6,5	5,4	1,1	
	p1	-	>0,05	<0,05	>0,05	-	>0,05	>0,05	>0,05	-	>0,05	<0,05	>0,05	
	Δ%1	-	-17,0	-56,5	-6,0	-	-10	-7	10	-	27	37,5	12	
	p2	-	-	<0,05	>0,05	-	-	>0,05	>0,05	-	-	>0,05	>0,05	
	Δ%2	-	-	-47	14	-	-	4	24	-	-	8	-17	

См. сноску табл. 1, н/и – исследование не проводилось

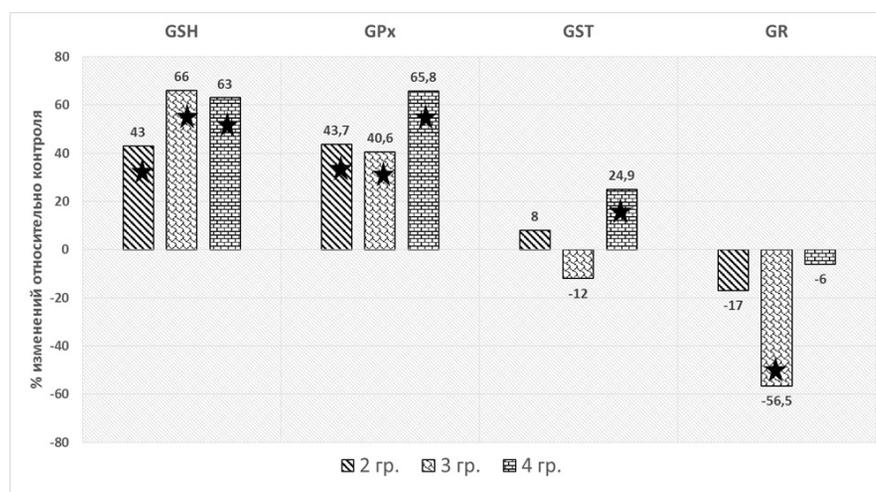


Рисунок 1. Динамика изменений биохимических показателей в гемолизате эритроцитов



Формирование закрытого перелома костей голени у крыс II-ой группы способствовало увеличению концентрации восстановленного GSH в гомогенате печени в течение недели (время выведения животных из эксперимента) в 9,2 раза, и составило $18,2 (\pm) 2,3$ мкмоль/г белка ($p < 0,05$). Содержание восстановленного GSH у животных, находившихся на метиониновой диете превысило значения физиологической нормы в 10,3 раза, что в 1,4 раза выше значений GSH гомогената печени крыс, подвергшихся травме нижних конечностей. Более низкие значения GSH в гомогенате печени крыс IV-ой группы в условиях умеренной ГЦ свидетельствует об интенсификации процессов антирадикального ингибирования и напряжении глутатионовой антиоксидантной системы организма.

Моделирование ГЦ у крыс способствовало не только накоплению GSH в цитозоле гепатоцитов животных III-й экспериментальной группы, но и приросту глутатионредуктазной активности на 38% по отношению к контрольным величинам $83,6 (\pm) 5,4$ МЕ/г белка, $p < 0,05$ (рис. 2). Возможно активация GR способствует накоплению активной формы внутриклеточного GSH и оказывает протекторное действие на гепатоциты в условиях ГЦ.

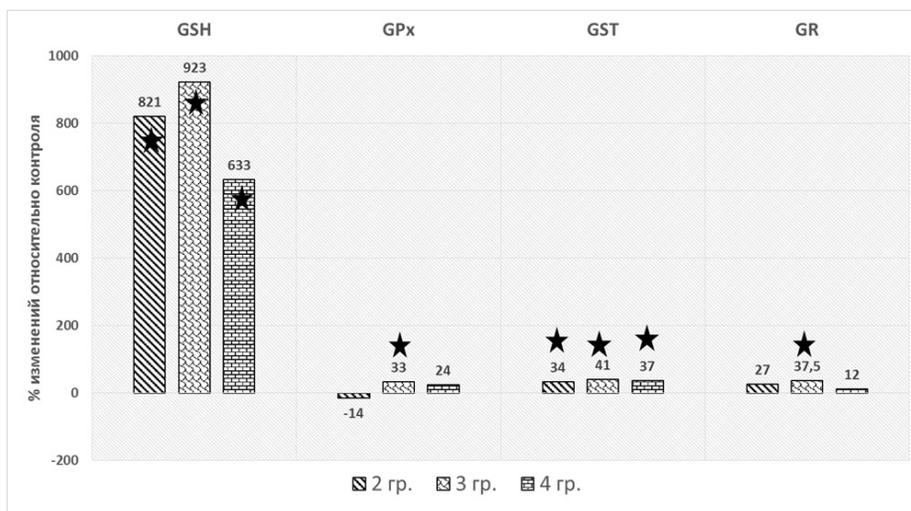


Рисунок 2. Динамика изменений биохимических показателей в гомогенате печени

Статистически достоверных изменений GR в гомогенате печени животных, находившихся в состоянии умеренной ГЦ и перенесших травмирование (IV-ая группа) не выявлено (см. рисунок 2). Сходная картина прослежи-

вается и в отношении гомогената сердечной мышцы всех групп экспериментальных животных, активность GR оставалась на уровне аналогичного показателя контроля ($p > 0,05$) (рис. 3).

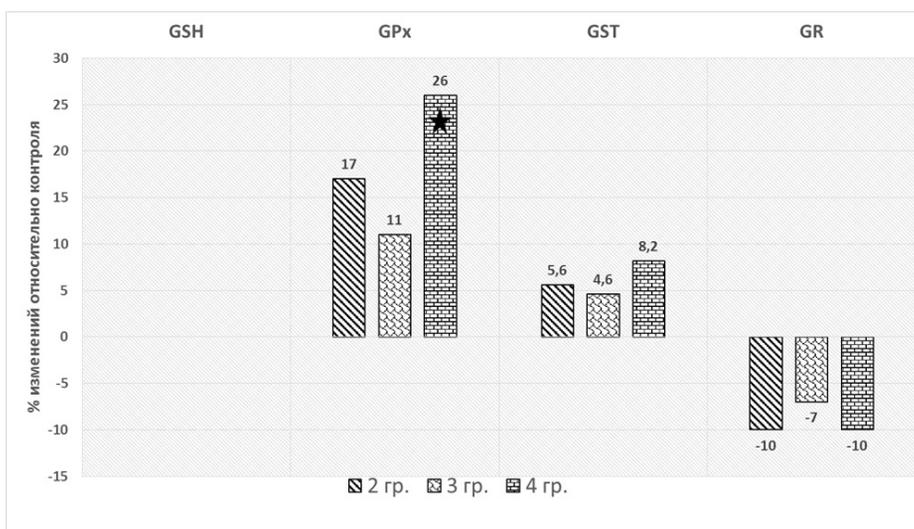


Рис. 3. Динамика изменений биохимических показателей в гомогенате сердечной мышцы



Функционирование GR всегда сопряжено с ферментами, окисляющими GSH в GSSG в результате восстановления перекисей (GPO и GST). Активность GPO в гемоллизате эритроцитов крыс, подвергшихся травмированию опорно-двигательного аппарата (II-я группа), и животных, находящихся в условиях модельной ГГЦ (III-я группа), была повышена по сравнению с контролем в среднем на 43% и 40% соответственно, что свидетельствует об адекватном ответе системы на неблагоприятное воздействие свободных кислородных радикалов в условиях ГГЦ. Одновременно наблюдались изменения в активности GST в гемоллизате эритроцитов крыс IV-ой группы на 25% ($p < 0,05$), что соответствовало $4,2 (\pm) 0,48$ ME/г Hb.

Таким образом, GPO и GST функционируют комплексно против отрицательного воздействия АФК, а полученные изменения их ферментативной активности могут свидетельствовать о приоритетной роли GRx в эритроцитах в условиях ГГЦ и развитии посттравматического стресса.

За исключением глутатионпероксидазной активности кардиомиоцитов крыс IV-ой группы, уровень которой превысил физиологические значения нормы на 26%, статистически достоверных различий в активностях GPO и GST гомогената сердца установить не удалось (рис. 3). Полученные данные согласуются с результатами исследований *in vitro*, в которых показано, что ГГЦ ведет к снижению продукции GPO воздействуя на мРНК внутриклеточной изоформы фермента. В эксперименте показано, что ГГЦ снижает экспрессию генов СОД и GPO, и, как следствие, их каталитическую активность, причем GPO в большей степени, чем СОД [11]. Ингибировать синтез GPO способен только ГЦ, в этом его уникальность по сравнению с другими тиолами, например, цистеином, содержание которого в плазме выше, чем гомоцистеина, и который также способен к самоокислению с образованием супероксида (O_2^*) и цистина [11]. В этой связи, можно предположить, что гомоцистеин является токсичным

тиолом особенно для сердечной мышцы крыс, за исключением условий развития посттравматической генерации АФК.

Следует отметить, что GST является многофункциональным ферментом, и ее ферментативная активность в гомогенате печени превышает контрольные величины во всех обследуемых группах крыс (II-IV группы) в среднем на 37% ($p < 0,05$) (табл. 3, рис. 3), тогда как статистически значимые изменения глутатионпероксидазной активности выявлены только в гомогенатах печени животных в условиях ГГЦ. Уровень ферментативной активности GPO превосходил контрольные значения на 33% ($p < 0,05$), что соответствует $7456 (\pm) 520$ ME/г белка.

Выводы

Применение метиониновой диеты характеризовалось развитием умеренной гипергомоцистеинемии, что выразилось в приросте концентрации гомоцистеина в плазме крови крыс III-ей и IV-ой группы. Формирование закрытого перелома костей голени у животных IV-ой группы с последующим пролонгированием метиониновой диеты в течение недели не способствует дальнейшему развитию гипергомоцистеинемии, что очевидно свидетельствует о наличии максимального уровня генерации гомоцистеина при соответствующих концентрациях потребляемого животного метионина.

У животных в условиях экспериментальной умеренной ГГЦ и травме опорно-двигательного аппарата реагировали только эритроцитарные и печеночные компоненты системы глутатиона (повышение содержания GSH и изменение активности GR, GPO и GST). Разная степень выраженности активации глутатионзависимых ферментов в условиях индуцированного травмирования раскрывает особенности тканевых метаболических закономерностей патогенеза при механической травме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Варданян А.В., Мумладзе Р.Б., Белоусов Д.Ю., Ройтман Е.В. Клинико-экономический анализ профилактики послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений // Качественная клиническая практика. – 2006, № 1. – С. 51-63.
2. Копенкин С.С., Скорогляднов А.В. Проблемы профилактики тромбоэмболических осложнений при эндопротезировании крупных суставов // Вестн. травматол. ортопед. – 2009. - № 3. – С. 69-73.
3. Белая О.Л., Федорова Н.В., Фомина И.Г. Гипергомоцистеинемия и процессы перекисного окисления липидов при стабильных формах ишемической болезни сердца // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007, № 6 (1). – С. 41-46.
4. Болдырев А.А. Молекулярные механизмы токсичности гомоцистеина // Биохимия. – 2009. – Т. 74., Вып. 6. – С. 725-736.
5. Aksoy M., Basar Y., Salmayenli N., Ayalp K., Ata Genc F, Dilege S., Kayabali M., Baktiroglu S., Kurtoglu M. Hyperhomocysteinemia in patients with arterial occlusive disease // Surg. Today. – 2006. – Vol. 36. – P. 327-331.
6. Jacobsen D.W. Hyperhomocysteinemia and Oxidative Stress // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2000. – № 20. P. 1182.
7. Kanani P.M., Sinkey C.A., Browning R.L. Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocysteinemia in humans // Circulation. – 1999.
8. Kolling J., Scherer E., da Cunha A. Homocysteine induces oxidative-nitrative stress in heart of rats: prevention by folic acid // Cardiovasc. Toxicol. 2011. Vol. 11, № 1. P. 67-73.
9. Makris M. Hyperhomocysteinemia and thrombosis // Clin. Lab. Haem. – 2000. – Vol. 22. – P. 133-143.
10. Tousoulis D., Bouras G., Antoniadis C. The activation of endothelin-1 pathway during methionine-induced homocysteinemia mediates endothelial dysfunction in hypertensive individuals // J. Hypertens. – 2010. – Vol. 28. – № 5. – P. 925-930.
11. Шмелева В.М., Рыбакова Л.П. Состояние окислительной и антиокислительной систем у больных с атеросклерозом при наличии и отсутствии гипергомоцистеинемии. // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Т. 89, № 3. – С. 281-285.
12. Sanjana Dayal and Steven R. Lentz. Murine Models of Hyperhomocysteinemia and their Vascular Phenotypes // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008 September; 28(9): 1596-1605.
13. Березовский Д.П., Мажугин В.Ю., Кураян К.М., Кураян М.Б., Крайнова Н.Н., Хабарова О.В., Варавва Т.А., Корниенко И.В. Экспериментальная модель умеренной гипергомоцистеинемии для изучения патогенеза тромботических осложнений при травме опорно-двигательного аппарата // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011, №5. – С. 21-24.
14. Моин В.М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах. // Лабораторное дело. – 1986. - №12. – с. 724-727.



15. Habig W.H., Pabst M.I., Jacoby W.B. Glutathione-S-Transferase. The first step in mercapturic acid formation. // J. Biol. Chem. – 1974. – V.249. – P.7130-7139.
16. Юсупова Л.Б. О повышении точности определения активности глутатионредуктазы эритроцитов // Лабораторное дело, 1989. - №4. – с. 19-21.
17. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups //Arch. Biochem. - 1959.- Vol. 82.- P. 70-77.
18. Кулинский В. И., Колесниченко Л. С. Система глутатиона II. Другие ферменты, тиол-дисульфидный обмен, воспаление и иммунитет, функции.// Биомедицинская химия. - 2009. - Т. 55., №4. - С.365-379.
19. Sauls D.L., Arnold E.K., Bell C.W. Pro-thrombotic and pro-oxidant effects of diet-induced hyperhomocysteinemia // Thromb. Res. – 2007. – Vol. 120. – № 1. – P. 117-126.
20. Кураев К.М., Березовский Д.П., Микашинович З. И. и [др.] Особенности окислительного стресса и морфометрические показатели сосудов микроциркуляторного русла при экспериментальной умеренной гомоцистеинемии // Валеология: науч.-практ. журнал. – 2012. – № 3. – С. 7-12.

ПОСТУПИЛА 05.06.2015

УДК 6181-076 -011 367: 612. 017. 1.

А.А. Афонин, А.Ю. Левкович, М.А. Левкович, Л.В. Кравченко

РОЛЬ ЭКСПРЕССИИ TLR₂, TLR₆ И ПОЛИМОРФИЗМА ИХ ГЕНОВ В РАЗВИТИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ И ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Ростовский НИИ акушерства и педиатрии

344012, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail: xlma@mail.ru.

Цель: выявление новых механизмов развития генерализованной герпесвирусной инфекции (ЦМВИ и инфекции, вызванной ВПГ 1,2 типа) у новорожденных детей.

Материалы и методы: изучены данные 69 новорожденных с генерализованной герпесвирусной инфекцией в раннем неонатальном периоде. I группу (n=47) составили дети с генерализованной цитомегаловирусной инфекцией. Во II группу (n=22) вошли дети с генерализованной формой инфекции, вызванной вирусом герпеса 1,2 типа. Контрольную группу составили 26 здоровых новорожденных. Определение экспрессии TLR-2(CD14+CD282+) и TLR-6(CD14+CD286) на моноцитах проводили методом лазерной проточной цитофлуорометрии (Beckman Coulter, США). Полиморфизм аллельных вариантов генов TLR изучали методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом тест-системами для молекулярно-генетического анализа, разработанными ГосНИИгенетика (Москва).

Результаты: снижение экспрессии TLR-2 и TLR-6 имеет место при генерализованной ЦМВИ только у детей с полной клинической симптоматикой. У новорожденных с тяжелой герпетической инфекцией отмечается снижение экспрессии TLR-2. Дефекты в генах TLR выявляются у 68,4 % детей при генерализованной ЦМВИ с полной клинической симптоматикой в виде полиморфизма Ser249Pro гена TLR-6 и у 26,3% детей с тяжелой герпетической инфекцией - в виде полиморфизма Arg753Gln гена TLR-2.

Заключение: приведены новые данные, подтверждают роль нарушений иммунной системы в патогенезе генерализованной герпесвирусной инфекции. Установлено, что у детей с врожденной генерализованной герпесвирусной инфекцией ведущим в формировании иммунного ответа является нарушение в системе факторов врожденного иммунитета.

Ключевые слова: внутриутробная инфекция, герпес вирусы, врожденный иммунитет.

A.A. Afonin, A.Y. Levkovich, M.A. Levkovich, L.V. Kravchenko

THE ROLE OF EXPRESSION OF TLR₂, TLR₆ AND POLYMORPHISM OF THEIR GENES IN THE DEVELOPMENT OF GENERALIZED CYTOMEGALOVIRUS AND HERPETIC INFECTIONS IN NEWBORNS

Rostov research Institute of obstetrics and Pediatrics

43 Mechnikov st., Rostov-on-don, 344012, Russia. E-mail: xlma@mail.ru.



Purpose: identification of new mechanisms of the development of generalized herpes virus infection (current cytomegalovirus infections and infections caused HSV1,2 types) in newborns.

Materials and Methods: the data reviewed 69 newborns with generalized herpes virus infection in the early neonatal period. I group (n=47) amounted to children with generalized cytomegalovirus infection. In the second group (n=22) were included children with generalized form of the infection caused by the herpes virus 1,2 type. The control group consisted of 26 healthy newborns. The definition of the expression of TLR-2(CD14+CD282+) and TLR-6(CD14+CD286) on monocytes conducted by laser flow cytofluorometry (Beckman Coulter, USA). Polymorphism of allelic variants of genes TLR studied by PCR and subsequent restriction fragments length polymorphism analysis test systems for molecular genetic analysis, Moscow.

Results: the decrease of expression of TLR-2 and TLR-6 has a place in generalized the current cytomegalovirus infections in children and adults with complete clinical symptoms. Newborns with severe herpes infection, there is a decrease in the expression of TLR-the fact in the genes TLR are identified by 68.4 % of children with generalized the current cytomegalovirus infections with full clinical symptoms in the form of polymorphism Ser249Pro gene TLR-6 and 26.3% of children with severe herpes infection in the form of polymorphism Arg753Gln gene TLR-2.

Summary: the new data confirm the role of immune system in the pathogenesis of generalized herpes infection. It is established, that in children with congenital generalized herpes virus infection leading to the formation of an immune response is a breach in the system of factors of innate immunity.

Key words: fetal infection, herpes viruses, innate immunity.

Введение

Герпесвирусная инфекция (ЦМВИ и инфекция, вызванная ВПГ 1,2 типа) является важнейшей проблемой современной педиатрии, что обусловлено тяжестью течения заболевания, склонностью к генерализации, высокой частотой поражения ЦНС, трудностью своевременной диагностики и терапии [1]. У детей, перенесших генерализованные формы герпетической инфекции, развиваются серьезные нарушения здоровья, приводящие к инвалидизации [2,3,4]. В неонатальном периоде защита от инфекции зависит, главным образом, от функционирования системы врожденного иммунитета, важным компонентом которой являются TLR-подобные рецепторы и их гуморальные составляющие [5,6]. Существующие различия сигнальных каскадов TLR проявляются в выработке различных цитокиновых комбинаций. Дефекты в системе TLR: нарушение экспрессии TLR, выработки эффекторных молекул лежит в основе реализации инфекции [7]. Уровни иммунологической реактивности закреплены генетически, а полиморфизм генов, кодирующих экспрессию TLR, может приводить к снижению его функций, к нарушению защитных реакций организма и иметь определяющее значение в возможности развития ВУИ у новорожденного [8]. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные данной проблеме, многие вопросы до настоящего времени остаются нерешенными.

Цель исследования - выявление новых механизмов развития генерализованной герпесвирусной инфекции (ЦМВИ и инфекции, вызванной ВПГ 1,2 типа) у новорожденных детей.

Материал и методы

Изучены данные 69 новорожденных с генерализованной герпесвирусной инфекцией в раннем неонатальном периоде. I группу (n=47) составили дети с генерализованной цитомегаловирусной инфекцией, которые согласно классификации Орехова К.В. (2002) были разделены на две подгруппы: подгруппу I.1. (n=29) – с типичной генерализованной формой с полной клинической симптоматикой; подгруппу I.2. (n=18) – с типичной генерализованной формой с неполной

клинической симптоматикой. Во II группу (n=22) вошли дети с генерализованной формой инфекции, вызванной вирусом герпеса 1,2 типа. Контрольную группу составили 26 здоровых новорожденных, родившихся у женщин с физиологическим течением беременности и родов. Диагноз внутриутробной герпесвирусной инфекции ставился на основании клинической картины заболевания, выявления ДНК ЦМВ и ВПГ 1,2 в крови и в моче, нарастания титров специфических IgG к ЦМВ и ВПГ 1,2 в динамике, обнаружения IgM в сыворотке крови у ребенка. Определение экспрессии TLR-2(CD14+CD282+) и TLR-6(CD14+CD286) на моноцитах периферической крови проводили методом лазерной проточной цитофлюорометрии (Beckman Coulter, США). Полиморфизм аллельных вариантов генов TLR изучали методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом тест-системами для молекулярно-генетического анализа, разработанными ГосНИИГенетика (Москва). При определении статистической обоснованности различия исследуемых групп применялся критерий Манна-Уитни для независимых групп и критерий Вилкоксона для зависимых групп при максимально допустимом уровне ошибки первого рода $p=0,05$. Для анализа различия частот в двух независимых группах применялся двусторонний критерий Фишера-Ирвина.

Результаты и их обсуждение

Клиническая картина при генерализованной ЦМВИ с полной клинической симптоматикой и инфекции, вызванной ВПГ 1,2 типа, характеризуется менингоэнцефалитом (6,9% и 4,6% соответственно), геморрагическим синдромом (44,8% и 9,1%), гепатитом (37,9%, и 13,6%), патологической убылью массы тела (41,4% и 9,1%), развитием пневмонии (51,7% и 31,8%), синдрома угнетения нервной системы (62,1% и 45,5%), судорожного синдрома (51,7% и 40,9%). Характерным для генерализованной ЦМВИ с полной клинической симптоматикой и инфекции, вызванной ВПГ 1,2 является также высокая частота гепатомегалии (51,7% и 36,4%), лихорадки (37,9% и 36,4%), лимфаденита (20,7% и 27,3%, соответственно). При генерализованной ЦМВИ с неполной клинической симптоматикой случаев менингоэнцефалита не зарегистрировано; геморрагический синдром и патологическая убыль массы тела встречались значительно



реже, чем при генерализованной ЦМВИ с полной клинической симптоматикой (в 11,1% и 5,6% соответственно).

Развитие генерализованной герпесвирусной инфекции у наблюдаемых новорожденных детей сопровождалось значительными изменениями показателей врожденного иммунитета. Так, в I.1. подгруппе выявлено достоверное снижение экспрессии TLR-2 (CD14+CD282+) на моноцитах периферической крови по сравнению с контрольной группой (45,4±8,9 % и 76,2±5,6 % соответственно, p<0,05) и по сравнению со I.2. подгруппой (45,4±8,9 % и 65,1±6,1 % соответственно, p<0,05). Установлена обратная корреляционная зависимость с уровнем вирусной нагрузки (r=0,81, p<0,05). Аналогичные изменения были характерны и для TLR-6 (CD14+CD286+): достоверно более низкие значения экспрессии TLR-6 определялись в I.1. подгруппе (44,6±5,9 %) относительно контроля (61,1±1,4 %, p<0,05) и относительно I.2 подгруппы (57,8±2,2 %, p<0,05). Обнаруженное снижение экспрессии TLR-2 и TLR-6 объясняет высокую чувствительность к ЦМВИ и может обуславливать их участие в развитии клинической картины заболевания. Во II груп-

пе также выявлено достоверное снижение экспрессии TLR – 2 (CD14+CD282+) по сравнению с контрольной группой (43,8±8,3% против 76,2±5,6%, p<0,05), что согласуется с данными Yao X.D., Rosenthal K.L., (2011) об ингибировании ВПГ TLR-2- и снижении противовирусного иммунного ответа.

Проведенные исследования частоты полиморфизмов генов TLR-2 и TLR-6 у детей с генерализованной ЦМВИ в зависимости от выраженности клинических проявлений заболевания установили, что у новорожденных с полной клинической симптоматикой в сравнении с подгруппой детей с неполной клинической симптоматикой, частота генотипа Ser/Pro была достоверно выше (68,4 % и 12,5 % соответственно, p<0,05), а генотипа Pro/Pro достоверно ниже (26,3 % и 81,3 % соответственно, p<0,05), (табл.1).

Таким образом, аллельные варианты гена TLR-6 в точках полиморфизма Ser249Pro могут являться генетическими маркерами развития генерализованной ЦМВИ с полной клинической симптоматикой, а генотип Pro/Pro является протективным в отношении тяжести течения генерализованной ЦМВИ. .

Таблица 1.

Распределение частот генотипов и аллелей гена TLR-6 среди пациентов I группы в зависимости от тяжести заболевания

			Дети с генерализованной ЦМВИ	
			I подгруппа	II подгруппа
количество обследованных			19	16
TLR6 Ser249 Pro	генотипы	Ser/ Ser	1(5,3%)	1(6,2%)
		Ser/ Pro	13(68,4%)*	2(12,5%)
		Pro/ Pro	5(26,3%)*	13(81,3%)
	аллели	Аллель Ser	15	4
		Аллель Pro	23(60,5%)	28(87,5%)

*- достоверность различий между подгруппами I.1 и I.2(p<0,05)

В группе детей с инфекцией, вызванной ВПГ 1,2 типа (II группа), нами получено достоверное различие в распределении генотипа Arg753Gln гена TLR-2 по сравнению с контрольной группой (26,3% и 3,8%, соответственно, p<0,05), (табл.2). Таким образом, аллельные варианты

гена TLR-2 в точках полиморфизма Arg753Gln могут являться генетическими маркерами риска развития тяжелой формы инфекции, вызванной ВПГ 1,2 типа у новорожденных.

Таблица 2.

Распределение частот генотипов и аллелей гена TLR-6 среди пациентов II группы

			Дети с генерализованной герпетической инфекцией	Контрольная группа
количество обследованных			19	26
TLR2 Arg753Gln	генотипы	Arg/Arg	14(73,7%)	25(96,2%)
		Arg/Gln	5(26,3%)*	1(3,8%)
		Gln/ Gln	-	-
	аллели	Аллель Arg	33	51
		Аллель Gln	5 (13%)	1 (2%)

*- достоверность различий между II и контрольной группой (p<0,05)



Заключение

Приведены новые данные, подтверждающие роль нарушений иммунной системы в патогенезе генерализован-

ной герпесвирусной инфекции. Установлено, что у детей с врожденной генерализованной герпесвирусной инфекцией ведущим в формировании иммунного ответа является нарушение в системе факторов врожденного иммунитета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ожегов А. М., Петрова И. Н., Тарасова Т. Ю. Новые возможности иммуотропной терапии врожденных инфекций у детей // Практическая медицина. – 2012. – № 5 (60). – С. 160–165.
2. Бочарова И. И., Аксенов А. Н., Башакин Н. Ф. Итоги и перспективы научных исследований по проблеме внутриутробной инфекции новорожденных // Российский вестник акушера-гинеколога. – М., 2007. – Т. 7. – № 5. – С. 60–63.
3. Буданов П. В., Стрижаков А. Н. Этиология, патогенез, диагностика и лечение внутриутробной инфекции // Вопросы гинекологии, акушерства перинатологии. – 2010. – Т. 9. – № 3. – С. 61–69.
4. Gleason Ch. A., Devaskar Sh. U. Avery's Diseases of the Newborn // Ninth Edition Chapter. – 2012. – № 36. – P. 445–467.
5. Паршина О.В., Малиновская В.В., Новикова С.В., Гусева Т.С., Дмитриева Е.В., Бочарова И.И., Гайдерова Л.А. Влияние виферонотерапии беременных с урогенитальными инфекциями на состояние врожденного иммунитета у новорожденных // Иммунология. – 2009. – № 6. – С.346–349.
6. Ковальчук Л. В., Игнатъева Г. А., Ганковская Л. В. Иммунология. Методы. Учебное пособие для мед. вузов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 245 с.
7. Козлов И. Г. Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета: новая молекулярная мишень для диагностики и терапии воспалительных заболеваний // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2011. – № 1. – С. 42–50.
8. Ганковская О.А., Ганковская Л.В., Сомова О.Ю., Зверев В.В. Toll-подобные рецепторы, распознающие лиганды вируса герпеса // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2009. – 2. – С.108–111.

ПОСТУПИЛА 08.09.2015

УДК: 39+618.2:618.36:618.29

Т.Л. Боташева, Н.В. Ермолова, Е.М. Александрова, Н.В. Палиева, А.А. Фролов, Е.И. Аствацатурьян, И.А. Денисенко

АНАТОМО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ «МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД» ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТНИЧЕСКОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ ЖЕНЩИН

*Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
ул. Мечникова 43, г. Ростов-на-Дону, ГСП-704, 344012, Россия. Тел.: 232-18-40; факс: 232-57-63.
E-mail: Secretary@rniiap.ru*

Цель: изучение анатомо-функциональных особенностей различных звеньев функциональной системы «мать-плацента-плод» в динамике физиологической беременности с учетом этнической принадлежности женщин.

Материалы и методы: проведены проспективные лонгитюдные исследования морфо-функционального состояния матерей и их плодов русской, чеченской и ингушской национальностей в динамике физиологической беременности.

Результаты: выявлены статистически значимые отличия в морфометрических параметрах, гормональном статусе материнского организма, а также темпа роста плода, определяемые этнической принадлежностью.

Заключение: полученные результаты свидетельствуют о необходимости разработки индивидуальных региональных нормативов для ультразвукового акушерского скрининга. Представительницы кавказских национальностей имеют более высокие риски для развития метаболического синдрома.

Ключевые слова: физиологическая беременность, этническая принадлежность, морфометрия, фетометрия, доплерометрия, гормональный статус.



T.L. Botasheva, N.V. Ermolova, E.M. Alexandrova, N.V. Palieva, A.A. Frolov,
E.I. Astvatsaturyan, I.A. Denisenko

ANATOMIC AND FUNCTIONAL FEATURES OF THE SYSTEM «MOTHER-PLACENTA-FETUS» IN PHYSIOLOGICAL PREGNANCY IN DEPENDENCE ON WOMEN'S ETHNICITY

Rostov-on-Don research institute of obstetrics and pediatrics

43 Mechnikova str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. Tel. 232-18-40; f. 232-57-63.

E-mail: Secretary@rniiap.ru

Purpose: to study the anatomical and functional characteristics of different functional units of the «mother-placenta-fetus» system in the dynamics of physiological pregnancy, taking into account the ethnicity of women.

Materials and Methods: a prospective longitudinal study of morphological and functional state of the mothers' organisms and their fetuses of Russian, Chechen and Ingush nationalities in the dynamics of physiological pregnancy.

Results: we revealed statistically significant differences in morphometric parameters, hormonal status of the maternal organism, as well as in the rates of growth of the fetuses, defined by ethnicity.

Summary: these results indicate the need for the development of individual regional standards for obstetric ultrasound screening. Representatives of Caucasian nationalities have higher risks for the development of the metabolic syndrome.

Keywords: physiological pregnancy, ethnicity, morphometry, fetometry, Doppler, hormonal status..

Введение

Согласно изучению эколого-физиологических проблем адаптации в России и других странах [1,2], существование региональных и территориальных отличий подтверждено многочисленными медико-биологическими исследованиями. Исследование процессов адаптации различных этнических групп к климато-географическим условиям среды проживания и особенностей адаптивности к физическим и другим видам воздействий является приоритетным медико-биологическим направлением в России [1].

По результатам сравнительного анализа различных показателей медико-биологической обстановки на территории Российской Федерации, было установлено, что в России параллельно существуют этнические группы населения, значительно различающиеся по морфо-функциональным характеристикам [3,4]. Так, например, установлено взаимовлияние анатомических особенностей скелета у людей из различных этносов и активности некоторых функциональных процессов, которыми занимается расовая соматология и этническая физиология [1,5].

Изучение индивидуальных характеристик, таких как этническая принадлежность женщины, представляет большой научный интерес как для репродуктивной физиологии, так и для акушерства и гинекологии. По данным литературы, темпы роста плода и развития организма человека, в целом, имеют значительные отличия, на которые влияет расовая и этническая принадлежность [6,7].

Данная проблема в масштабах Северо-Кавказского и Южного Федерального округа имеет большое значение, так как население, проживающее на территории Ростовской области, характеризуется довольно высоким процентом мигрантов, разнообразием этнического состава, особенностями среды проживания и условий быта. Все эти факторы оказывают значительное влияние на формирование соматотипа и состояния здоровья женщин в целом [1,8]. Для акушерства и педиатрии разработка анатомо-функциональных стандартов с учетом этнической принадлежности, особенно для диагностики состояния плода, представляет значительный интерес в связи с ограниченным их числом [6].

Несмотря на имеющиеся данные об особенностях морфогенеза эмбриона во внутриутробном периоде развития в зависимости от расовой принадлежности [7], влияние этнического фактора на эти процессы активно и углубленно изучается на территории Российской Федерации при исследовании этнических и эколого-физиологических особенностей адаптивных реакций организма [1,9]. При этом в современной литературе практически отсутствуют данные о характере морфо-функциональных процессов у беременных, проживающих в Южном федеральном и Северо-Кавказском округах в зависимости от этнического фактора.

Цель исследования - изучение анатомо-функциональных особенностей различных звеньев функциональной системы «мать-плацента-плод» в динамике физиологической беременности с учетом этнической принадлежности женщин.



Материалы и методы

Обследованы первобеременные русской, чеченской и ингушской национальностей, имеющие родителей и мужей этой же национальности и проживающие на одной территории в трех и более поколениях. Были выполнены проспективные лонгитюдные исследования морфо-функционального состояния матерей и их плодов в I, II и III триместрах физиологической беременности, проходивших плановое обследование в поликлиническом отделении ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России, а так же участвующих в программе «Акушерский мониторинг» с 2009 по 2013 гг. Были сформированы три группы: 1 группа - «русские женщины» (115 беременных); 2 группа - «чеченские женщины» (111 беременных); 3 группа - «ингушские женщины» (108 беременных). Все беременные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

В процессе обследования женщин проводили сбор анамнеза, общий осмотр, общелабораторные и антропометрические исследования. Верификация полученных данных проводилась при комплексном анализе результатов всех имевшихся у пациенток ультразвуковых, доплерометрических протоколов, анализе течения беременности и исходов родов (оценивались длина и масса тела, состояние новорожденных по шкале Апгар). Гормональный профиль (уровень кортизола, адренкортикотропного гормона, прогестерона, тестостерона, эстриола и плацентарного лактогена в крови беременных) изучали при помощи методов: твердофазного иммуноферментного анализа. Фетометрия и показатели кровотока в маточных, пуповинной и мозго-

вой артериях осуществлялись при помощи двумерного ультразвукового метода исследования на УЗ-приборе «Toshiba (Eccocoe) SSA-340» (Япония), 3,5 МГц, с цветным доплеровским картированием (регистрационное удостоверение ФС № 2005/1686). В процессе исследований соблюдались четкие условия кратности, последовательности и времени их проведения.

Для расчета необходимого числа наблюдений использовался метод «Общей теории статистики». Общий объем выборки соответствовал диапазону: получение достоверного интервала вероятности 0,95 и точности расчета статистических показателей < 0,05. Математический анализ полученных результатов проводился при помощи лицензионного пакета STATISTICA версии 6.0 и EXCEL 2003. Достоверность полученных результатов рассчитывалась при точности 0,05 и достоверной вероятности 0,95.

Результаты и их обсуждение

На первом этапе исследования изучали характер морфометрических показателей материнского организма в различных этнических группах. Были получены достоверные отличия в показателях объема грудной клетки, размеров таза (*distantia trochanterica*, *conjugata externa*), массы тела до беременности и перед родами, общей прибавки веса, индекса массы тела и индекса Пинье. Объем грудной клетки был больше у представительниц чеченской ($p=0,04821$) и ингушской ($p=0,04972$) национальностей, тогда как у русских женщин этот показатель был в среднем на 4,5% меньше (табл.1).

Таблица 1

Распределение основных морфометрических параметров в зависимости от этнической принадлежности женщины ($M \pm m$), см

Группы n=334	Объем груди	Рост	Объем запястья	Измерение таза 1	Измерение таза 2	Измерение таза 3	Измерение таза 4
I n=115	83,78±0,74 */**	165,30±0,53	15,89±0,12	25,36±0,11	27,84±0,11	30,83±0,14*/**	20,13±0,10 */**
II n=111	87,34±1,14	164,28±1,17	15,59±0,23	25,38±0,19	28,09±0,23	31,34±0,24	20,5±0,25
III n=108	87,52±1,38	164,16±1,06	15,84±0,30	25,16±0,26	28,08±0,25	31,26±0,28	20,42±0,18

Примечание: достоверность отличий ($p < 0,05$); * - между группами «русские женщины», «чеченские женщины»; ** - между группами «русские женщины», «ингушские женщины»; • - между группами «чеченские женщины», «ингушские женщины». Обозначения: I группа – русские женщины, II группа – чеченские женщины, III группа – ингушские женщины; измерение таза 1 - *distantia spinarum*, см; измерение таза 2 - *distantia cristarum*, см; измерение таза 3 - *distantia trochanterica*, см; измерение таза 4 - *conjugata externa*, см.

Условия высокогорного климата по многим параметрам являются экстремальными для человека. Они характеризуются низким атмосферным давлением, сниженным парциальным давлением кислорода, холодом, относительным однообразием пищи. Гипоксия – это один из основных экологических факторов, который способствует формированию горного типа адаптации. Увеличение размеров грудной клетки, повышение уровня основного обмена и кислородной емкости крови, которое происходит за счет увеличения количества эритроцитов и гемоглобина при относительно легком его переходе в оксигемо-

глобин, отмечаются у жителей высокогорной местности, независимо от расовой и этнической принадлежности, климатической зоны [1]. Рост и объем запястья в изучаемых группах достоверно не различались.

При анализе параметров таза обнаружено, что достоверно ($p=0,03256$) большие значения у женщин чеченской и ингушской национальностей по сравнению с русскими были в *distantia trochanterica* и *conjugata externa*. Несмотря на эти отличия, все параметры размеров таза в обследуемых группах соответствовали анатомическим нормативам [10].



Согласно данным литературы, масса тела и прибавка веса являются объективными показателями энергетических и трофических процессов, при этом, чем больше избыточная масса тела, тем выше риск смерти [7]. Было

выявлено, что наиболее оптимальные значения массы тела с поправкой на возраст и рост были в группе русских женщин (согласно нормативным таблицам [5] (табл. 2).

Таблица 2

Динамика массы тела в процессе физиологической беременности у женщин различной этнической принадлежности (M±m), кг

Группы n=334	Вес до беременности	Вес перед родами	Прибавка веса
I группа (n=115)	60,26±0,88*/**	67,01±0,94*/**	6,75±0,44*/**
II группа (n=111)	67,01±2,34	79,13±2,37•	12,13±0,67•
III группа (n=108)	64,38±1,95	75,14±2,18	10,76±0,94

Примечание: - достоверность отличий (p<0,05) * - между группами «русские женщины», «чеченские женщины»; ** - между группами «русские женщины», «ингушские женщины»; • - между группами «чеченские женщины», «ингушские женщины». Обозначения: I группа – русские женщины, II группа – чеченские женщины, III группа – ингушские женщины.

Во II и III группах вес был больше на 11,2 % и 6,8 % соответственно. Вес перед родами был максимальным у чеченских женщин: на 18 % больше чем у русских (p=0,0354), и на 5,3 % больше, чем у ингушских женщин (p=0,0364). При этом максимальная прибавка массы тела так же была у чеченских женщин (p=0,0432) и составила 18,1 % от первоначального веса, у ингушских беременных – 11,2 %, у русских – 11,2 %.

Индекс массы тела (ИМТ) - величина, позволяющая оценить степень соответствия массы человека и его роста. Согласно данным ВОЗ нормальным принято считать индекс массы тела 18,5—25. У чеченских женщин на самых ранних этапах беременности уже имелась избыточная масса тела (ИМТ 26-28). Следует подчеркнуть, что избыточная прибавка массы тела по данным литературы является фактором риска развития метаболического синдрома как во время беременности, так и в отдаленном периоде после родов (5 лет и более).

Тип конституции человека по М.В. Черноуцкому (1938) определяли с помощью расчета индекса Пинье. Согласно этому показателю до беременности у большинства женщин русской и ингушской национальностей регистрировался конституционный тип «нормостеник» (87,6% и 84,2% соответственно), в то время как у чеченских женщин преобладал тип конституции «гиперстеники» (79,5%).

Состояние гормонального статуса беременных является важным фактором в формировании адаптационной специфики системы «мать-плацента-плод» [1]. В процессе анализа уровня гормонов у женщин с учетом их этнической принадлежности были выявлены достоверно более низкие значения эстриола (p=0,0358) на всех этапах беременности преимущественно у женщин кавказских национальностей. Достоверных отличий в уровне прогестерона обнаружено не было, но у чеченских и ингушских женщин была выявлена тенденция к более низким значениям этого параметра (p=0,0582). По мере прогрессирования беременности уровень свободного кортизола в сыворотке крови увеличивался у всех беременных, при этом достоверных отличий в уровне кортизола не было обнаружено, так же как и в уровне адренокортикотропного гормона (p=0,0649). При этом необходимо отметить,

что у чеченских и ингушских женщин имелась тенденция к более высоким показателям данных гормонов, чем у русских. Уровень плацентарного лактогена во II и III триместрах достоверно был выше у женщин чеченской и ингушской национальностей (p=0,0451). Уровень тестостерона в изучаемых группах достоверно не отличался, но имел тенденцию к увеличению у кавказских женщин (p=0,8724).

Известно, что большое значение в поддержании оптимума трансплацентарного обмена и темпов роста плода играет кровоток в маточно-плацентарно-плодовом комплексе. При анализе результатов доплерометрии во II триместре физиологически протекающей беременности было обнаружено, что систоло-диастолический индекс (Vs/Vd) на средней мозговой артерии был достоверно выше у плодов женщин ингушской национальности, по сравнению с показателями плодов русских женщин (p=0,013) (табл. 3). Индекс резистентности на правой, левой маточной артериях и артерии пуповины во II и III триместрах беременности у женщин с различной этнической принадлежностью достоверно не отличался (p=0,6973). Низкие показатели пульсационного индекса в ранние и поздние сроки беременности могут быть связаны с увеличением метаболических потребностей головного мозга в эти периоды. Более высокие показатели индекса пульсации свидетельствует об относительном повышении сосудистого сопротивления в плаценте и теле плода. Достоверно более высокие показатели пульсационного индекса в средней мозговой артерии во II триместре физиологической беременности были во II и III исследуемых группах (p=0,022; p=0,004), при этом, у плодов чеченских женщин данный показатель был максимальным (1,67, p=0,022) (табл. 3).

При анализе темпов роста фетометрических параметров были построены временные ряды (хронограммы) изучаемых показателей. В хронограммах средних значений бипариетального размера плода были обнаружены достоверные отличия данного показателя у плодов русских и чеченских матерей: так в 16-17 недель наименьшие в обследуемой выборке темпы роста плода были выявлены у плодов от русских матерей по сравнению с плодами чеченских и ингушских женщин (p=0,0365).



Показатели кровотока в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса в зависимости от этнической принадлежности беременных

	Русские женщины		Чеченские женщины		Ингушские женщины	
	II триместр	III триместр	II триместр	III триместр	II триместр	III триместр
Vs/Vd a.uterina dextra	1,95	1,78	1,66	1,74	1,92	1,69
Ri	0,47	0,43	0,39	0,42	0,47	0,41
Vs/Vd a.uterina sinistra	2,18	1,76	1,85	1,98	1,87	1,75
Ri	0,51	0,44	0,43	0,45	0,46	0,41
Vs/Vd a.umbilicalis	2,81	2,45	3,04	2,36	2,80	2,41
Ri	0,64	0,60	0,67	0,57	0,64	0,54
Vs/Vd a.cerebri media	3,65* p=0,013	4,03	3,93	4,25	4,22* p=0,013	4,01
Pi	1,41**/** p=0,004	1,54	1,67* p=0,022	1,47	1,63** p=0,004	1,47

Примечание: достоверность отличий * – между группой «русские женщины» и «ингушские женщины»; ** – между «русские женщины» и «чеченские женщины».

Обозначения: Vs/Vd - систоло-диастолический индекс; Pi - пульсационный индекс; Ri - индекс резистентности.

В сроке 18-19 недель гестации бипариетальный размер достоверно не отличался во всех группах ($p=0,0678$). С 20-21 до 28-29 недель наибольшие показатели бипариетального размера были в III группе; при этом достоверные отличия параметров головки между всеми этническими группами были выявлены с 16 по 31 неделю ($p=0,0453$). Начиная с 30-31 недели гестации показатели бипариетального размера плодов в различных этнических группах достоверно не отличались; выявлено незначительное повышение данного параметра в группе ингушских женщин в 32-35 недели беременности. У русских матерей в 16-17 недель показатели БПР имели минимальные значения, тогда как к концу беременности анализируемый показатель был максимальным по сравнению с другими этническими группами. Темпы роста окружности головки плода имели аналогичную направленность темпам роста бипариетального размера. Практически на всех этапах беременности отмечались достоверные отличия параметров в различных этнических группах ($p<0,05$).

Анализ хронограмм показателей окружности живота плода позволил выявить достоверные их отличия с 16 по 29 и с 32 по 37 неделю гестации ($p=0,0452$). При этом кривые темпов роста плодов русских матерей имели четко выраженный периодический характер, со средним периодом 4 недели, тогда как во II и III группах вплоть до 28 недели беременности эта периодика отсутствовала, а с 28 недели - уже отмечалась во всех этнических группах. Примечательно, что с 28 по 31 неделю беременности увеличению темпов роста живота у плодов чеченских и ингушских женщин соответствовал временной спад этого показателя у плодов русских женщин. С 31 недели беременности и до родов регистрировалась синфазность темпов роста живота плода. Кривая темпов роста бедра плода у ингушских женщин не имеет периодичности изменений в отличие от альтернативных этнических групп.

Показатели фетометрии костей голени у плодов русских женщин достоверно отличались во всех этнических группах в сроках 16-21 и 28-37 недель беременности

($p=0,0384$). При этом с 26 недели и до конца беременности плоды русских женщин имели максимальные значения данного показателя, у плодов чеченских женщин этот показатель был ниже с 33 по 38 недели гестации. В конце беременности темпы роста голени были практически одинаковыми во всех этнических группах.

При анализе динамики роста плечевой кости плода было выявлено, что начиная с 18 недели беременности и до конца гестации данный показатель был достоверно выше у плодов русских женщин ($p=0,0465$); при этом максимальные темпы роста исследуемого показателя отмечались с 27 по 31 недели беременности. Только у плодов русских женщин регистрировалась выраженная периодика темпов роста плеча (как и в случае бипариетального размера). На более ранних этапах беременности (16 нед.) у плодов чеченских женщин регистрировались самые высокие показатели длины плечевой кости.

Анализ хронограмм темпов роста костей предплечья свидетельствовал об их снижении у плодов русских женщин в 16-17 недель беременности. В 17-19 недель отмечался значительный прирост длины костей предплечья, и, уже с 28 недели беременности до родов темпы роста костей предплечья у плодов русских женщин были максимальными по сравнению с плодами чеченских и ингушских женщин. При сравнении II и III групп показатель длины предплечья с 18 недели беременности был достоверно ниже у плодов ингушских женщин ($p=0,0369$).

Выводы

Этническая принадлежность женщин статистически значимо влияет на показатели массы тела и прибавки веса за беременность, которые у 97,3% русских женщин находятся в зоне оптимальных значений, а у чеченских и ингушских женщин на более высоком уровне, что является фактором риска ожирения в отдаленные сроки после родов. У представительниц чеченской национальности чаще выявляется фактором риска развития метаболиче-



ского синдрома. Для представительниц кавказских национальностей характерными являются большие размеры объема грудной клетки и таза, а так же гиперстенический тип конституции. Темпы роста плода завязят от этнической принадлежности матери: размеры головки плода преобладают (до 33 недель) у плодов женщин чеченской национальности, бедра и плеча (до 31 недели) у русских женщин, а наименьшие значения длины бедра и костей голени имеют место у женщин ингушской национальности. При этом темпы роста показателей фетометрии у плодов русских женщин носят четко выраженный периодический характер с интервалом в 4 недели. Этниче-

ская принадлежность беременных женщин определяет большую интенсивность мозгового кровотока у плодов русских матерей по сравнению с плодами женщин кавказских национальностей. Установлены статистически значимые отличия в гормональном статусе беременных в зависимости от их этнической принадлежности: у беременных русской национальности на различных этапах физиологической беременности преобладали более высокие показатели эстриола и прогестерона, тогда как у ингушек и чеченок имел место более высокий уровень плацентарного лактогена, кортизола, адренкортикотропного гормона и тестостерона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А. Этнические проблемы адаптационной физиологии Н.А. Агаджанян. – М.: РУДН, 2007. – 57 с.
2. Радыш И.В. Хронофизиологические аспекты адаптации женщин из различных климатогеографических регионов / И.В. Радыш, А.М. Ходорович, С.И. Краюшкин, Ю.П. Старшинов // Вестник Волгоградского Государственного Университета. Серия 7: Философия. Социология и Социальные Технологии. – 2003. - № 3. - С. 182-190.
3. Алексеев В.П. Происхождение хакасского народа в свете данных антропологии / В. П. Алексеев // Материалы и исследования по археологии, этнографии и истории Красноярского края. – Красноярск. – 1963. - С. 135-164.
4. Бердышев Г.Д. Эколого-генетические факторы старения и долголетия / Г.Д. Бердышев. – М.: Оникс, 2013. – 205с.
5. Кречмер Э. Строение тела и характер. Современные проблемы естествознания / Э. Кречмер. - 1930. – 168 с.
6. Медведев М.В. Основы доплерографии в акушерстве. Практическое пособие для врачей / М. В. Медведев - М., 2007. - 72с.
7. Nicolaidis K.H. Crown rump length in chromosomally abnormal fetuses / K.H. Nicolaidis, N.J. Sebire, J.M. Snijders // (Ed) The 11 -14-week scan-The diagnosis of fetal abnormalities. New York: Parthenon Publishing, 1996. - P. 31-33.
8. Гичев Ю.П. Экологическая обусловленность основных заболеваний и сокращения продолжительности жизни / Ю.П. Гичев // Новосибирск: СО РАМН, 2000. – 90 с.
9. Вильмс Е.А. Микроэлементозы у детского населения мегаполиса: эпидемиологическая характеристика и возможности профилактики / Е.А. Вильмс, Д.В. Турчанинов, М.С. Турчанинова // Педиатрия. - 2011. - Т. 90, № 1. - С. 96-101.
10. Айламазян Э.К. Акушерство: Национальное руководство. Краткое издание / Э.К. Айламазян, В.Н. Серов, В.Е. Радзинский, Г.Н. Савельева // – М: ГЭОТАР Медиа, 2012. - 608с.

ПОСТУПИЛА 14.09.2014

УДК: 616.142-008.6-036.11+616.61]-06-073.755.4

Н.Т. Ватугин^{1,2}, М.И. Зинкович¹

ЧАСТОТА НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ ПОСЛЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Кафедра внутренней медицины № 1,

²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМНУ
Отделение неотложной кардиологии и тромбозиса
Украина, 83003, г. Донецк, пр. Ильича, 16. E-mail: maya.zinkovich@gmail.com

Цель: оценить частоту и степень тяжести нарушения фильтрационной функции почек у пациентов с острым коронарным синдромом после проведения вмешательств с внутрисосудистым введением рентгеноконтрастных средств (РКС).



Материал и методы: у 71 пациента, подвергнутого чрезкожным коронарным вмешательствам (ЧКВ), двукратно, до введения РКС и через 3 суток после, определяли уровень креатинина в сыворотке крови.

Результаты: в 56,9% случаев регистрировали угнетение фильтрационной функции почек, причем в 37,3% диагностирована контраст-индуцированная нефропатия (КИН) – уровень сывороточного креатинина увеличивался на 25% и более.

Заключение: поскольку на момент поступления больного в стационар врач все еще не располагает достаточно надежными критериями оценки риска развития КИН, в комплексное лечение пациентов, получающих РКС, необходимо включать средства для улучшения почечной функции вне зависимости от тяжести их общего состояния и наличия сопутствующих хронических болезней.

Ключевые слова: коронарный синдром, контраст-индуцированная нефропатия.

N.T. Vatutin^{1,2}, M.I. Zinkovych¹

THE RATE OF RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AFTER USING X-RAY CONTRAST AGENTS

¹Donetsk national medical university n.a. M. Gorkyi,
Department of Internal Medicine № 1

²Institute of the urgent and reconstructive surgery named after V. Gusak
Emergency department of cardiology and thrombolysis.

Purpose: to evaluate the rate and severity of filtration renal dysfunction in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention (PCI) with X-ray contrast.

Materials and Methods: serum creatinine levels were collected from 71 patients twice, before the introduction of the contrast agent and 3 days.

Results: in 56.9% of cases was recorded worsening renal function, and in 37.3% diagnosed the incidence of contrast-induced nephropathy (CIN), defined as a rise in serum creatinine level by 25% or more.

Summary: because at the time of admission to the hospital, a physician still does not have enough reliable criteria for evaluating the risk of CIN, a preventive measures for improving renal function have to be included in the complex treatment of patients who are receiving the radiocontrast agent. Regardless of the severity of patients' condition and the presence of concomitant chronic diseases.

Key words: coronary syndrome, contrast-induced nephropathy

Широкое внедрение в диагностическую и лечебную практику современных высокотехнологических методов, предполагающих внутрисосудистое введение рентгеноконтрастных средств (РКС), инициировало и ряд новых проблем, окончательного решения которых медицинская общественность все еще не имеет [1-4]. Одной из них является угроза развития острых нарушений почечной функции, ассоциированных, как многими считается [2], с однократной нагрузкой организма больного достаточно большими дозами (более 100 мл) рентгеноконтрастных препаратов. Эти осложнения получили уже устоявшуюся в научно-медицинской литературе дефиницию – контраст-индуцированные нефропатии (КИН) [3].

Основанием для постановки диагноза КИН считают подъем в течение 48-72 ч после введения РКС концентрации креатинина в сыворотке крови больного более чем на 0,5 мг/дл (0,044 ммоль/л) или на 25% по сравнению с исходными значениями [1].

Несмотря на относительно малую частоту регистрации КИН, по данным разных авторов – от 0,5 до 27% [1, 3, 4], - практическая значимость этой проблемы усиливается с каждым днем. Основной причиной этого является расширение использования рентген- и томографических исследований, чрескожных вмешательств на различных сосудах, процедур стентирования полых органов и прочих лечебно-диагностических технологий, включающих применение РКС [5]. Актуальность проблемы усиливается тем, что КИН не только влечёт нарушение функции почек, но и может существенно отягощать течение основного заболевания [3, 4, 6].

Целью исследования - оценка частоты и степени тяжести нарушения фильтрационной функции почек у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) после проведения диагностических вмешательств с внутрисосудистым введением РКС.



Материалы и методы

В период с февраля 2013 г. по июнь 2014 г. был обследован 71 пациент, urgently поступивший в клинику с признаками ОКС. Всем больным проведено чрезкожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с использованием йодсодержащего РКС на основе йопромида в суммарных дозах от 100 до 600 мл на одного пациента. Продолжительность ЧКВ колебалась от 10 до 105 мин (среднее значение по всему контингенту обследованных пациентов – 50,1+24,2 мин).

До введения РКС и через 3 суток после у пациентов определяли уровень креатинина в сыворотке крови с использованием коммерческих наборов («Erba Lachema», Чехия). Из исследования исключали больных, у которых при поступлении в стационар уровень сывороточного креатинина превышал 115 мкмоль/л. КИН диагностировали при увеличении концентрации сывороточного креатинина на $\geq 25\%$ от исходного уровня.

У пациентов исходно оценивали демографические данные (возраст, пол), наличие сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая болезнь почек), фракцию выброса левого желудочка по данным эхокардиографии. По результа-

там обследования проведен анализ тяжести нарушения функции почек и возможных факторов риска.

Обработка полученных результатов проведена стандартными методами описательной статистики. Цифровой материал представлен в виде значений средних арифметических (M) и их стандартных отклонений (δ). Различия сравниваемых показателей считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Исследование профинансировано из бюджета Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького и проведено в соответствии с международными стандартами GCP - протокол исследования одобрен этическим комитетом университета (№ 2 от 17.02.2014). Конфликт интересов у авторов отсутствует.

Результаты и их обсуждение

Всего в анализ включен 51 пациент (38 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 36 до 83 лет (средний возраст – 60,1+10,6 лет).

Полученные результаты показали, что за первые 3 суток после ЧКВ, в среднем, у всех пациентов уровень сывороточного креатинина увеличился в 1,28+0,53 раза. Гистограмма распределения пациентов по соотношению уровней креатинина представлена на рис. 1.

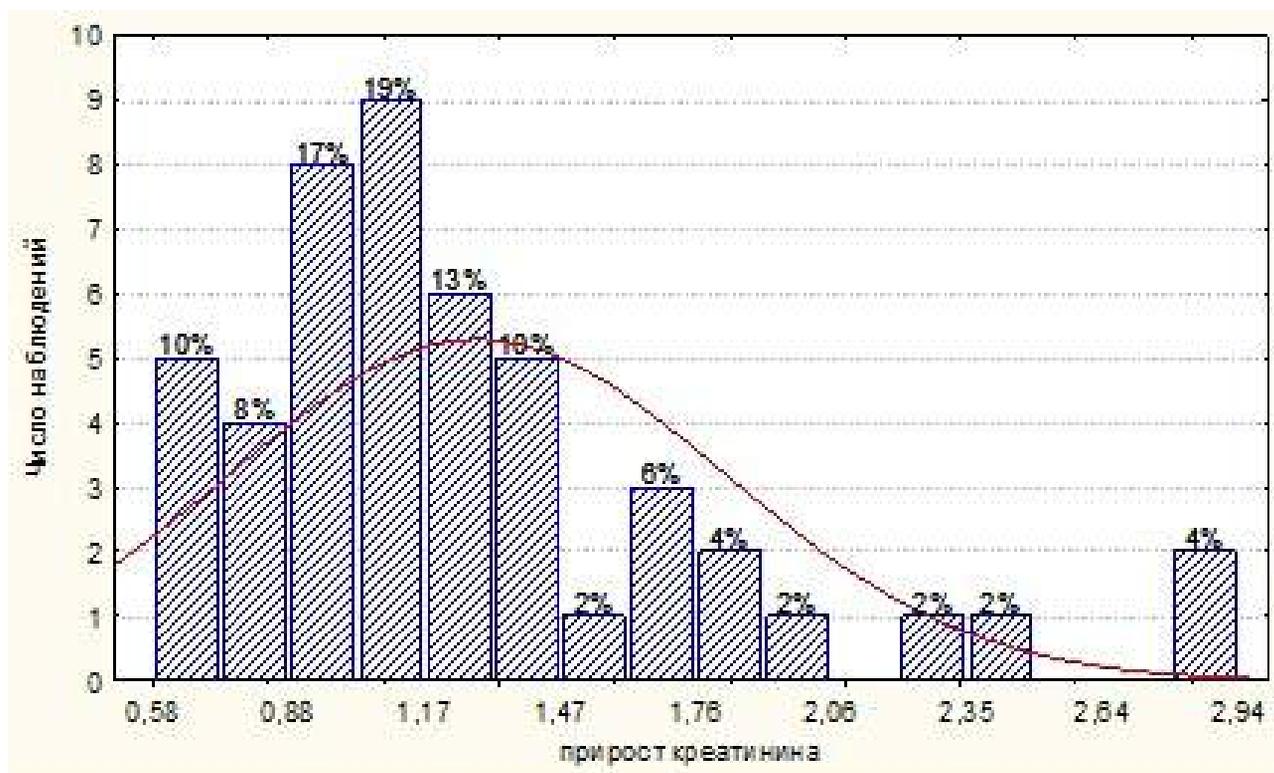


Рисунок 1. Распределение обследованного контингента пациентов по соотношению уровней креатинина на 3 суток и на момент госпитализации.

В зависимости от прироста уровня сывороточного креатинина пациенты были разделены на 2 группы: 1-я (n=32) - прирост менее 25% и 2-я (n=19) - более 25%

(КИН). Клиническая характеристика пациентов сравниваемых групп представлена в табл. 1.



Клиническая характеристика пациентов сравниваемых групп

Параметр	1-я группа n=32	2-я группа n=19	Различия между группами
Возраст, лет (M+δ)	58,9+12,9	60,7+7,6	p = 0,292
Мужчины, n (%)	22 (68,7)	16 (84,2)	p = 0,110
Артериальная гипертензия, n (%)	23 (71,9)	19 (100)	p = 0,030
Сахарный диабет, n (%)	3 (9,4)	5 (26,3)	p = 0,054
Хроническое заболевание почек, n (%)	0 (0)	4 (21)	p = 0,004
Объем введенного РКС, мл (M+δ)	291+112	295+78	p = 0,446
Продолжительность процедуры ЧКВ, мин (M+δ)	51,8+26,6	47,6+21,9	p = 0,282
Фракция выброса левого желудочка ≤45%, n (%)	6 (18,8)	9 (47,4)	p = 0,064

Примечания: РКС - рентгеноконтрастное средство, ЧКВ – чрезкожное коронарное вмешательство.

У 62,7% (95% доверительный интервал (ДИ): 48,8%-75,7%) обследованных пациентов (1-я группа) в течение 3 суток после проведения ЧКВ прирост уровня сывороточного креатинина не превышал 25% от исходных значений, а у трети из них (11 пациентов) даже отмечалось его снижение. Причём у 5 пациентов это снижение составило более 25% - все с первичным острым инфарктом миокарда, не имевшие клинических признаков заболеваний почек, сахарного диабета, других хронических болезней, в возрасте от 43 до 61 года, с сопоставимой с остальными пациентами этой группы средней продолжительностью проведения процедуры ЧКВ (55,0+30,6 мин и 51,1+26,4 мин, соответственно, $p > 0,05$).

У 10 пациентов 1-й группы (19,6% от всего анализируемого контингента больных, 95% ДИ: 9,8%-31,8%) регистрировали повышение содержания сывороточного креатинина на 7,1% – 24,4% по сравнению с исходными значениями, а у 4

из них значения граничили с критическим для диагностики КИН уровнем (на 17% - 24,4%). Несмотря на то что, согласно данным [7], пациентам не был выставлен диагноз КИН, они все же имели существенные нарушения фильтрационной функции почек, что, по-видимому, нельзя оставлять без внимания. Более того, представляется вполне оправданным включение в их комплексную терапию дополнительных мероприятий по сохранению и улучшению работы почек, что требует дальнейшего изучения.

КИН была диагностирована у 37,3% больных (95% ДИ: 24,3%-51,2%), средний возраст которых статистически значимо не отличался от пациентов 1-й группы ($p = 0,292$).

Вполне ожидаемо во 2-ю группу вошли и все четверо пациентов, у которых в анамнезе были указания на хроническое заболевание почек. Прирост сывороточного креатинина у этих больных составил от 89% до 194%.

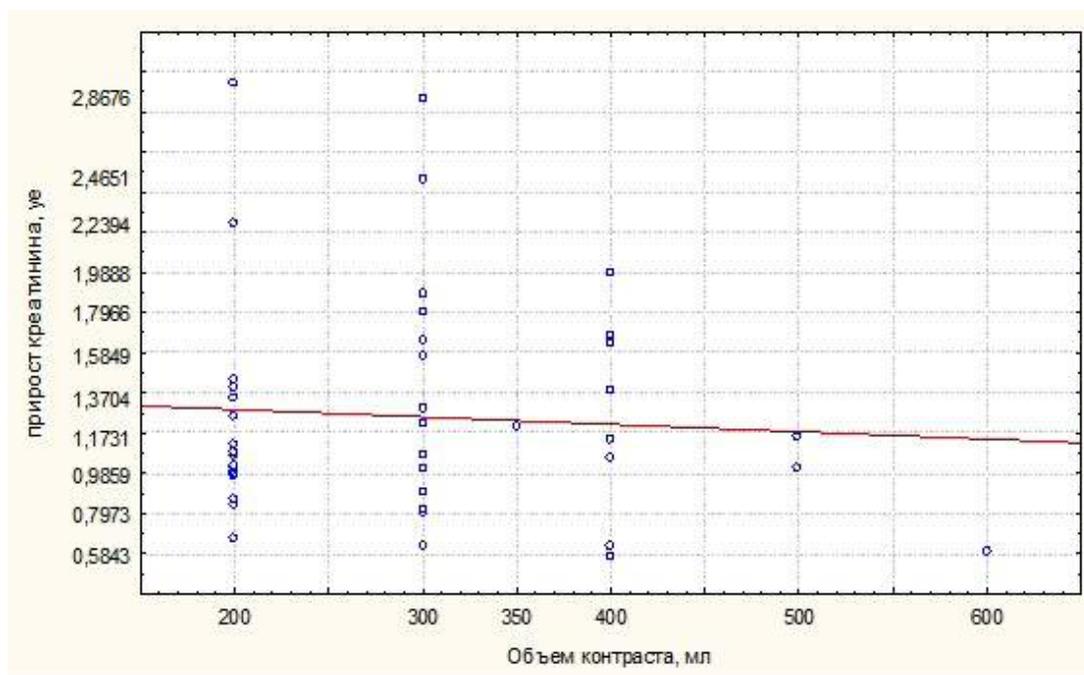


Рисунок 2. Распределение пациентов с разным приростом сывороточного креатинина в зависимости от дозы введенного им йодсодержащего рентгеноконтрастного препарата.



Анализ подтвердил, что наличие в анамнезе хронического заболевания почек является статистически значимым фактором риска развития КИН (отношение шансов (ОШ) – 3,22, 95% ДИ: 3,2-5,7, $p=0,033$). Зарегистрированное значительное торможение фильтрационной функции почек обусловлено, вероятно, не только влиянием РКС, но и предшествующими структурно-функциональными нарушениями их паренхимы [1, 4].

Проведенный анализ данных показал, что фактором риска развития КИН может быть и артериальная гипертензия (ОШ – 1,39, 95% ДИ: 1,1-1,76, $p=0,012$), это вполне согласуется с результатами других исследований [5].

Следует отметить, что у 8 пациентов 2-й группы прирост уровня сывороточного креатинина не превышал 50% по сравнению с исходным значением. У остальных же угнетение фильтрационной функции почек было более выраженным. В 4 случаях (7,8% от всего контингента обследованных больных 95% ДИ: 2%-17%) за 3 суток после ЧКВ уровень креатинина в сыворотке крови повысился в 2 и более раз.

Учитывая многочисленные указания в литературе на прямую связь между объемом введенного рентгеноконтрастного препарата и риском развития КИН, следует подчеркнуть, что в данном исследовании средний объем использованного контраста у обследованных 2-й группы не отличался от такового у пациентов, прирост сывороточного креатинина у которых снизился, не изменился или не превысил 25% от уровня при поступлении в стационар (табл. 1).

Распределение обследованных пациентов по степени изменения уровня сывороточного креатинина в зависимости от дозы РКС (рис. 2) свидетельствует об отсутствии таковой связи. Более того, диаграмма наглядно демонстрирует, что наибольший прирост креатинина в течение 3 суток после выполнения ЧКВ приходится на клинические случаи, когда вводили умеренные дозы йодсодержащего контраста (200-300 мл).

Полученные результаты подтверждают справедливость мнения о том, что не существует прямой, а тем более линейной связи между дозой введенного контраста и степенью снижения фильтрационной функции почек [4]. Вероятно, в патогенезе развития КИН более важное значение принадлежит индивидуальным особенностям организма больного, чувствительности его различных систем, в первую очередь, почек, к повреждающему влиянию йодсодержащих РКС.

Зарегистрированная в данном исследовании относительно высокая частота развития КИН (37,3%) более высока, чем приводится другими авторами, в том числе, и по данным мета-анализов [1, 3, 5]. Это можно объяснить клиническими особенностями обследованного контингента – пациентов, имеющих четкие показания к экстренной реваскуляризации миокарда. Для этой категории больных характерно наличие «почечных факторов риска» – хронического заболевания почек или микроальбуминурии (в 91,1%) [8]. Более того, детальное обследование позволяет практически у всех пациентов с различными хроническими заболеваниями сердца зарегистрировать клинические и лабораторные проявления нарушений функции почек [9]. Все эти пациенты будут иметь повышенный риск нарушения фильтрационной способности почек в ответ на введение РКС.

Выводы

У пациентов с ОКС в течение 3 суток после проведения ЧКВ с использованием йодсодержащих РКС в 56,9% случаев регистрировали угнетение фильтрационной функции почек различной степени выраженности – прирост сывороточного креатинина составил от 7,1% до 194%.

В соответствии с общепринятыми критериями, КИН диагностировали у 37,3% пациентов (95% ДИ: 24,3%-51,2%). У 13,7% больных уровень креатинина в сыворотке крови повысился в 2 и более раз. Такие случаи, несомненно, могут потребовать не только повышенного внимания со стороны клиницистов, но и дополнительного использования методов интенсивной терапии.

Пациенты, у которых прирост креатинина после ЧКВ был в пределах от 7,1% до 24,4%, вероятно, также нуждаются в нефропротекции. Поскольку врач на момент поступления больного в стационар все еще не располагает достаточно надежными критериями оценки риска развития КИН, возможно, в комплексное лечение пациентов, получающих РКС, необходимо включать средства для улучшения почечной функции вне зависимости от тяжести их общего состояния и наличия сопутствующих хронических болезней. Этот вопрос требует дальнейшего тщательного изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Caruso M. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention in simple lesions: risk factors and incidence are affected by the definition utilized / M. Caruso, F. Balasus, E. Incalcaterra, A. Ruggier, S. Evola, K. Fattouch, U.M. Bracale, E. Amodio, G. Novo, G. Andolina, S. Novo // Intern. Med.- 2011.- V. 50, № 9.- p. 983-989.
2. McCullough P.A. Contrast-induced acute kidney injury / P.A. McCullough // J. Am. Coll. Cardiol.- 2008.- V. 51, № 15.- p. 1419-1428.
3. Sterenborg T.B. Remote ischemic preconditioning to reduce contrast-induced nephropathy: study protocol for a randomized controlled trial / T.B. Sterenborg, T.P. Menting, R. Donders, K.E. Wever, M.S. Lemson, D.J. Vliet, J.F. Wetzels, L.J. Schultze, M.C. Warle // Trials.- 2014.- V. 15.- p. 119.
4. Волгина Г.В. Контраст-индуцированная нефропатия: патогенез, факторы риска, стратегия профилактики (Часть I) / Г.В. Волгина // Нефрология и диализ.- 2006.- V. 8, № 1.- с. 69-77.
5. Mehran R. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk / R. Mehran, E. Nikolsky // Kidney Int. Suppl.- 2006.- № 100.- p. S11-S15.
6. Ватутин Н.Т. Реперфузионное повреждение миокарда / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, Е.В. Ещенко, И.Н. Кравченко // Кардиохирургия та інтервенційна кардіологія.- 2013.- № 1.- с. 15-22.
7. Fassett R.G. Biomarkers in chronic kidney disease: a review / R.G. Fassett, S.K. Venuthurupalli, G.C. Gobe, J.S. Coombes, M.A. Cooper, W.E. Hoy // Kidney Int.- 2011.- V. 80, № 8.- p. 806-821.
8. Левицкая Е.С. Оценка влияния почечных факторов риска и параметров коронарной атеросклеротической бляшки на вероятность развития рецидива стенокардии у больных, подвергшихся реваскуляризации миокарда / Е.С. Левицкая, М.М. Батюшин, В.П. Терентьев, А.А. Дюжиков, А.В. Хрипун // Клиническая нефрология.- 2012.- № 3.- с. 30-33.
9. Батюшин М.М., Врублевская Н.С. Клинические проявления поражения почек при хронической сердечной недостаточности / М.М. Батюшин, Н.С. Врублевская // Нефрология.- 2010.- Т. 14, № 4.- с. 27-30.



УДК 616.381-002

**А.П. Власов, В.А. Шибитов, П.А. Власов, В.В. Васильев,
С.П. Тимошкин, П.В. Кудрявцев, А.В. Болотских, А.В. Мелешкин**

ЭНТЕРОПРОТЕКТОРНАЯ ТЕРАПИЯ В КУПИРОВАНИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЭНДОТОКСИКОЗА

*Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева,
Кафедра факультетской хирургии
Россия, 430005, г. Саранск, ул. Большевистская, 68. E-mail: vap.61@yandex.ru.*

Цель: установить эффективность энтеропротекторной терапии в коррекции синдрома эндогенной интоксикации при остром перитоните.

Материалы и методы: в основу работы положены экспериментальные исследования на собаках (n=32) и клинические наблюдения (n=46). Моделировали острый гнойно-фибринозный перитонит. После операции в динамике оценивали ряд биофизических и биохимических показателей тканевых структур кишечника, маркеры эндогенной интоксикации на органном и организменном уровнях.

Результаты: в развитии синдрома эндогенной интоксикации при остром перитоните важная роль принадлежит энтеральной недостаточности вследствие мембранодестабилизирующих явлений из-за чрезмерной интенсивности перекисного окисления липидов, повышенной фосфолипазной активности и гипоксии. Ремаксол, обладающий антиоксидантной и антигипоксантами активностью (по результатам наших исследований и фосфолипаздепрессивным действием), оказался эффективным в коррекции энтеральной недостаточности и, как следствие, в купировании эндогенной интоксикации. Клинико-лабораторными исследованиями подтверждена эффективность ремаксолола в купировании эндогенной интоксикации у больных острым перитонитом.

Выводы: в развитии синдрома энтеральной недостаточности при остром перитоните ключевую роль играют мембранодестабилизирующие явления вследствие высокой интенсивности перекисного окисления липидов, повышенной фосфолипазной активности и гипоксии. Применение ремаксолола в раннем послеоперационном периоде патогенетически обосновано и клинически целесообразно в коррекции эндогенной интоксикации при остром перитоните. Препарат, обладая антиоксидантным, антигипоксантами, фосфолипаздепрессивным действием, приводит к стабилизации фосфолипидного бислоя мембран клеток кишечника, уменьшает негативные проявления энтеральной недостаточности.

Ключевые слова: энтеральная недостаточность, эндотоксикоз, перитонит, липиды, ремаксол.

**A.P. Vlasov, V.A. Shibitov, P. A. Vlasov, V. V. Vasilyev, S.P. Timoshkin, P. V. Kudryavtsev,
V.A. Bolotskyh, A.V. Meleshkin**

SURGICAL ENDOINTOXICATION UNDER ENTERAL PROTEKTION THERAPY

*Mordovian state university of N. P. Ogarev,
Department of faculty surgery
68 Bolshevistskaya St., Saransk, 430005, Russia. E-mail: vap.61@yandex.ru*

Purpose: to establish efficiency of enteral protection therapy in correction of a syndrome of endogenic intoxication at acute peritonitis.

Materials and methods: pilot studies on dogs (n=32) and clinical observations (n=46) are the basis for work. The acute purulent fibrinous peritonitis was modelled. After operation in dynamics series of biophysical and biochemical indicators of intestine structures, markers of endogenic intoxication were studied at the organ and organism levels.

Results: it is established that in development of endogenic intoxication syndrome at acute peritonitis the important role belongs to an enteral failure owing to membrane destruction phenomena because there were excessive intensity of lipids peroxidation, increased phospholipase activity and a hypoxia. The Remaksolum was effective in correction of an enteral failure and, as a result, in cupping of endogenic intoxication. Clinical and laboratory researches confirmed Remaksolum efficiency in cupping of endogenic intoxication at patients with acute peritonitis.

Summary: in the development of enteral insufficiency syndrome in acute peritonitis play a key role membranodestabilizing phenomenon due to the high intensity of lipid peroxidation, increased phospholipase activity and hypoxia. Application remaxol in the early postoperative period pathogenetically substantiated and clinically advisable to correct the endogenous intoxication in acute peritonitis. The drug, possessing antioxidant, antihypoxic, fosfolipazdepressiv action leads to stabilization of the phospholipid bilayer of cell membranes ki shechnika reduces the negative aspects of enteric disease.

Keywords: enteral failure, endogenic intoxication, peritonitis, lipids, Remaksolum.



Введение

Перитонит стабильно занимает ведущее место в структуре хирургической летальности, являясь одним из наиболее тяжелых осложнений заболеваний и повреждений органов брюшной полости. Перитонит имеет клиническую картину самостоятельного заболевания и представляет собой комплекс грубых нарушений со стороны всех органов и систем организма [1, 2, 3]. Основной причиной смерти больных перитонитом является эндотоксикоз [4, 5, 6]. Известно, что в генезе эндогенной интоксикации одну из ведущих ролей отводят кишечнику, морфофункциональное состояние которого изменяется при перитоните, что приводит к развитию энтеральной недостаточности [7, 8]. Развитие энтерального синдрома во многом определено интенсивностью свободно-радикальных реакций перекисного окисления липидов, фосфолипазной активностью, гипоксией в тканях кишечника [8, 9]. Поэтому вполне оправданными являются попытки применения антиоксидантов и антигипоксантов в комплексе лечебных мероприятий перитонита [8, 10]. Между тем, до сих пор нет исчерпывающих сведений по действию этих препаратов на различные уровни организации организма при остром перитоните, в том числе на органы желудочно-кишечного тракта как на одни из значимых в генезе эндотоксемии.

Цель исследования - экспериментально-клиническими исследованиями установить эффективность энтеропротекторной терапии в коррекции синдрома эндогенной интоксикации при остром перитоните.

Материалы и методы

В основу работы положены экспериментальные исследования и клинические наблюдения.

Экспериментальный раздел

Проведены опыты на 32 взрослых беспородных половозрелых собаках, которым под тиопентал-натриевым наркозом (0,04 г/кг массы) моделировали перитонит путем введения в брюшную полость 20% каловой взвеси из расчета 0,5 мл/кг массы животного. Через сутки выполняли лапаротомию, санацию брюшной полости. В контрольные сроки (1, 3 и 5 суток) животным выполняли релапаротомию, биопсию кишечника, забор крови общего (из краниальной полой вены) и локального (из брыжеечных вен) кровотока. Животные были распределены на 2 группы. В 1 (контрольная, n=16) в послеоперационном периоде животным проводилась антибактериальная (внутримышечные инъекции 2 раза в сутки раствора гентамицина из расчета 0,8 мг/кг массы тела) и инфузионная (внутривенные введения 5% раствора глюкозы и 0,89% раствора хлорида натрия из расчета 50 мл/кг массы животного) терапия. Во 2 (опытная, n=16) к вышеописанному лечению подключали внутривенное введение ремаксол с первых суток после операции в объеме 15 мл/кг. Показатели, принятые за норму, исследованы у 7 здоровых животных.

Определяли окислительно-восстановительный потенциал кишечника на универсальном иономере ЭВ-74. Определение коэффициента диффузии кислорода в тканях проводили на основе учета темпа падения диффузного тока восстановления по уравнению И.М. Эпштейна. Выраженность эндогенной интоксикации оценивали по физико-химическим свойствам альбумина – эффектив-

ной и общей концентрации альбумина в сыворотке крови флуоресцентным методом на специализированном анализаторе АКЛ-01 «Зонд» и содержанию в плазме молекул средней массы, определяемых спектрофотометрическим методом. Исследовали вено-венозный градиент методом Лендиса по капиллярной фильтрации и потере белка. Липиды из биоптатов кишечника экстрагировали, фракционировали и подвергали денситометрической оценке. Активность фосфолипазы А2 оценивали по каталитической деятельности потенциометрическим методом. Интенсивность свободно-радикальных реакций определяли по диеновым и триеновым конъюгатам, ТБК-активным продуктам (малоновому диальдегиду), антиоксидантный потенциал – по активности супероксиддисмутазы, выраженность гипоксии – по уровню молочной (лактат) и пировиноградной (пируват) кислот, коэффициенту гипоксии. Проводили микроскопические исследования при окраске препаратов гематоксилин-эозином. Исследования проведены в соответствии с этическими требованиями к работе с экспериментальными животными («Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1987 г.) Федеральный закон «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 г., «Об утверждении правил лабораторной практики» (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 г. № 267) и одобрены локальным этическим комитетом.

Клинико-лабораторные исследования проведены у 46 больных острым перитонитом аппендикулярного происхождения, разделенных на группы: в 1 (группа сравнения, n=22) пациентам в послеоперационном периоде проводили стандартизированную терапию, во 2 (основная группа, n=24) больным в послеоперационном периоде проводилась комплексная терапия, включающая ремаксол (ежедневные внутривенные инфузии 400,0 мл). При сравнении больных в группах по возрасту, полу, давности заболевания, общего состояния, наличию сопутствующих заболеваний, лабораторным показателям при госпитализации в хирургическую клинику достоверных отличий не обнаружено. Всем больным проведена экстренная операция, при которой диагностированы деструктивные формы острого аппендицита, сопровождающиеся острым воспалением брюшины. Выполнялась аппендэктомия, санация и дренирование брюшной полости. Исследования велись на основе информированного согласия больного в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ (правила GCP – Good Clinical Practice) предъявляемым к медицинским исследованиям с участием человека (Женева, 1993).

Больным обеих групп до операции и во время раннего послеоперационного периода (1, 2, 4 и 6-е сутки) производили забор венозной крови, наряду с рутинными показателями оценивали ряд биохимических показателей, характеризующих эндотоксикоз, перекисное окисление липидов, фосфолипазную активность, гипоксию.

Полученные цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента и χ^2 , корреляционную зависимость – критерия г.

Результаты и их обсуждение

Через сутки после моделирования у животных развивался разлитой серозно-гноенный перитонит. В кишеч-



нике возникали выраженные морфофункциональные изменения, которые сохранялись в течение всего периода наблюдения. В стенке тонкой кишки регистрировались дисциркуляторные явления в виде отека, венозного полнокровия, очаговых и диффузных кровоизлияний, инфильтрации полиморфно-ядерными лейкоцитами. У животных возникала выраженная эндогенная интоксикация, которая достигала пика через сутки после операции. Об этом свидетельствовали резкое (более чем в 2,7 раза) увеличение индекса токсичности плазмы, повы-

шение содержания молекул средней массы более чем на 50 % ($p < 0,001$), снижение эффективной концентрации и резерва связывания альбумина, отражающие степень заполненности активных центров этих молекул гидрофобными метаболитами. Интересно отметить, что содержание токсических продуктов в крови, оттекающей от кишечника, было достоверно выше, чем в общем кровотоке (табл. 1). Этот факт являлся ярким подтверждением развития энтеральной недостаточности при остром перитоните.

Таблица 1.

Показатели эндогенной интоксикации при экспериментальном перитоните ($M \pm m$)

Показатель	Кровоток	Норма	Перитонит	Этапы послеоперационного наблюдения (сутки)		
				1	3	5
Молекулы средней массы ($\lambda=254$ нм) усл. ед.	ОК	0,3968± 0,0161	0,7210± 0,0188*	0,8045± 0,0116*	0,6998± 0,0122*	0,6015± 0,0106*
	ЛК	0,4238± 0,0104	0,7798± 0,0149*	0,9133± 0,0210*	0,7738± 0,0155*	0,6788± 0,0112*
Молекулы средней массы ($\lambda=280$ нм) усл. ед.	ОК	0,3413± 0,0097	0,6570± 0,0165*	0,7175± 0,0114*	0,6280± 0,0121*	0,4445± 0,0095*
	ЛК	0,3840± 0,0145*	0,7233± 0,0164*	0,8073± 0,0052*	0,7115± 0,0132*	0,5365± 0,0124*
Общая концентрация альбумина, г/л	ОК	39,89± 0,46	34,90± 0,49*	34,13± 0,51*	33,92± 0,47*	37,08± 0,37*
	ЛК	38,33± 0,62	33,75± 0,59*	33,08± 0,51*	34,01± 0,58*	37,16± 0,43
Эффективная концентрация альбумина, г/л	ОК	27,43± 0,48	14,55± 0,37*	12,30± 0,40*	15,03± 0,58*	20,05± 0,43*
	ЛК	26,92± 0,61	13,21± 0,30*	9,88± 0,47*	12,46± 0,41*	16,44± 0,52*
Резерв связывания альбумина, усл. ед.	ОК	0,6876± 0,0087	0,4169± 0,0080*	0,3604± 0,0034*	0,4773± 0,0060*	0,5407± 0,0056*
	ЛК	0,7023± 0,0036	0,3897± 0,0049*	0,2987± 0,0083*	0,3664± 0,0067*	0,4424± 0,0045*
Индекс токсичности, усл. ед.	ОК	0,4543± 0,0057	1,3986± 0,0177*	1,7748± 0,0210*	1,0951± 0,0335*	0,8494± 0,0262*
	ЛК	0,4239± 0,0061	1,5662± 0,0291*	2,3482± 0,0437*	1,7295± 0,0336*	1,2603± 0,0392*

Примечание: (зд. и далее) ОК – общий и ЛК – локальный (брыжеечный) кровоток; * – достоверность по отношению к норме при $p < 0,05$, жирный шрифт – достоверность разницы между данными общего и локального кровотока при $p < 0,05$.

Микроциркуляция и транскапиллярный обмен в кишечнике изучены по транскапиллярному обмену и окислительно-восстановительному потенциалу. Выявлено, что при перитоните вено-венозный градиент возрастал, о чем свидетельствовали рост капиллярного фильтрата более чем в 2 раза % ($p < 0,001$) и увеличение потери белка более чем в 2,7 раза ($p < 0,001$). Электрогенез тканевых структур страдал, что определялось снижением окислительно-восстановительного потенциала более чем на 20 % ($p < 0,01$). Через сутки раннего после-

операционного периода изменения в зарегистрированных показателях вено-венозного градиента и электрогенеза тканей возрастали еще больше. Капиллярного фильтрата образовывалось больше нормы более чем в 2,4 раза ($p < 0,001$), а потеря белка – более чем в 3 раза ($p < 0,001$). Окислительно-восстановительный потенциал снижался более чем на 29 % ($p < 0,001$). К 5-м суткам после операции вено-венозный градиент существенно снижался. Окислительно-восстановительный потенциал к этому сроку восстанавливался (табл. 2).



Таблица 2.

Изменение транскапиллярного обмена и трофики ткани тонкой кишки при перитоните (M±m)

Показатель	Норма	Перитонит	Этапы послеоперационного наблюдения (сутки)		
			1	3	5
Капиллярный фильтрат, мл	2,460± 0,129	6,360± 0,167*	6,960± 0,129*	4,248± 0,118*	3,360± 0,130*
Потеря белка, %	1,590± 0,071	5,994± 0,127*	6,640± 0,180*	4,530± 0,125*	2,640± 0,160*
Окислительно-восстановительный потенциал тонкой кишки, мВ	-35,02± 1,048	-49,70± 1,469*	-54,64± 1,117*	-45,24± 1,435*	-38,92± 1,056*
Коэффициент диффузии O ₂ , см ² /с	0,0306± 0,0014	0,0074± 0,0003*	0,0078± 0,0002*	0,0136± 0,0013*	0,0230± 0,0012*
Молочная кислота, ммоль/г белка	0,556 ±0,023	0,812 ±0,037*	0,993 ±0,049*	0,794 ±0,042*	0,679 ±0,038*
Пировиноградная кислота, ммоль/г белка	0,051 ±0,003	0,069 ±0,004	0,075 ±0,006*	0,067 ±0,004*	0,061 ±0,004
Коэффициент гипоксии	1,05+ 0,05	1,18+ 0,04*	1,32+ 0,05*	1,18+ 0,04*	1,11+ 0,05

В результате исследования биопсийного материала установлено, что при экспериментальном перитоните в тканях кишечника в обмене липидов развиваются глубокие нарушения. В спектре нейтральных липидов происходило уменьшение доли эфиров холестерина на 23 % (p<0,001) и уменьшение количества свободной неэстерифицированной формы холестерина на 10 % (p<0,01). При этом обнаруживалось значительное увеличение (на 61 %, p<0,01) доли диацилглицеринов и уменьшение (на 23 %, p<0,05) триацилглицеринов. Обращал внимание факт резкого накопления свободных жирных кислот более чем на 130 % (p<0,001). На этом фоне происходило уменьшение доли суммарных фосфолипидов на 15 % (p<0,05). При рассмотрении спектра изменений этих липидов было обнаружено увеличение доли фосфатидилэтаноламина на 140 % (p<0,001). Содержание фосфатидилинозита,

фосфатидилсерина, фосфатидилхолина и сфингомиелина уменьшалось соответственно на 51, 35, 43 и 14 % (p<0,05). Образовывались в больших количествах (более чем в 2,3 раза) лизоформы фосфолипидов.

Изменения спектра липидов кишечника сопровождались резкой активизацией радикальных реакций перекисного окисления липидов, повышением активности фосфолипазных систем, гипоксией тканей. Так, содержание диеновых и триеновых конъюгатов, ТБК-активных продуктов в тканевых структурах кишечника возрастало на 38, 75, 156 % (p<0,001) соответственно, активность фосфолипазы А2 возрастала на 93 % (p<0,001), активность супероксиддисмутазы падала на 28 % (p<0,05), содержание лактата и пирувата повышалось на 78 и 47 % (p<0,05) соответственно, коэффициент гипоксии превышал норму на 26 % (p<0,05).

Таблица 3

Показатели перекисного окисления липидов в плазме крови при экспериментальном перитоните (M±m)

Показатель	Кро- воток	Норма	Перитонит	Этапы послеоперационного наблюдения (сутки)		
				1	3	5
Диеновые конъюгаты, усл.ед./мг липидов	ОК	0,4025± 0,0101	0,6578± 0,0098*	0,8210± 0,0134*	0,8590± 0,0124*	0,7625± 0,00156*
	ЛК	0,4153± 0,0109	0,7880± 0,0122*	0,8970± 0,0136*	0,9263± 0,0119*	0,8595± 0,0114*
Триеновые конъюгаты, усл.ед./мг липидов	ОК	0,1620± 0,0091	0,2470± 0,0103*	0,3053± 0,0114*	0,3345± 0,0132*	0,2975± 0,0085*
	ЛК	0,1598± 0,0087	0,2865± 0,0099*	0,4878± 0,0109*	0,5375± 0,0150*	0,4983± 0,0142*
Малоновый диальдегид, нМоль/г белка	ОК	2,085± 0,055	3,658± 0,246*	5,170± 0,138*	4,310± 0,135*	3,003± 0,062*
	ЛК	2,210± 0,094	4,983± 0,113*	6,015± 0,099*	5,603± 0,098*	4,528± 0,447*
Фосфолипаза А2, мкМоль/с/г белка	ОК	0,0400± 0,0012	0,5243± 0,0139*	0,5875± 0,0136*	0,3498± 0,0186*	0,1000± 0,0070*
	ЛК	0,0418± 0,0010	0,7348± 0,0159*	0,8055± 0,0121*	0,5573± 0,0108*	0,2198± 0,0146*
Супероксиддисмутаз (усл.ед./мг белка)	ОК	3,928± 0,171	1,118± 0,076*	1,428± 0,099*	1,700± 0,124*	2,015± 0,135*
	ЛК	2,943± 0,172	1,013± 0,087*	1,110± 0,076*	1,600± 0,067*	1,893± 0,074



Таким образом, результаты экспериментальных исследований, с одной стороны, подтвердили развитие энтеральной недостаточности при остром перитоните. Об этом, в первую очередь, свидетельствует сравнительно высокий уровень токсических продуктов гидрофильной и гидрофобной природы в оттекающей от кишечника крови, по сравнению с организменном уровнем. С другой стороны, получены доказательства того, что важнейшим патогенетическим компонентом энтеральной недостаточности при остром перитоните является мембранодестабилизирующий процесс, обусловленный чрезмерной интенсивностью перекисного окисления липидов, повышенной фосфолипазной активностью и гипоксией. Следовательно, эффективная коррекция (предупреждение прогрессирования) энтеральной недостаточности при воспалительном процессе в брюшной полости возможна при использовании лекарственных средств, обладающих антиоксидантной и антигипоксантами активностью. Отечественный препарат ремаксол обладает такой способностью.

В опытной группе при включении в комплексную терапию ремаксол течение перитонита изменялось. Отмечен достаточно выраженный противовоспалительный эффект, который регистрировался на макро- (при релапаротомии) и микроскопическом уровнях.

Следует отметить, что при изучении электрогенеза и вено-венозного градиента тканевых структур кишечника определялось уменьшение микроциркуляторных расстройств. Во все сроки наблюдения окислительно-восстановительный потенциал был достоверно выше контрольных данных более чем на 7 %, а образование капиллярного фильтра и потеря белка ниже более чем на 25 и 34 % ($p < 0,05$) соответственно.

Примечательно, что выраженность эндогенной интоксикации на фоне комплексной с ремаксолом терапии уменьшалась, доказательством чего служило снижение уровня гидрофильных и гидрофобных продуктов эндотоксемии. Подчеркнем, что достоверные изменения уровня токсических продуктов выявлены и в оттекающей от кишечника крови (брыжеечный кровоток).

Установлено, что при применении ремаксол в тканевых структурах кишечника качественные и количественные изменения липидного состава, по сравнению с контролем, были выражены меньше. Это относилось как к нейтральным липидам, так и фосфолипидам. Маркерами положительного эффекта оказалось восстановление уровня основных мембранообразующих липидов и снижение содержания свободных жирных кислот (на 24 %) и лизофосфолипидов (на 37 %).

Указанные изменения были сопряжены с эффектом ремаксол корригировать свободно-радикальные реакции перекисного окисления липидов, фосфолипазную активность, явления гипоксии. На фоне применения препарата содержание первичных и вторичных молекулярных продуктов липопереокисления заметно снижалось. Так, в тканевых структурах кишечника содержание диеновых и триеновых конъюгатов было ниже контрольных цифр более чем на 17 % ($p < 0,05$), ТБК-активных продуктов – более чем 28 % ($p < 0,01$). Причем, в конечный срок наблюдения их уровень вплотную приближался к норме. На фоне применения ремаксол в тканях отмечено достоверное снижение (на 18 %) активности фосфолипазы А₂, зарегистрировано уменьшение явлений гипоксии: уровень лак-

тата и пирувата уменьшался на 18 и 14 % ($p < 0,05$) соответственно, коэффициент гипоксии падал на 16 % ($p < 0,05$).

В ходе клинико-лабораторных исследований установлено, что включение ремаксол в комплексную терапию больных острым перитонитом позволило существенно оптимизировать течение раннего послеоперационного периода. Важнейшим эффектом такого рода терапии было достоверное снижение в плазме крови уровня токсических продуктов. Купирование синдрома эндогенной интоксикации сопровождалось уменьшением в плазме крови гидрофильных токсических продуктов в динамике периода наблюдения на 14–27 %, гидрофильных – на 12–34 % ($p < 0,05$). Подчеркнем, что детоксикационный эффект препарата сопровождался сравнительно быстрым восстановлением функции кишечника, что было зарегистрировано по данным УЗИ и аускультативно. Активизация кишечника возникала раньше группы сравнения на 14,2±0,45 ч. Эти факты подтверждают наличие у ремаксол энтеропротекторной активности. В клинике мы не могли детально оценить непосредственное действие препарата на функционально-метаболическое состояние кишечника при остром перитоните. Однако заметное уменьшение уровня молекулярных продуктов перекисного окисления липидов, фосфолипазной активности, показателей гипоксии в плазме крови позволяет констатировать то, что в основе положительного действия препарата является его антиоксидантная, антигипоксантами, фосфолипазингибирующая активность. Следовательно, на фоне использования ремаксол снижается выраженность мембранодеструктивных процессов, что является одним из основных составляющих в коррекции энтеральной недостаточности и купировании синдрома эндогенной интоксикации при остром перитоните.

В развитии и прогрессировании синдрома эндогенной интоксикации при остром перитоните важную роль играет кишечник, функционально-метаболическое состояние которого существенно нарушается вследствие мембранодестабилизирующих явлений. В триггерных механизмах последних важную роль играет чрезмерная интенсивность перекисного окисления липидов, повышенная фосфолипазная активность и гипоксия. Очевидно, что вектор терапии энтеральной недостаточности при воспалительном процессе в брюшной полости должен быть направлен на эти ключевые патогенетические процессы. Ремаксол, обладающий антиоксидантной и антигипоксантами активностью (по результатам наших исследований и фосфолипаздепрессивным действием), оказался эффективным в коррекции энтеральной недостаточности и, как следствие, в купировании эндогенной интоксикации.

Выводы

В развитии синдрома энтеральной недостаточности при остром перитоните ключевую роль играют мембранодестабилизирующие явления вследствие высокой интенсивности перекисного окисления липидов, повышенной фосфолипазной активности и гипоксии.

Применение ремаксол в раннем послеоперационном периоде патогенетически обосновано и клинически целесообразно в коррекции эндогенной интоксикации при остром перитоните. Препарат, обладая антиоксидантным, антигипоксантами, фосфолипаздепрессивным действием, приводит к стабилизации фосфолипидного бислоя мембран клеток кишечника, уменьшает негативные проявления энтеральной недостаточности.



ЛИТЕРАТУРА

1. Ерюхин И.А. Хирургия гнойного перитонита / И.А. Ерюхин // Consilium Medicum (Хирургия). – 2008. – № 1. – С. 43-48.
2. Плоткин И.И. Релапаротомия у пациентов с разлитым гнойным перитонитом, аспекты агрессивности / И.И. Плоткин // Вестник хирургии. – 2008. – № 3. – С. 11-14.
3. Arioli D. Bile peritonitis: a case report and a review of literature about postcholecystectomy damages / D. Arioli, E. Amateis, C. Morandi et al. // Recenti Prog. Med. – 2005. – Vol. 96, № 7-8. – P. 357-61.
4. Савельев В.С. Программируемая релапаротомия в лечении распространенного перитонита / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Г.В. Подачин // Анналы хирургии. – 2004. – № 2. – С. 42-48.
5. Пахомова Г.В. Динамика накопления и связывания продуктов эндогенной интоксикации при распространенном перитоните в ранний послеоперационный период / Г.В. Пахомова, П.П. Голиков, С.Б. Матвеев и др. // Вестник интенсивной терапии. – 2003. – № 1. – С. 34-36.
6. Anaya D.A. Risk factors for severe sepsis in secondary peritonitis / D.A. Anaya, A.B. Nathens // Surgical Infections. – 2003. – Vol. 4. – No 4. – P. 335-362.
7. Багненко С.В. Оценка регионарной микроциркуляции кишечника при воспалительных заболеваниях матки и придатков, осложненных разлитым перитонитом / С.В.Багненко, Б.В.Аракелян, Н.Н.Рухляда и др. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2006. – № 2. – С. 27-31.
8. Власов А.П. Системный липидный дистресс-синдром в хирургии/А.П. Власов, В.А. Трофимов, В.Г. Крылов. – М.: Наука, 2009. – 224 с.
9. Хрупкин В.И. Синдром энтеральной недостаточности у больных с распространенным перитонитом: оценка степени тяжести и исхода процесса / В.И. Хрупкин, С.А. Алексеев // Вестник хирургии. – 2004. – Т. 163. – № 2. – С. 46-49.
10. Петросян Э.А. Влияние комплексного применения натрия гипохлорита и α -токоферола на состояние про- и антиоксидантной систем крови при экспериментальном перитоните / Э.А. Петросян, В.И. Сергиенко, А.А. Сухинин и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – Т. 139. – № 4. – С. 391-394.

ПОСТУПИЛА 13.11.2014

УДК: 615.21:616.831-005.4

Е.В. Ганцгорн, Д.П. Хлопонин, П.А. Хлопонин

МОРФО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ НООТРОПОВ И МЕЛАКСЕНА ПРИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У КРЫС

Ростовский государственный медицинский университет

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии,

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии

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

Цель: с помощью морфо-фармакологического анализа оценить эффекты ноотропов, в том числе в комбинации с мелаксеном, у крыс с экспериментальной острой ишемией головного мозга.

Материалы и методы: проведен комплексный морфологический (свето-, электронномикроскопический и морфометрический) анализ экспериментального материала (фронтальная кора и гиппокамп), а также изучена летальность на 21 белой крысе с индуцированной посредством двусторонней перевязки общих сонных артерий острой церебральной ишемией и прошедших превентивный курс приема ноотропов (винпоцетин, пирацетам) и мелаксена.

Результаты: превентивное применение комбинации винпоцетина с мелаксеном значительно уменьшает летальность животных и выраженность ишемического повреждения головного мозга, свидетельствуя, таким образом, об очевидной нейропротекторной активности применявшихся препаратов.

Выводы: полученные результаты говорят в пользу потенциальной значимости использования лекарственных препаратов мелатонина для расширения возможностей нейропротекторной терапии при церебральной ишемии.

Ключевые слова: церебральная ишемия, нейропротекция, ноотропы, мелаксен, ультраструктура.



E.V. Gantsgorn, D.P. Khloponin, P.A. Khloponin

NOOTROPICS AND MELAXEN' NEUROPROTECTONAL ACTIVITY MORPHOPHARMACOLOGICAL ANALYSIS IN RATS' ACUTE CEREBRAL ISCHEMIA

*Rostov State Medical University,
Pharmacology and Clinical Pharmacology Department,
Histology, Cytology and Embryology Department
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: gantsgorn@inbox.ru*

Purpose: on the base of complex morpho-pharmacological analysis to evaluate nootropics and its combinations with melaxen effects in rats experimental acute cerebral ischemia.

Materials and methods: morphological (light-, electron microscopic and morphometric) analysis of the experimental material (frontal cortex and hippocampus) and lethality was studied on 21 white rats with induced by the ligation of bilateral common carotid arteries of acute cerebral ischemia and used a preventive course of nootropics (vinpocetine, piracetam) and melaxen.

Results: it was established that preventive combined vinpocetine and melaxen usage significantly reduces rat's lethality and brain ischemic damage degree, indicating obvious neuroprotective activity.

Summary: the results obtained indicate significant potential importance of melatonin-based drugs usage for neuroprotection therapy improvement in cerebral ischemia.

Keywords: cerebral ischemia, neuroprotection, nootropics, melaxen, ultrastructure.

На сегодняшний день из-за значительной распространенности и тяжелых последствий для состояния здоровья населения сосудистые заболевания головного мозга (ГМ) представляют собой одну из важнейших медико-социальных проблем [1]. В связи с этим разработка методов защиты ГМ от повреждающего воздействия ишемии является приоритетным направлением современной фармакологии.

Особый интерес для лечения нейродеструктивных заболеваний ГМ представляет гормон эпифиза мелатонин, обладающий выраженным и проявляющимся повсеместно в организме (так как способен проникать во все органы и ткани) антиоксидантным действием [2, 3]. Потенциально велика роль мелатонина и в осуществлении защиты ГМ от инсульта [4]. Следует подчеркнуть, что ишемические повреждения, а равно и протекторное действие гормона распространяются, в первую очередь, на структуры ГМ, участвующие в организации познавательной деятельности [5].

Для полноценного анализа патологических изменений в органах и тканях животных, подвергшихся воздействию различных аверсивных факторов, в том числе ишемической природы, а также в целях объективизации оценки нейропротекторной активности лекарственных препаратов (ЛП) обязательным является проведение комплексного фармакологического (в т.ч. морфологического) анализа [6, 7].

Цель исследования - изучить посредством световой и электронной микроскопии эффекты пирacetama, винпoцетина, мелатонин-содержащего ЛП мелаксена и их комбинаций при экспериментальной ишемии ГМ (ЭИГМ) у крыс.

Материалы и методы

Исследование выполнено на крысах-самцах (21) массой 250–300 г. За 14 дней до моделирования ИГМ живот-

ные были разделены на группы (гр.) контроля (ложноперированные (гр. ЛО) и подвергшиеся ИГМ (гр. ИШ)), получавшие физиологический раствор в дозе 0,2 мл/сут внутривенно (в/в), и 5 опытных гр., которым производилась ИГМ путем двухсторонней окклюзии общих сонных артерий (ОСА) по окончании 2-х недельного курса введения изучаемых ЛП: мелаксена в дозе 0,25 мг/кг/сут в/б; пирacetama в дозе 300 мг/кг/сут в/б и винпoцетина в дозе 5 мг/кг/сут в/б, а также их комбинаций с мелаксеном. 24 часа спустя после ИГМ выжившие крысы подвергались эвтаназии, забор экспериментального материала (образцы лобной коры ГМ и гиппокампа) производился у 3-х крыс из каждой гр. Обработка материала проводилась согласно общепринятым протоколам. Извлеченные ткани промывали в холодном 0,1 моль/л буферном растворе фосфата натрия (рН = 7,4). Далее в форме кусочков размером 1x1 мм они фиксировались в холодном 2,5% растворе глутаральдегида на 0,1 М фосфатном буфере (рН = 7,4) с последующей постфиксацией 1% раствором тетраоксида осмия. Материал промывали в холодном растворе фосфатного буфера, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и заливали в аралдит. Полимеризацию блоков производили ступенчато при $t^0 = 48^{\circ}\text{C}$, 59°C и 80°C . После прицельной заточки блоков ультратонкие срезы (50 – 90 нм) изготавливали на ультратонкотоме LKB-8800. Срезы контрастировали в 2,5% спиртовом растворе уранил-ацетата [8,9] и растворе цитрата свинца [10], а затем просматривали в просвечивающем электронном микроскопе Tescnai G2 Spirit Bio TWIN с системой фотосъемки Tescnai Plate Camera System и цифровой видеокамерой высокого разрешения SIS MegaView III.

Результаты и их обсуждение

Проведенный анализ выживаемости крыс (табл. 1) показал, что в группе ЛО 24-часовую двухстороннюю ок-



кклюзию ОСА переживали 100% крыс. В группе ИШ (контроль II уровня) с предварительным введением физ. р-ра суточная выживаемость была минимальной и составила всего 34,8%. В течение 24 часов постишемического периода процент выживаемости в группе животных, получавших пирарцетам, отличался от группы контроля на 9,6%,

составив 44,4%. На фоне введения мелаксена и винпоцетина показатель выживаемости через сутки после ЭИГМ был выше и равнялся 50% и 61,5%, соответственно. При превентивном введении комбинации пирарцетама и мелаксена выживаемость крыс составила 53,3%, а при совместном введении винпоцетина с мелаксеном – 80,0%.

Таблица 1

Влияние изучаемых ЛП на показатели выживаемости крыс при ЭИГМ

Группы животных	Количество прооперированных животных	Количество животных, переживших 24-часовую двухстороннюю окклюзию ОСА	Количество животных, умерших после 24-часовой двухсторонней окклюзии ОСА	Выживаемость, %
ИШ	46	16	30	34,8
П _{иш}	36	16	20	44,4*
М _{иш}	32	16	16	50,0*
В _{иш}	26	16	10	61,5**
ПМ _{иш}	30	16	14	53,3**
ВМ _{иш}	20	16	4	80,0**

Примечание: * – статистически значимые отличия по сравнению с ИШ при $p \leq 0,05$; ** – статистически значимые отличия по сравнению с ИШ при $p \leq 0,01$.

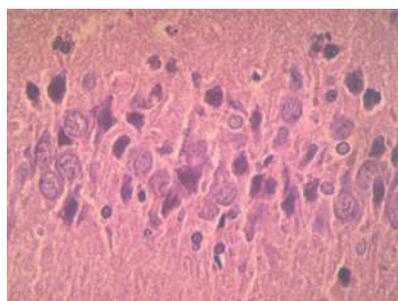
При световой и электронной микроскопии тканевых элементов ГМ крыс через 24 часа после окклюзии ОСА (рис. 1) установлены отчетливые изменения, характерные для острого ишемического состояния нервных клеток и, прежде всего, их четкая дифференциация на «светлые» и «темные», связанная с выраженным полиморфизмом нейронов по составу, характеру распределения и объему структурных элементов белок-синтезирующей системы.

Также наиболее очевидными морфологическими проявлениями ИГМ были явления хроматолиза, вакуолизация цитоплазмы, набухание и сморщивание тел и отростков нейронов, активация фагоцитоза.

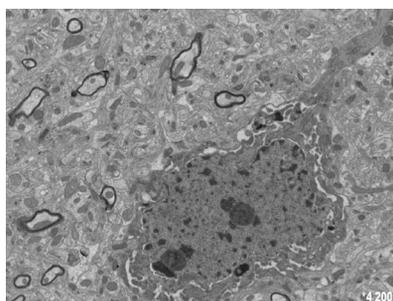
Несомненными были изменения структурно-функционального состояния ядра нейрона – модификация его формы; величины, структуры и топологии ядрышка; воз-

растание количества конденсатов хроматина; выявление множества пор в кариотеке. Количественные изменения характерны и для внутриклеточных ультраструктур цитоплазмы – они обусловлены соответствующим уровнем развития элементов гранулярной эндоплазматической сети, комплекса Гольджи, содержанием свободных рибосом и распределением их в различных локусах нейроплазмы.

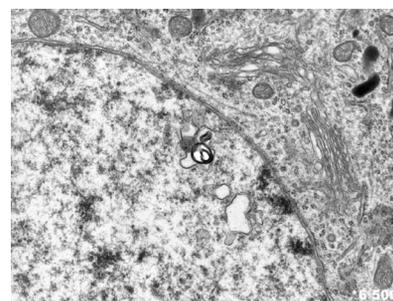
Нарушалось при ИГМ и структурно-функциональное состояние гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Наиболее типичными в этом отношении были выраженные явления отека и снижение электронной плотности цитоплазмы астроцитов (в том числе за счет обеднения последних органеллами – митохондриями, элементами аппарата Гольджи и гранулярной эндоплазматической



а



б



в

Рис. 1. Кора ГМ и гиппокамп. 24-часовая ЭИГМ (экспериментальный контроль).

а – Световая микроскопия, окраска гематоксилином-эозином. Ув. х 400. Гиперхроматоз нейронов поля СА3 гиппокампа; б, в – Ультраструктура. Электронная микроскопия. Ув. б) 4.200 («темный» нейрон); в) 6.500 (деструктивные изменения в кариоплазме нейрона).

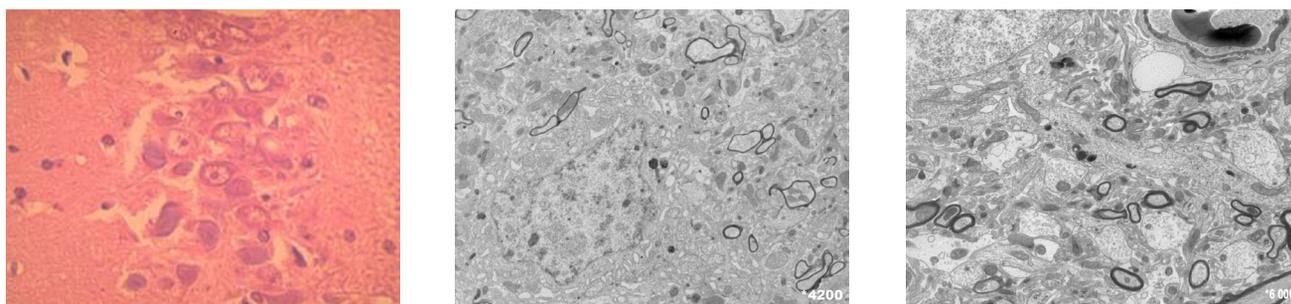


сети). Для ядер астроцитов, как и для нейронов, были свойственны признаки конденсации хроматина. В целом, в сосудах микроциркуляторного русла очевидны признаки замедления и даже полного выключения кровотока.

Проведенный сравнительный морфологический анализ изученного интактного (обычный контроль) и экспериментального (контрольного) материала ГМ показал, что в условиях его ишемии отмечены выраженные дистрофические и дегенераторные изменения нервных и нейроглиальных клеток, но наиболее чувствительными к ишемии оказались пирамидные клетки 3-го слоя коры ГМ и СА1-поля гиппокампа, так как именно среди них регистрировалось не только большее число поврежденных нейронов, но и более глубокая степень повреждения последних.

Анализ морфологических эффектов исследуемых нами ЛП продемонстрировал ряд особенностей их влияния на элементы нервной ткани в условиях нормы и при ишемии ГМ.

Так, введение мелаксена перед моделированием ЭИГМ (рис. 2) улучшало морфо-функциональное состояние и нейронов, и глиоцитов, хотя и не было лишено ряда негативных проявлений влияния на ГМ, к которым можно отнести набухание ядер нейроцитов (особенно выраженное в гиппокампе), поскольку свидетельствовало о нарастании гидрофильности кариоплазмы и говорило в пользу способности этого ЛП в условиях гипоксии повышать проницаемость клеточных мембран, а также ядерной оболочки.



а

б

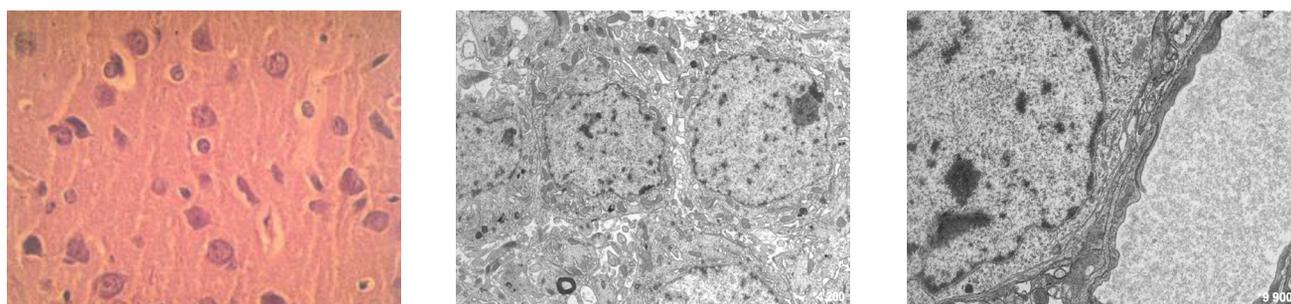
в

Рис. 2. Кора ГМ и гиппокамп. 24-часовая ЭИГМ, мелаксен.

а – Световая микроскопия, окраска гематоксилином-эозином. Ув. х 400. Гиперхромные нейроны поля СА1; б, в – Ультраструктура. Электронная микроскопия. Ув. б) 4.200 (конденсация хроматина в кариоплазме «темнеющего» нейрона); в) 6.000 («светлый» нейрон).

Минимальное повреждение тканей ГМ после ишемии было отмечено нами на фоне введения комбинации винпоцетина с мелаксеном (рис. 3), которое очевидно повы-

шало толерантность нейронов к ишемическому повреждению.



а

б

в

Рис. 3. Кора ГМ и гиппокамп. 24-часовая ишемия ГМ, винпоцетин+мелаксен.

а – Световая микроскопия, окраска гематоксилином-эозином. Ув. х 400. «Светлые» и гиперхромные нейроны коры. б, в – Ультраструктура. Электронная микроскопия. Ув. б) 4.200 («светлых» нейрона – обзорная микрофотография); в) 9.900 («светлый» нейрон и капилляр).

Основными составляющими нейропротекторного эффекта при ИГМ (и, по всей видимости, в условиях гипоксически-ишемических состояний в целом) этой комбинации ЛП являлись: уменьшение демонстративности

гиперхроматоза и цитолиза нейронов в сочетании со стимуляцией их функциональной активности и увеличением числа и/или объема ядрышек. Винпоцетин и мелаксен, видимо, стабилизировали и предохраняли структуру ос-



новых мембранных систем нейронов (ядра, митохондрий, ЭПС, комплекса Гольджи) от повреждения, способствуя тем самым предупреждению и «отсрочиванию» вероятного апоптоза.

Безусловны были коррективы и в структуре ГЭБ. Именно следствием явного протекторного эффекта винпоцетина с мелаксеном можно считать изменения в микроциркуляторном русле, характеризовавшиеся, прежде всего, спецификой морфологической реакции выстилающего сосуда эндотелия. Это менее выраженная гетероморфность эндотелиоцитов; явное снижение числа их в состоянии внутриклеточного отека; значительное нивелирование проявлений перикапиллярного отека.

Наконец, введение винпоцетина и мелаксена способствовало улучшению кровоснабжения ГМ за счёт увеличения количества функционирующих тонкостенных сосудов и улучшения реологических свойств крови.

Для объективизации структурно-функционального состояния ГМ нами было проведено определение соотношения числа нейронов и глиоцитов (коэффициента нейроны / глиоциты (Н/Г)) в ГМ контрольных и экспериментальных групп животных – ключевого интегративного показателя, характеризующего тип структурно-функциональных взаимоотношений в ЦНС (табл. 2).

Таблица 2.

Влияние изучаемых ЛП на показатель коэффициента Н/Г

№№	Группа (маркировка)	Коэффициент Н/Г
1	ЛО	2
2	ИШ	1,31
3	Миш	2
4	ПМиш	2
5	ВМиш	2,08

Из представленных в табл. 2 данных видно, что минимальным коэффициент Н/Г был при ишемии. Использование же изучавшихся ЛП, и особенно комбинации винпоцетин + мелаксен, сохраняло в норме соотношение между основными клеточными элементами нервной ткани (нейро- и глиоцитами) и подтверждало сделанный по итогам светооптического и ультраструктурного анализа вывод о благоприятном их влиянии на выживаемость нейронов в условиях ишемии ГМ.

Выводы

На основании сравнительного анализа результатов и фактограмм, полученных из исследованного нами материала при моделировании ЭИГМ, установлены проявления нейропротекторного влияния ноотропных средств и мелаксена на тканевые элементы коры ГМ и гиппокампа. Они более всего выражены у комбинации винпоцетина с мелаксеном. Подтверждением данному заключению является не только более выраженная сохранность структурных характеристик исследованных отделов ГМ, но и очевидное снижение гетероморфности нейронов с изменением степени гиперхроматоза их ядер и цитолиза с увеличением числа или объема ядрышек; улучшение кровоснабжения ГМ за счёт увеличения количества функционирующих тонкостенных сосудов; улучшение гемореологии.

Комбинация винпоцетина с мелаксеном при ИГМ способна поддерживать на уровне, близком к норме, соотношение между нейронами и нейроглиоцитами – ключевой интегративный показатель, характеризующий тип структурно-функциональных взаимоотношений в ЦНС. Результаты применения всего комплекса морфо-фармакологических методов исследования в целом позволяют позиционировать выраженность нейропротекторной активности изучавшихся ЛП и их комбинаций по вектору: пирацетам < мелаксен < пирацетам + мелаксен < винпоцетин < винпоцетин + мелаксен.

ЛИТЕРАТУРА

- Котова, О.В. Профилактика инсультов: неучтенные возможности / О.В. Котова // Рус. мед. журн. – 2012. – № 10. – С. 514-516.
- Cardinali, D.P. Melatonin, aging, and Alzheimer's disease. In: Principles and practice of geriatric sleep medicine (pp. 97-107) / S.R. Pandi-Perumal, Monti J.M., Monjan A.A. – Cambridge University Press, 2010. – 448 p.
- Watson, R.R. Melatonin in the promotion of health / R.R. Watson. – 2nd Ed. – Taylor & Francis Group LLC, 2012. – 582 p.
- Lapi, D. Rat pial microvascular responses to melatonin during bilateral common carotid artery occlusion and reperfusion / D. Lapi, S. Vagnani, E. Cardaci, M. Paterni, A. Colantuoni // J. Pineal. Res. – 2011. – Vol. 51. – P. 136-144.
- Арушанян, Э.Б. Защитная роль мелатонина при нарушении мозгового кровообращения / Э.Б. Арушанян // Рус. мед. журн. (Неврология). – 2010. – Т. 18. – № 6. – С. 57-61.
- Онищенко, Л.С. Нейропротективная терапия острой стадии ишемического инсульта у белых крыс (светооптическое и электронномикроскопическое исследование) / Л.С. Онищенко, О.Н. Гайкова, С.Н. Янишевский // Морфология. – 2006. – № 6. – С. 40-46.
- Руководство по гистологии. Т. 1-2. Санкт-Петербург, 2011. Спецлит.
- Watson M.L. Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals // J. Biophys. And Biochem. Cytol. – 1958. – Vol. 4. – P. 475-478
- Watson M.L. Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals: II. Application of solutions containing lead and barium // J. Biophys. And Biochem. Cytol. – 1958. – Vol. 4. – P. 727-730
- Reynolds, E.S. The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy // J. Cell. Biol. – 1963. – V. 17, № 1. – P. 208-212

ПОСТУПИЛА 07.07.2014



УДК 618.2-46-3.06-36:577.12-577.2

В.О. Гунько, Т.Н. Погорелова, В.А. Линде, И.А. Аллилуев, А.В. Ларичкин

ПРОТЕОМНОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ ПРИ АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИИ

*Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии,
Отдел медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии
Россия, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43. E-mail: rniiar@yandex.ru*

Цель: выявить изменения протеомного спектра плаценты при осложненной беременности.

Материалы и методы: обследованы 52 женщины, из которых первую группу составили 15 женщин с неосложненной беременностью, вторую – 19 женщин с задержкой роста плода (ЗРП), третью – 18 пациенток, у которых беременность осложнилась преэклампсией. Протеомный анализ плаценты проводили с помощью двумерного электрофореза и времяпролетной масс-спектрометрии.

Результаты: проведенные исследования позволили выявить и идентифицировать белки, интенсивность продукции которых при осложненной беременности значительно отличается от таковой при физиологической беременности. Сравнительный анализ протеомных спектров плаценты женщин с ЗРП и преэклампсией обнаружил также межгрупповые различия.

Заключение: выявленные изменения в протеомном составе, очевидно, отражают нарушения молекулярно-клеточных взаимодействий в плаценте и имеют патогенетическое значение в формировании осложненной беременности. Специфика развития акушерской патологии может в определенной мере зависеть от различия протеомных спектров.

Ключевые слова: протеомный анализ, плацента, преэклампсия, задержка роста плода.

V.O. Gunko, T.N. Pogorelova, V.A. Linde, I.A. Alliluev, A.V. Larichkin

PROTEOMIC PROFILING IN OBSTETRIC PATHOLOGY

*Rostov Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics,
Department of medical-biological problems in obstetrics, gynecology and pediatrics
43 Mechnikova St., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: rniiar@yandex.ru*

Purpose: detects changes in proteomic spectrum of placenta at the complicated pregnancy.

Materials and methods: 52 women are examined, of which the first group consisted of 15 women with uncomplicated pregnancy, the second - 19 women with fetal growth retardation (FGR), the third group consisted of 18 patients whose pregnancy was complicated by pre-eclampsia. Proteomic analysis of the placenta was performed using two-dimensional electrophoresis and time-of-flight mass spectrometry.

Results: the conducted researches allowed to detect and identify proteins, the intensity of which production in complicated pregnancy is significantly different from that in physiological pregnancy. Comparative proteomic analysis of proteomic spectrum of placenta of women with FGR and preeclampsia also found intergroup differences.

Summary: the revealed changes in the proteomic composition, obviously, reflect disturbances of molecular and cellular interactions in the placenta and have pathogenetic importance in formation of complicated pregnancy. The specifics of development of obstetric pathology may to some extent depend on differences proteomic spectrum.

Keywords: proteomic analysis, placenta, pre-eclampsia, fetal growth retardation.



Введение

Значительные успехи молекулярной медицины, достигнутые с использованием современных постгеномных технологий позволяют выяснить ранее неизвестные механизмы развития осложненной беременности. К числу таких технологий относится протеомный анализ, дающий представление о совокупности белков исследуемой ткани и создающий качественно новые возможности для системных поисков молекулярных маркеров патологического процесса [1, 2].

Поскольку развитие беременности связано с молекулярно-клеточными изменениями не только в организмах матери и плода, но и в плаценте, обеспечивающей их взаимосвязь, изучение плацентарного протеомного профиля может дать важную информацию о механизмах развития акушерской патологии. К числу лидирующих осложнений беременности, приводящих к пренатальной заболеваемости и смертности, относятся преэклампсия и задержка роста плода (ЗРП). Однако данные о протеомном спектре плаценты при этих состояниях малочисленны и неоднозначны [3].

Цель - изучение протеомного профиля плаценты при преэклампсии и ЗРП.

Материалы и методы

В исследование были включены 52 женщины в возрасте от 23 до 33 лет (в среднем $25,9 \pm 0,4$ года), составившие 3 группы. В 1-ю группу вошли 15 женщин с неосложненным течением беременности и родов, во 2-ю – 19 женщин с асимметричной формой ЗРП, 3-ю группу составили 18 пациенток, у которых беременность осложнилась преэклампсией. Степень преэклампсии оценивали, используя международную классификацию МКБ-10. По уровню артериального давления и протеинурии, а также наличию и степени выраженности отеков степень преэклампсии соответствовала коду O14.0 – преэклампсия (нефропатия) средней тяжести. В контрольной группе 7 женщин (46,7%) были первобеременными и первородящими, у 8 (53,3%) имели место два и более прерывания беременности по желанию женщины. У 3 пациенток (20%) в анамнезе наблюдались воспалительные заболевания органов малого таза. Во 2-й группе были 7 первобеременных и первородящих, у 11 повторнобеременных и повторно-родящих женщин имели место два и более прерывания беременности по желанию женщины. У 6 женщин в анамнезе были воспалительные заболевания малого таза. В 3-й группе первобеременные и первородящие составили 44,4% (8 женщин), у 10 (55,6%) повторнобеременных и повторно-родящих имели место два и более прерывания беременности по желанию женщины. У 38,8% (7 женщин) в анамнезе были воспалительные заболевания органов малого таза. Самопроизвольные выкидыши у женщин обследованных групп отсутствовали. Кесарево сечение по показаниям к оперативному родоразрешению со стороны плода было произведено у трех женщин с преэклампсией.

По возрасту, индексу массы тела, регулярности цикла, паритету беременности и родов, соматическому и акушерско-гинекологическому анамнезу пациентки обследованных групп были сопоставимы. Критериями исключения из исследования являлись декомпенсированные формы соматических заболеваний, многоплодная беременность, тяжелые формы преэклампсии, антенатальная гибель

плода, аутоиммунная патология, отсутствие информированного согласия женщины участвовать в исследовании. Для большей объективности полученных данных деление на группы проводили до биохимического исследования плаценты.

Материалом исследования служили плаценты, взятые сразу после родов при соблюдении холодового режима. Протеомные карты плацентарной ткани получали с помощью двумерного электрофореза в полиакриламидном геле (приборы Protein IEF Cell и Protean II xi Multi-Cell, «Bio-Rad», США). После завершения второго направления электрофореза для визуализации белковых пятен в гелях фореграммы окрашивали азотнокислым серебром, сканировали и анализировали с использованием пакета программ PDQuest («Bio-Rad», США). Идентификацию белков после вырезания пятен из геля и процедуры трипсинолиза проводили методом времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF-MS) на масс-спектрометре Autoflex II («Bruker», Германия) с использованием программы Mascot MS Search (Matrix Science, Великобритания) и баз данных NCBI и Swiss-Prot. Достоверность идентификации рассчитана по покрытию аминокислотной последовательности белка совпадающими пептидами.

Сравнительный анализ протеомных карт осуществляли по виртуальным интегрированным «мастер-гелям» двумерных электрофореграмм (программа PDQuest) плацентарной ткани. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием лицензионного пакета программ Statistica (версия 6.0. фирмы StatSoft, Inc.). Достоверность различий между сравниваемыми группами для каждого белка отличия определяли с помощью χ^2 -критерия. Результаты оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенный протеомный анализ позволил идентифицировать белки с различными функциями и свойствами, обеспечивающими возможность многосторонней регуляции метаболизма плаценты, значительная часть которых обнаруживается во всех обследованных группах женщин. В то же время белковый состав плацентарной ткани при физиологической и осложненной беременности имеет определенные отличия (табл.1).

Так, при ЗРП обнаружено снижение экспрессии 18 белков, имеющих важное значение в регуляторных процессах. Эндоплазматический ретикулярный белок ERp29 является шапероном и ключевым фактором в фолдинге эндогенных секреторных белков. Подавление продукции этого белка может приводить к дисфункции протеасом и изменению интенсивности клеточной пролиферации [4]. Уменьшение экспрессии аннексинов A2 и A4, с учётом их роли в трансмембранном транспорте и ремоделировании цитоскелета [5], очевидно, сопровождается нарушением этих процессов в плаценте. К выраженным отрицательным последствиям приводит снижение уровня прохибитина – многофункционального белка, расположенного на внутренней мембране митохондрий. Являясь шапероном этих субклеточных фракций, он регулирует в них клеточный цикл на уровне фаз G1 и S. Кроме того, прохибитин действует как транскрипционный модулятор α -рецептора эстрогена, что особенно важно для плацентарной ткани [6].



Белки плаценты, идентифицированные при физиологической беременности, ЗРП и преэклампсии

№	Название белка	№ в базе Swiss-Prot	Мм, кДа	pI	Физиол. берем.	ЗРП	Преэклампсия
1	α-актинин-4 (alpha-actinin-4)	O43707	105.4	5.2	–	+*	+*
2	Эндоплазмин (endoplasmic)	P14625	92.4	4.9	–	+*	+*
3	β-тропомиозин (beta-tropomyosin)	P07951	32.8	5.1	–	+*	+*
4	α-кетоглутаратдегидрогеназа, митохондриальная (alpha-ketoglutarate dehydrogenase)	Q02218	115.9	7.0	–	+*	–*
5	Виментин (vimentin)	P08670	53.7	4.4	–	+*	–*
6	α-1-антитрипсин (alpha-1-antitrypsin)	P01009	46.9	4.4	–	+*	–*
7	Аконитатгидратаза, митохондриальная (aconitate hydratase, mitochondrial)	Q99798	85.4	7.9	–	–*	+*
8	Белок теплового шока 60 кДа, митохондриальный (60 kDa heat shock protein, mitochondrial)	P10809	61.0	4.8	–	–*	+*
9	Пероксиредоксин-4 (peroxiredoxin-4)	Q13162	30.8	5.2	–	–*	+*
10	Белок 14-3-3 эпсилон (14-3-3 protein epsilon)	P62258	29.2	5.8	–	–*	+*
11	β-актин (beta-actin)	P60709	41.7	5.2	+	–*	–*
12	α-субъединица 6 типа протеасомы (Proteasome subunit alpha type-6)	P60900	38.6	5.7	+	–*	–*
13	60S кислый рибосомальный белок (60S acidic ribosomal protein PO)	P05388	34.2	5.6	+	–*	–*
14	Аннексин А4 (annexin A4)	P09525	32.9	5.4	+	–*	–*
15	Субъединица 2 комплекса Arp 2/3 (Arp 2/3 complex subunit 2)	O15144	32.1	6.2	+	–*	–*
16	α-тропомиозин (alpha-tropomyosin)	P09493	32.7	4.2	+	–*	–*
17	α-центрактин (alpha-centractin)	P61163	42.6	6.2	+	–*	+*
18	γ-актин (gamma-actin)	P63261	41.7	5.3	+	–*	+*
19	Актин-подобный белок 2 (actin-related protein 2)	P61160	38.7	6.3	+	–*	+*
20	Актин-подобный белок 3 (Actin-related protein 3)	P61158	52.3	5.4	+	–*	+*
21	Нейтральная α-гликозидаза АВ (neutral alpha-glucosidase AB)	Q14697	96.8	5.7	+	–*	+*
22	γ-аминобутиральдегид-дегидрогеназа (4-trimethylaminobutyraldehyde dehydrogenase)	P49189	53.8	5.6	+	–*	+*
23	Цитратсинтаза, митохондриальная (citrate synthase mitochondrial)	O75390	38.0	7.0	+	–*	+*
24	Дельта(3.5)-Дельта(2.4)-диеноил-КоА-изомераза, митохондриальная (delta(3.5)-delta(2.4)-dienoyl-CoA isomerase mitochondrial)	Q13011	30.1	6.9	+	–*	+*
25	Прохибитин (prohibitin)	P35232	29.8	5.1	+	–*	+*
26	Эндоплазматический ретикулярный белок ERp29 (endoplasmic reticulum protein ERp29)	P30040	29.0	5.2	+	–*	+*
27	Аннексин А2 (annexin A2)	P07355	28.0	7.0	+	–*	+*
28	Ингибитор диссоциации 2 гуанозиндифосфата (guanosine diphosphate dissociation inhibitor 2)	P50395	50.6	6.1	+	–*	+*

Примечание. «+» - появление белка, «-» - отсутствие белка, Мм-молекулярная масса, pI - изоэлектрическая точка, * – появление или отсутствие белков при осложненной беременности относительно физиологической статистически значимо (p<0,001).



Снижение экспрессии еще двух белков, связанных с митохондриями, – цитратсинтазы и диеноил-КоА-изомеразы, в свою очередь, ухудшает работу данных клеточных структур и может сопровождаться уменьшением генерации энергии в плацентарной ткани.

Что касается актиноподобных белков 2 и 3, а также β - и γ -актинов, выполняющих различные функции, в том числе контроль процессов транскрипции [7], то нарушение их продукции будет сопровождаться угнетением данных функций. Снижение экспрессии кислого рибосомального белка 60S, участвующего в регулировании реакций трансляции, усугубляет метаболический дисбаланс в плаценте при ЗРП.

Изменение продукции белков при ЗРП проявляется не только в снижении, но и увеличении уровня некоторых из них. К числу таких белков относится α -актинин-4, связывание которого с транскрипционным фактором NF- κ B, модифицирует внутриклеточные функции последнего, в частности, усиливает экспрессию генов, запускающих апоптоз [7]. Повышенная продукция виментина и β -тропомиозина, отвечающих за сохранность структуры цитоскелета [7], может иметь компенсаторное значение, направленное на поддержание клеточной целостности в условиях осложненной гестации. Не вполне ясны последствия для развития ЗРП увеличения экспрессии эндоплазматического шаперона, играющего важную роль в эндоплазматическом ретикулеуме при ядерной сигнализации, фолдинге и секреции ряда белков [8]. По-видимому, изменение его продукции в плаценте будет отражаться на процессах, находящихся в сфере влияния данного полипептида – белковом гомеостазе и клеточной дифференцировке.

Протеомный анализ плаценты при беременности, осложнившейся преэклампсией, выявил отсутствие 19 белков, из которых нами идентифицировано 6. В их числе следует отметить субъединицу 2 комплекса Agr 2/3 (actin-related protein – актин-подобный белок), 20S протеасому (α -субъединица 6-типа), ответственную за интенсивность катаболической фазы плацентарного метаболизма, 60S кислый рибосомальный белок, необходимый для осуществления процессов трансляции. Кроме того, обнаружено снижение экспрессии аннексина A4, β -актина и α -тропомиозина. Известно, что немышечные изоформы актина находятся в цитоплазматических структурах в виде микрофиламентов, участвующих в транспорте внешнего сигнала с поверхности клетки в ядро [7]. В то же время,

α -тропомиозин, комплексируясь с актиновыми филаментами, обеспечивает миграцию клеток и цитокенез [7].

Развитие преэклампсии сопровождается появлением дополнительных белков-отличия, из которых 7 идентифицировано. Выявленное повышение экспрессии митохондриальной аконитатгидратазы и пероксиредоксина-4 может играть значительную роль в изменении свободнорадикальных процессов и редокс-статуса плаценты, а также модификации степени восстановления электронов дыхательной цепи в митохондриях плаценты. Нарушение этих процессов является важной составляющей развития окислительного стресса, сопровождающего, как известно, прогрессирование преэклампсии.

Усиленная продукция таких молекулярных шаперонов как белок теплового шока 60 (Hsp60) и эндоплазмин, контролирующих процессы ремоделирования нативного состояния белков [8, 9], возможно, имеет компенсаторный характер в поддержании корректного фолдинга ряда регуляторных белков. Появление белка 14-3-3 эпсилон, связанного с модулированием эффекторных влияний трансформирующего фактора роста- β и фактора некроза опухоли- α может приводить к усилению апоптоза [10]. В свою очередь, повышение экспрессии проапоптозных генов может способствовать увеличению продукции α -актинина-4, образующего мультимолекулярный комплекс с ядерным фактором NF- κ B [7].

Сравнительный анализ результатов исследования плаценты при ЗРП и преэклампсии позволил обнаружить как общие изменения протеомного профиля по сравнению с таковым при физиологической беременности, так и определенные отличия.

Заключение

Таким образом, материалы настоящей работы свидетельствуют о том, что развитие осложненной беременности, происходит на фоне изменения продукции белков, участвующих в регуляции апоптоза, редокс-статуса, клеточной дифференцировки и пролиферации, обладающих функциями шаперонов, трансдукторов клеточной сигнализации. Данные изменения, очевидно, имеют патогенетическое значение в формировании осложненной беременности. Различия в протеомных спектрах плаценты может определять специфику развития акушерской патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barbosa E.B., Vidotto A., Polachini G.M. et al. Proteomics: methodologies and applications to the study of human diseases // *Rev. Assoc. Med. Bras.* – 2012. – Vol. 58, N 3. – P. 366-375.
2. Upadhyay R.D., Balasinar N.H., Kumar A.V. et al. Proteomics in reproductive biology: beacon for unraveling the molecular complexities // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2013. – Vol. 1834, N 1. – P. 8-15.
3. Gharesi-Fard B., Zolghadri J., Kamali-Sarvestani E. Proteome differences of placenta between pre-eclampsia and normal pregnancy // *Placenta.* – 2010. – Vol.31, N 2. – P.121-125.
4. Shnyder S.D., Hubbard M.J. ERp29 is a ubiquitous resident of the endoplasmic reticulum with a distinct role in secretory protein production // *J. Histochem. Cytochem.* – 2002. – Vol. 50, N 4. – P. 557-566.
5. Rescher U, Gerke V. Annexins-unique membrane binding proteins with diverse functions // *J. Cell Sci.* – 2004. – Vol.117, Pt 13. – P.2631-2639.
6. Artal-Sanz M., Tavernarakis N. Prohibitin and mitochondrial biology // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 20, N 8. – P. 394-401.
7. Пинаев Г.П. Сократительные системы клетки: от мышечного сокращения к регуляции клеточных функций // *Цитология.* – 2009. – Т. 51, N 3. – С. 172-181.
8. Yang Y., Li Z. Roles of heat shock protein gp96 in the ER quality control: redundant or unique function? // *Mol. Cells.* – 2005. – Vol. 20, N 2. – P. 173-182.
9. Cappello F., Conway de Macario E., Marasà L. et al. Hsp60 expression, new locations, functions and perspectives for cancer diagnosis and therapy // *Cancer Biol. Ther.* – 2008. – Vol. 7, N 6. – P. 801-809.
10. Zuo S., Xue Y., Tang S. et al. 14-3-3 epsilon dynamically interacts with key components of mitogen-activated protein kinase signal module for selective modulation of the TNF-alpha-induced time course-dependent NF-kappaB activity // *J. Proteome Res.* – 2010. – Vol. 9, N 7. – P. 3465-3478.



УДК: 616-053:31+616-2-022 ·7-[547·789·8]

Л.Ф. Долотова

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПЕНТАГИДРАТА СЕЛЕНИТА НАТРИЯ НА РАЗВИТИЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО СЕПСИСА У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ С СИНДРОМОМ ДЫХАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ (СДР) И ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ИВЛ

*Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43/38/2. E-mail: Dolotoval@rambler.ru*

Цель: улучшение результатов лечения доношенных новорождённых с СДР и церебральной ишемией, находящихся на ИВЛ, связанное с уменьшением частоты возникновения бактериальных осложнений, путём использования пентагидрата селенита натрия.

Материалы и методы: проведено контролируемое рандомизированное клиническое исследование применения пентагидрата селенита натрия. Обследовано 76 новорожденных находящихся в критическом состоянии. В I группе (n=36), кроме стандартной интенсивной терапии принятой в отделении, вводили пентагидрат селенита натрия в дозе 10 мкг/кг/сут внутривенно струйно медленно, в течение 10 дней, II группа (n=40) – группа контроля.

Результаты: в ходе исследования обнаружено, что из 76 пациентов сепсисом заболели 11 человек (14,5%). В I группе (получавшей пентагидрат селенита натрия) сепсис наблюдался у 2 (5,5%) новорожденных, тогда как во II группе, у 9 (22,5%) новорождённых.

Выводы: в процессе испытания выявлено и статистически достоверно доказано, что в группе детей получавших пентагидрат селенита натрия, сепсис развивался в 4,5 раза реже ($p < 0,05$), чем во второй.

Ключевые слова: селен, сепсис, синдром дыхательных расстройств новорожденных.

L.F. Dolotova

INFLUENCE OF PROPHYLACTIC PENTAHYDRATE OF SELENIT OF SODIUM ON THE FREQUENCY OF THE DEVELOPMENT OF BACTERIAL SEPSIS AT FULL-TERM NEWBORN BABIES WITH THE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AND THE CEREBRAL ISCHEMIA, BEING ON AVL

*Rostov Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43/38/2 st. Mechnikova, Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: Dolotoval@rambler.ru.*

Purpose: the aim of the study was to improve the results of treatment of the full-term babies with SDR and cerebral ischemia, being on AVL, connected with a decrease of the incidence of bacterial complications, by using sodium selenite pentahydrate.

Materials and methods: controlled randomized blind clinical test of application of sodium selenite pentahydrate at newborns with RDS and the cerebral ischemia being on the artificial ventilation of lungs (AVL) was carried out. 76 newborn children being in a critical condition were surveyed. Randomization was carried out by a method of the computer program of a random number generator. In I group (n=36), entered sodium selenite pentahydrate in a dose of 10 mkg/kg/days intravenously slowly, within 10 days, II group (n=40) – group of control.

Results: sepsis as a complication of the underlying disease, developed in 11 (14,5%) patients from 76 patients included in the study. Moreover, in group I (treated by selenase) sepsis occurred in 2 (5,5%) infants, while in group two II, in 9 (22,5%) patients.

Summary: thus, in our study conclusive, statistically significant evidence was obtained that, using sodium selenite pentahydrate is not only a significant decrease (4.5-fold) ($p < 0.05$).

Key words: selenium, sepsis (SIRS), respiratory distress syndrome of newborns.



Синдром дыхательных расстройств (СДР), по данным ВОЗ, на протяжении последних лет занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и перинатальной смертности, причём среди как доношенных, так и среди недоношенных детей [1]. Основным методом лечения новорождённых с СДР, до сих пор, остаётся своевременно начатая искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ), которая может привести к возникновению бактериальных осложнений [2]. Одним из самых грозных осложнений, встречающихся при проведении различных видов респираторной поддержки у новорождённых с СДР, является синдром системной воспалительной реакции (SIRS) или сепсис. Необходимо отметить, что несмотря на интенсивное внедрение нанотехнологий появления более мощных антибактериальных препаратов, а также нового поколения современной аппаратуры, больших достижений в лечении сепсиса не отмечается. Количество летальных исходов при SIRS/сепсисе достигает порядка 15 - 50% [3]. Однако в последние годы появилось множество работ о положительном влиянии селена (селеносодержащих препаратов) на организм, который способен влиять на причинно-следственные механизмы развития тяжёлых инфекций, а также контролировать и ограничивать свободно радикальное окисление липидов, тем самым, предотвращая функциональные органо-системные расстройства [4, 5]. Более того, в исследованиях Angstwurm M.W.A. et al. (2007), Berger M.M. et al. (2007), Heyland D.K. et al. (2007) доказано, что применение адъювантной высокодозной терапии пентагидратом селенита натрия (Selenase[®], Biosyn, Германия) снижает летальность у пациентов с выраженным сепсисом и септическим шоком [6, 7, 8]. Кроме того, установлено, что у новорождённых отмечается низкая обеспеченность селеном [9], в связи с чем применение селеносодержащих препаратов вносит определённую перспективу в лечении СДР осложнённого сепсисом. Однако большинство работ по изучению действия пентагидрата селенита натрия проводилась у недоношенных детей [10, 11]. Информация о применении пентагидрата селенита натрия у доношенных новорождённых с СДР и церебральной ишемией, находящихся на ИВЛ, отсутствует, что и определяет актуальность настоящих исследований.

Цель исследования - улучшение результатов лечения доношенных новорождённых с СДР и церебральной ишемией, находящихся на ИВЛ, связанное с уменьшением частоты возникновения бактериальных осложнений, путём использования пентагидрата селенита натрия.

Материал и методы

На базе детского реанимационного отделения ФГБУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» Минздрава России, было проведено открытое проспективное контролируемое рандомизированное клиническое исследование эффективности пентагидрата селенита натрия (торговое название Selenase[®], Biosyn, Германия) у доношенных новорождённых с СДР, находящихся на ИВЛ. Данное исследование проводилось с соблюдением

этических норм и с учётом предварительно полученного добровольного информированного согласия родителей ребёнка.

В исследование включено 76 новорождённых с СДР и церебральной ишемией, находящихся на ИВЛ. Все пациенты находились в тяжёлом или крайне тяжёлом состоянии, обусловленном симптомами дыхательной недостаточности (оценка по шкале Даунса составила $8,5 \pm 1,5$ балла), родились с оценкой по шкале Апгар на первой минуте $3,1 \pm 1,1$ балла (на 5-ой минуте $5,1 \pm 1,1$), в сроке гестации $39,1 \pm 1,1$ недель, массой тела 3350 ± 250 г, и поступили в отделение детской анестезиологии и реаниматологии (ДАРО) в первые 48 часов жизни. При поступлении в АРО новорождённые были разделены на 2 клинические группы. Рандомизация осуществлялась методом компьютерной программы генератора случайных чисел. Если в результате программы выпадал номер от 1 до 50, дети включались в I группу ($n=36$), если выпадал номер от 51 до 100, дети включались во II группу ($n=40$) составившую группу сравнения. Детям I группы ($n=36$) вводили пентагидрат селенита натрия в дозе 10 мкг/кг/сут, внутривенно струйно медленно, в течение 10 дней. Доза 10 мкг/кг/сут соответствовала рекомендациям по дозированию данного препарата у детей [14, 15, 16, 17]. Новорождённые I и II групп получали стандартную интенсивную терапию включающую респираторную терапию, антибактериальную, инфузионно-трансфузионную, парентеральное питание, соответствующую тяжести состояния и заболевания, принятую в реанимационном отделении. Однако детям I группы ($n=36$) дополнительно вводили пентагидрат селенита натрия в указанной дозировке.

Новорождённым, вошедшим в исследование, проводилось полное клинико-лабораторное обследование в следующие сроки: при поступлении в ДАРО, на 3-5 сутки, 10 сутки или в исходе заболевания. Лабораторные методы исследования включали в себя оценку: 1) общего клинического анализа крови (выполняемого на автоматическом гематологическом анализаторе "CelltacF"МЕК-8222J/К, (Япония) ежедневно); 2) биохимию крови (общий белок, мочевины, креатинин); 3) тест на прокальцитонин; 4) комплексное бактериологическое обследование посевов крови, мочи, мазков из пупочной ранки, глаз, носа, зева, трахеи, смыва из эндотрахеальной трубки, ликвора (при необходимости) (с целью идентификации возбудителей и определения антибиотикочувствительности).

Анализ и обработку статистических данных проводили с использованием стандартных пакетов прикладных программ «Megastat» и «Statistica-6». Результаты считались статистически значимыми при значениях ошибки первого рода ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Анализ литературных данных показал, что применение селеносодержащих препаратов способствует не только, снижению ССВР/сепсиса [6, 7, 8, 12], но и уменьшению тяжести септического процесса, что мы и наблюдаем в нашей работе. Из 76 пациентов вошедших в исследование, сепсис, как осложнение основного



заболевания, развился у 11 (14,5%) человек. Причём, в I группе (получавшей пентагидрат селенита натрия)

ССВР наблюдался у 2 (5,5%) новорождённых, тогда как во II группе, у 9 (22,5%) (рис.1).

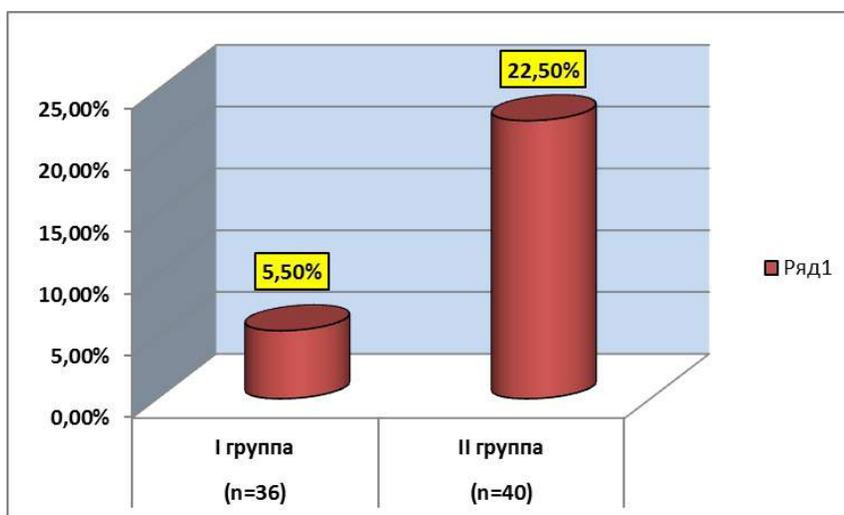


Рис. 1. Частота развития сепсиса в I и II группах

Следует отметить, что у 3 (7,5%) из 9 пациентов 2-й группы сепсис протекал в форме септикопиемии с явлениями гнойного менингита, менингоэнцефалита, двухсторонней пневмонии, а также с явлениями эндотоксикоза и полиорганной недостаточности (ПОН). У остальных детей обеих групп развивался острый неонатальный сепсис в форме септицемии (10,5%).

Для постановки клинического диагноза «сепсис» использовалось сочетание не менее двух симптомов синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) с обязательным наличием любого гнойно-воспалительного очага, с положительной гемокультурой либо с наличием клинических признаков инфекции [3].

Клинические симптомы, сопровождавшие острый неонатальный сепсис у доношенных новорождённых с СДР и церебральной ишемией в обеих группах не имели статистических различий ($p > 0,05$) и были следующими:

выраженная бледность кожных покровов, с сероватым оттенком на фоне мраморности (100%), периферический акроцианоз (81, 8%), венозная сеть на передней брюшной стенке (91%), вздутие живота (91%), гепатоспленомегалия (100%); в лёгких при аускультации крепитирующие хрипы (100%), тахикардия 165-180 ударов в минуту (100%), приглушенность сердечных тонов (100%), систолический шум на верхушке сердца (100%).

Лабораторные данные (биохимия крови) выявленные у новорождённых с СДР, осложнённым сепсисом, также не имели статистических различий между I и II группами ($p > 0,05$): гипераммониемия (мочевина крови $12,4 \pm 2,4$ ммоль/л), гиперкреатининемия (креатинин крови = $133,72 \pm 22,4$ мкмоль/л), гиперлактатемии (лактат крови = $7,8 \pm 3,03$ ммоль/л), снижение клиренса эндогенного креатинина = $27,24 \pm 12,04$ мл/мин), гипоальбуминемия (альбумин = $31,76 \pm 3,7$ г/л) (рис. 2).

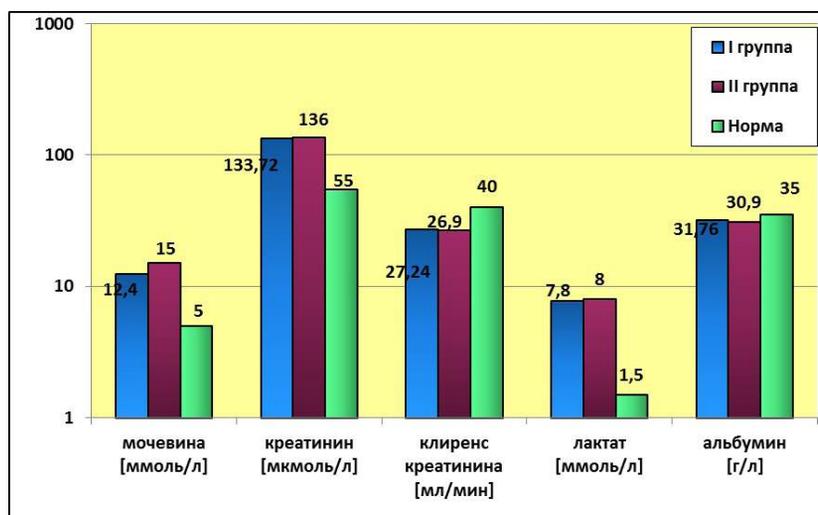


Рис. 2. Биохимические показатели при сепсисе в I и II группах, в сравнении с нормой



Подтвердить диагноз ССВР/сепсиса, позволили следующие критерии: 1) в общем анализе крови – тенденция к гиперлейкоцитозу с нейтрофиллёзом или лейкопения: лейкоциты крови от 14 до 20×10⁹/л – отмечались у 5 пациентов (45%); лейкоциты крови от 21 до 30×10⁹/л – у 2 детей (18%); лейкоциты крови свыше 30×10⁹/л – у 2 (18%); лейкопения (5×10⁹/л) у 1 ребёнка (9%); нормальное количество лейкоцитов крови у 1 новорождённого (9%); 2) тест на прокальцитонин (ПКТ), нг/мл: ПКТ > 10 нг/мл зарегистрирован у 7 (63,6%) пациентов из 11; ПКТ ≥ 2 нг/мл – отмечался у 2 (18%); ПКТ ≥ 0,5 нг/мл – отмечался у 2 (18%); 3) показатели раннего и позднего апоптоза лимфоцитов, (норма: 9 и 0,5 соответственно), %: ранний апоптоз лимфоцитов от 10% до 15% – у 5 детей (45,4%), от 16% до 20% – у 3 пациентов (27,3%), свыше 20% – у 3 новорождённых (27,3%); поздний апоптоз лимфоцитов от 0,6% до 1,0% – у 1 ребёнка (9%), от 1,1% до 3,0% – у 7 пациентов (63,6%), свыше 3,0% – у 3 детей (27,3%); 4) показатель С - реактивного белка (СРБ), мг/л: СРБ = 6 мг/л – отмечался у 2 (18,2%) пациентов; СРБ = 12 мг/л – у 3 (27,3%) человек; СРБ = 18 мг/л – у 4 (36,4%) человек; СРБ = 20 мг/л и выше – у 1 (9%) ребёнка и ещё у одного новорождённого (9%) показатель СРБ был отрицательным.

Необходимо отметить, что у 5 (45%) новорождённых из 2-й группы диагноз сепсиса был подтверждён наличием положительной гемокультуры (кровь набирали из периферической вены в строго асептических условиях при поступлении в ДАРО и в динамике). В 2 случаях, возбудителем являлся *Staphylococcus gallinarum*, в третьем – *Enterococcus faecium*, в четвертом – *Staphylococcus haemolyticus*, в пятом – дрожжеподобные грибы рода *Candida*, в остальных 6 случаях кровь оставалась стерильной. Вышеуказанная флора (стафилококки и энтерококки) сохранили чувствительность только лишь к ванкомицину и линезолиду. Основными путями заражения новорождённых были зев (27,3%) и трахея (72,7%).

У двух новорождённых 2-й группы (n=40), в связи с появлением судорожного синдрома, выбухание и пульсации большого родничка, с лечебно-диагностической

целью проводили люмбальную пункцию. Анализ ликвора выявил следующие изменения: реакция Панди (+), белок = 0,099 г/л, цитоз - 84/3, нейтрофилы = 60%, лимфоциты = 40%, бактерии (+), эритроциты неизмененные (++) , ликвор вытекал под давлением (частыми каплями или струйно); в другом случае – ликвор мутный вязкий, реакция Панди (++++), цитоз – не подсчитан, нейтрофилы = 60%, лимфоциты = 40%. Вышеуказанные изменения ликвора у новорождённых с СДР позволили поставить диагноз гнойного менингита.

Таблица 1

Распределение и расчёт критерия Фишера-Ирвина

Группы	Критерий Фишера-Ирвина		
	сепсис	нет сепсиса	Всего
I группа (n=36)	2	34	36
II группа (n=40)	9	31	40
Всего	11	65	76

Несмотря на то что ни один ребёнок заболевший сепсисом не имел летальный исход, чётко прослеживается связь частоты развития сепсиса в исследуемых группах с применением пентагидрата селенита натрия.

С целью проверки гипотезы о том, что использование пентагидрата селенита натрия снижает частоту развития ССВР (сепсиса), произведён точный расчёт критерия F (критерий Фишера-Ирвина) в отношении двусторонней альтернативы при 5%-ном уровне значимости (таблица 1). При расчёте данного критерия, получен следующий результат: различия достоверны (p = 0,0358).

Таким образом, в ходе нашего исследования было получено неопровержимое статистически значимое доказательство того, что при использовании пентагидрата селенита натрия, происходит значительное снижение заболеваемости сепсисом среди новорождённых с СДР и церебральной ишемией, находящихся на ИВЛ.

ЛИТЕРАТУРА

- William D. Fraser. Amnionfusion for the Prevention of the Meconium Aspiration Syndrome / D. William Fraser et al. // N. Engl. J. of Med. – 2005. – Vol. 353. – P. 909-917.
- Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. Практическое руководство / В.К. Таточенко. – М.: «ПедиатрЪ», 2012. – 480 с.
- Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у детей. – М.: Изд. Мокеев, 2001. – С. 44-45.
- Makhoul I.R. Selenium concentrations in maternal and umbilical cord blood at 24-42 weeks of gestation: basis for optimization of selenium supplementation to premature infants / I.R. Makhoul, R.N. Sammour, E. Diamond et al. // Clin. Nutr. - 2004. – Vol. 23. – P. 373-381.
- Knuppel R.A. Oxidative Stress and Antioxidants: Preterm Birth and Preterm Infants / R.A. Knuppel, I. Mohamed, J. Jamest, J. Martin Tucker and John C. Morrison // J. Preterm Birth - Mother and Child. – 2012. – N 5. – P. 125-150.
- Angstwurm M.W.A. Selenium in Intensive Care (SIC) Study: Results of a prospective randomised, placebocontrolled, multiple-centre study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis and septic shock / M.W.A Angstwurm, L. Engelmann, T. Zimmermann et al. // Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 35. – P. 118-126.
- Berger M.M. Trace element requirements in critically ill burned patients / M.M. Berger, A. Shenkin // J. Trace Elem. Med. Biol. – 2007. – Vol. 21, N 1. - P 44-48.
- Heyland DK. Selenium supplementation in critically ill patients: can too much of a good thing be a bad thing? / D.K. Heyland // Crit Care. - 2007. – Vol. 11. – P. 153-156.
- Заугстад О.Д. Недоношенный ребёнок / О.Д. Заугстад, перев. Проф. Е.Н. Байбариной, М.: ГЭОТАР – Медиа. – 2012. – 192 с.
- Daniels L. Randomised clinical trial of parenteral selenium supplementation in preterm infants / L. Daniels, R. Gibson, K. Simmer // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed. – 1996. – Vol. 74. – P. 158-164.
- Darlow B.A. The New Zealand Neonatal Study Group. The effect of selenium supplementation on outcome in very low birth weight infants: A randomized controlled trial / B.A. Darlow, C.C. Winterbourn, T.E. Inder, P.J. Graham, J.E. Harding, P.J. Weston, N.C. Austin, D.E. Elder, N. Mogridge, I.N. Buss, K.B. Sluis // Journal of Pediatrics. – 2000. – Vol. 136. – P. 473-480.
- Zimmermann T. et al. Selensubstitution bei Sepsis patienten. Eine prospektiv randomisierte Studie / T. Zimmermann, S. Albrecht., H. Kuhne Vogelsang U., R. Grutzmann., S. Koppasch // Med. Klein. – 1997. – Vol. 3. – P. 3-4.



УДК 616.34-089.86-073.75

**А.А. Ибатуллин, И.В. Верзакова, М.Л. Макарьева, Ф.М. Гайнутдинов,
Л.Р. Аитова, М.В. Тимербулатов**

РОЛЬ ВНУТРИПРОСВЕТНОЙ ДОППЛЕРОГРАФИИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ СРОКОВ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ОПЕРАЦИИ У СТОМИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

*Башкирский государственный медицинский университет,
Кафедра факультетской хирургии с курсом колопроктологии,
Кафедра функциональной диагностики с курсом ИПО
Россия, 450071, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: art-ibatullin@yandex.ru*

Цель: определить роль внутрипросветной ультрасонографии с доплерографией в определении изменений, происходящих в кишечнике стомированных больных, в установлении сроков и показаний выполнения реконструктивно-восстановительной операции.

Материал и методы: приведены результаты внутрипросветной ультрасонографии с доплерографией у 79 стомированных больных, перенесших радикальные операции по поводу рака левой половины толстой кишки, осложненного острой толстокишечной непроходимостью.

Результаты: внедрение методов внутрипросветной ультразвуковой доплерографии позволило определить оптимальные сроки для выполнения восстановительной операции начиная с 4-й недели при достижении максимальной скорости кровотока в стенке $10,45 \pm 0,92$ см/с и толщины стенки приводящей кишки $0,18 \pm 0,02$ см.

Ключевые слова: кишечная стома, внутриспросветная ультрасонография, доплерография, восстановительная операция.

**A.A. Ibatullin, I.V. Verzakova, M.L. Makaryeva, F.M. Gaynutdinov,
L.R. Aitova, M.V. Timerbulatov**

ROLE OF INTRALUMINAL DOPPLEROGRAPHY IN DETERMINATION OF RESTORATIVE OPERATION TERMS IN PATIENTS WITH STOMAS

*Bashkirian State Medical University,
Department of faculty surgery with coloproctology course,
Department of functional diagnostics with refresher courses for doctors
3 Lenina st., Ufa, 450071, Russia. E-mail: art-ibatullin@yandex.ru*

Purpose: to determine the role of intraluminal ultrasonography with dopplerography in estimation of intestinal wall's changes in patients with stomas and to establish the terms for restorative operation.

Materials and methods: results of intraluminal ultrasonography with dopplerography in 79 patients with stomas were studied. All patients were underwent radical surgery for left sided colon cancer complicated by acute intestinal obstruction.

Results: use of method of intraluminal ultrasound dopplerography enabled to determine terms for restorative operations beginning from the 4th week. At this time blood peak flow in the intestinal wall achieves $10,45 \pm 0,92$ sm/s and thickness of the adducting intestinal wall becomes $0,18 \pm 0,02$ sm. Since the proposed diagnostic and treatment methods were taken up in our clinical practice the period of complete rehabilitation was reduced from 7 to 5,31 months in patients with terminal stoma and from 6,15 to 2,6 months in patients with loop stoma. Frequency of postoperative complications was reduced from 32,9 to 15,5%, statistically significant.

Key words: intestinal stoma, intraluminal ultrasonography, dopplerography, restorative operation.



Введение

Ключевым этапом комплексной реабилитации стомированных больных является восстановительная операция (ВО). ВО должна выполняться в приемлемом состоянии здоровья, о чем свидетельствует здоровый аппетит, соответствующее увеличение веса, относительное отсутствие усталости и возобновление предоперационной профессиональной деятельности. Крайне важно, чтобы зажили раны, купировался воспалительный процесс, анемия была скорректирована и иммуносупрессивные эффекты были сведены к минимуму [1].

Рекомендуемые сроки выполнения ВО, по данным различных авторов, сильно варьируются. В большинстве случаев ВО выполняют не ранее, чем через 6 месяцев, объясняя это тем, что за данный период стихают воспалительные явления в брюшной полости, полностью ликвидируются последствия основного заболевания и значительно улучшается общее состояние больного [2]. При этом отмечается, что спустя 9–12 месяцев атрофия стенки кишки приобретает резко выраженный характер [3].

Проведенные цитологические исследования обнаруживали воспалительные изменения в стенке кишки в срок до 2 месяцев после формирования колостомы [4]. Позднее этих сроков воспалительные изменения в стенке кишки практически не выявлялись. В связи с этим ВО выполняют через 12 недель [5]. Наименьшее количество осложнений было получено при выполнении ВО в сроки 3 месяца [1].

Ряд авторов оптимальными сроками ликвидации стомы считает 2 месяца [6]. По их мнению, за этот период происходят адекватное восстановление всех функций организма и массы тела, стабилизация адгезивного и спаечного процесса, а сформированные в эти сроки анастомозы в функциональном отношении наиболее полноценны. При выполнении операции в эти сроки возможно осуществление тщательной ревизии внутренних органов, особенно печени, для выявления метастазов и их удаления, что позволяет скорректировать дальнейшее лечение больных.

Несмотря на существенный прогресс методов ультразвуковой диагностики заболеваний кишечника [7,8,9,10] мы не нашли в литературе сообщений о возможности выполнения данного метода диагностики у стомированных больных с целью определения изменений происходящих в стомированной кишке в динамике, что могло бы помочь в определении сроков «созревания» стомы для выполнения ВО.

До сих пор нет четких критериев определения сроков выполнения восстановительной операции, а внедрение внутрипросветного ультразвукового исследования с доплерографией у стомированных больных несомненно представляет практический интерес в решении данной проблемы.

Материалы и методы

В основу настоящего исследования положены ре-

зультаты изучения динамики изменений, происходящих в стомированной кишке у 79 стомированных больных, перенесших радикальные операции по поводу рака левой половины толстой кишки осложненного острой толстокишечной непроходимостью. Среди больных было 44 мужчины (55,7%) и 35 женщин (44,3%). Средний возраст пациентов составил $63,1 \pm 12,9$ года. 47 пациентов имели одностольную (59,5%) и 32 (40,5%) - двустольную колостому, в связи с чем у первых изучались показатели в приводящей кишке, а у вторых - показатели в отводящей кишке.

У больных ($n=24$) с одностольной колостомой внутрисветное ультразвуковое исследование с доплерографией в приводящей кишке проводилось в следующие сроки после выведения стомы: 1 неделя, 2 недели, 4 недели, 8 недель, 12 недель и 16 недель. Группу сравнения составили пациенты ($n=23$) с одностольной колостомой, которым данная операция была выполнена более чем 24 недели назад, т. е. в сроки, когда произошло «созревание» стомы.

Динамика ультразвуковых показателей, полученных при внутрисветном дуплексном сканировании в отводящей кишке, изучена у 18 больных с двустольными колостомами на разных сроках в сравнении с 14 пациентами с двустольными колостомами (группа сравнения), которым стомирующая операция была выполнена в сроки более чем 20 недель.

Исследование проводилось на аппаратах HDI 4000 и ALOKA 4000 (рис. 1). При этом учитывались максимальная и минимальная скорости кровотока в стенке и брыжейке кишки, индекс резистентности и толщина кишечной стенки.

Ультразвуковое исследование проводилось конвексными датчиками с частотой 3,5–5 мГц и ректальными датчиками 5–9 мГц, введенными в просвет стомы в четырех режимах сканирования: в режиме «серой шкалы», цветного доплеровского картирования и энергетического картирования, а также в спектральном доплеровском режиме.

В режиме «серой шкалы» обращали внимание на размеры, эхоструктуру, дифференциацию слоев кишечной стенки, выясняли имеются ли параколостомические осложнения.

В режимах цветного доплеровского картирования и энергетического картирования выявляли наличие кровотока кишечной стенки и брыжейки. В спектральном режиме оценивали количественные и качественные характеристики доплеровского сдвига частот кровотока: максимальную систолическую скорость (V_{max}), конечную диастолическую скорость (V_{min}), индекс резистентности, соотношение систолической и диастолической составляющих спектра, наличие систолического спектрального окна, наличие или отсутствие отрицательной фазы спектра. Для исключения влияния различных факторов на гемодинамику доплерографические показатели измеряли в идентичных стандартных условиях: натощак, в положении лежа на спине, при задержке дыхания без дополнительного вдоха.



Рис. 1. Методика проведения внутриспросветной ультразвуковой доплерографии

Результаты и их обсуждение

При оценке полученных результатов в ранние сроки после наложения стомы было выявлено утолщение стенки кишки, понижение её эхогенности, отсутствие диффе-

ренцировки на слои, усиление кровотока и повышение скоростных показателей. В последующем наблюдалось постепенное уменьшение толщины кишечной стенки, повышение её эхогенности, снижение степени её васкуляризации и скоростных показателей (табл. 1).

Таблица 1

Показатели изменений в приводящем отделе стомированной кишки, согласно данным внутриспросветной ультразвуковой доплерографии у больных с одностольной стомой

Показатели	Сроки, неделя						
	1-я (n=24) M±s	2-я (n=24) M±s	4-я (n=24) M±s	8-я (n=24) M±s	12-я (n=24) M±s	16-я (n=24) M±s	>24-х (n=23) M±s
v_{\max} в стенке (см/с)	16,13± 1,05	14,61± 1,18	14,04± 1,39	13,12± 1,48	11,36± 1,18	10,45± 0,92	10,58± 0,93
v_{\min} в стенке (см/с)	1,73± 0,44	2,19± 0,52	1,88± 0,29	1,66± 0,45	1,67± 0,57	2,36± 0,22	1,91±0,3
v_{\max} в брыжейке (см/с)	14,82± 2,08	28,73± 7,35	22,59± 3,57	19,62± 1,94	20,31± 5,12	20,7± 4,79	21,04± 3,49
Толщина стенки (см)	0,5±0,04	0,44±0,03	0,39±0,03	0,32±0,03	0,23±0,03	0,18±0,02	0,18±0,03
Венозный кровоток (n=24) n (%)	22 (91,7)	13 (54,2)	7 (29,2)	3 (12,5)	2 (8,3)	–	–

Определение критерия Фридмана показало статически значимые изменения максимальной скорости кровотока (V_{\max}) в стенке приводящей кишки и брыжеечных сосудах, а также изменения толщины приводящей кишки при $p=0,000001$. При межгрупповом сравнении вычисляли критерий Вилькоксона с учетом поправки Бонферони (95% статистически значимые различия соответствовали $p=0,0083$). Изменения показателей минимальной скорости кровотока (V_{\min}) как в стенке, так и в брыжеечных сосудах, а также индексы резистентности были минимальными и не показали статической значимости различий, в

связи с чем дальнейшее межгрупповое сравнение не проводилось. V_{\max} в стенке приводящей кишки на 1-й неделе составила $16,13\pm 1,05$ см/с, на 2-й неделе снизилась до $14,61\pm 1,18$ см/с ($p=0,0035$). В последующем, на 4-й неделе, данный показатель снизился статистически незначимо до $14,04\pm 1,39$ см/с ($p=0,838$). Через 8 недель V_{\max} составила $13,12\pm 1,48$ см/с ($p=0,00796$). Затем на 12-й неделе данный показатель снижался до $11,36\pm 1,18$ см/с ($p=0,000003$).

Проведенное исследование на 16-й неделе показало статически значимое снижение V_{\max} до $10,45\pm 0,92$ см/с ($p=0,0022$). В группе сравнения данный показатель не ме-



нялся и составлял $10,58 \pm 0,93$ см/с, в связи с чем сравнение V_{\max} у больных в сроки 16 недель и более 24 недель не показало статистически значимых различий ($p=0,838$). Изменения медианы максимальной скорости кровотока в стенке приводящей кишки у ряда больных приближались к показателям в сроки более 24 недель уже на 4-й неделе, т.е. данный показатель, рассматриваемый как критерий «зрелости» стомы, у некоторых больных говорил о возможности выполнения ВО уже в сроки 4–12 недель.

Изменение толщины стенки приводящей кишки на разных сроках выведения стомы происходило следующим образом: на первой неделе данный показатель составил $0,5 \pm 0,04$ см с последующим статистически значимым уменьшением до $0,44 \pm 0,03$ см при $p=0,000018$. На 4-й неделе толщина приводящей кишечной стенки составила $0,39 \pm 0,03$ см при $p=0,000788$. Данный показатель на 8-й и 12-й неделях составил $0,32 \pm 0,03$ см и $0,23 \pm 0,03$ см соответственно при $p=0,000068$ и $0,000018$. Затем (на 16-й неделе) происходило дальнейшее уменьшение ($p=0,000018$ в сравнении с 12-й неделей) толщины кишечной стенки до $0,18 \pm 0,02$ см и соответствовало толщине приводящей стенки у пациентов группы сравнения – $0,18 \pm 0,03$ см ($p=0,9169$). Таким образом, выявлена корреляция уменьшения

показателя V_{\max} и толщины стенки приводящей кишки.

V_{\max} в стенке отводящей кишки на 1-й неделе составила $12,89 \pm 0,92$ см/с, которая на второй неделе снижалась до $11,39 \pm 0,69$ см/с ($p=0,001867$) (табл. 2). В последующем на 4-й, 8-й и 12-й неделях данный показатель снижался статистически незначимо – до $10,41 \pm 0,82$ см/с, $10,03 \pm 0,8$ см/с и $9,63 \pm 0,66$ см/с соответственно ($p=0,01856$, $p=0,0868$ и $p=0,1578$). Через 16 недель V_{\max} составила $8,49 \pm 0,79$ см/с ($p=0,007631$). В группе сравнения ($n=14$) у больных с существующей стомой более 20 недель данный показатель составлял $8,29 \pm 0,93$ см/с. Проведенное сравнение показателя V_{\max} в стенке отводящей кишки у больных в сроки 16 и более 20 недель не показало статистически значимых различий ($p=0,5049$). Тем не менее, дальнейшее межгрупповое сравнение предыдущих сроков выведения стомы 1, 2, 4, 8 недель с группой сравнения показало высокую статистическую значимость различий данного показателя при $p=0,000982$, за исключением сравнения с 12-й неделей, где $p=0,004286$. Темп снижения медианы V_{\max} в стенке отводящей кишки был выше в сроки до 4 недель, затем V_{\max} в отводящей кишке продолжала падать, но не так быстро, и в сроки 16 недель приближалось к минимуму, соответствуя уровню V_{\max} у больных группы.

Таблица 2

Показатели изменений в отводящем отделе стомированной кишки, согласно данным внутриспросветной ультразвуковой доплерографии у больных с двустольными стомами

Показатели	Сроки, неделя						
	1-я (n=18) M±s	2-я (n=18) M±s	4-я (n=18) M±s	8-я (n=18) M±s	12-я (n=18) M±s	16-ть (n=18) M±s	>20-ти (n=14) M±s
v_{\max} в стенке (см/сек)	$12,89 \pm 0,92$	$11,39 \pm 0,69$	$10,41 \pm 0,82$	$10,03 \pm 0,8$	$9,63 \pm 0,66$	$8,49 \pm 0,79$	$8,29 \pm 0,93$
v_{\min} в стенке (см/сек)	$1,78 \pm 0,87$	$2,23 \pm 1,17$	$1,93 \pm 0,91$	$2,17 \pm 0,95$	$2,37 \pm 1,13$	$2,28 \pm 1,21$	$1,85 \pm 0,9$
Толщина стенки (см)	$0,34 \pm 0,03$	$0,32 \pm 0,02$	$0,27 \pm 0,02$	$0,25 \pm 0,02$	$0,22 \pm 0,03$	$0,16 \pm 0,02$	$0,17 \pm 0,02$
Венозный кровоток (n,%)	15, 83,3%	8, 44,4%	4, 4,17%	–	–	–	–

Изменение толщины стенки отводящей кишки на разных сроках выведения стомы происходило следующим образом: на 1-й неделе данный показатель составил $0,34 \pm 0,03$ см с последующим уменьшением до $0,32 \pm 0,02$ см при $p=0,033$. На 4-й неделе толщина приводящей кишечной стенки составила $0,27 \pm 0,02$ см ($p=0,000655$). Данный показатель на 8-й и 12-й неделях составил $0,25 \pm 0,02$ см и $0,22 \pm 0,03$ см соответственно при $p=0,009226$ и $0,000196$. Затем происходило дальнейшее статистически значимое уменьшение толщины кишечной стенки до $0,16 \pm 0,02$ см ($p=0,000196$), а в сравнении с толщиной стенки у больных группы сравнения со сроком более 20 недель при уровне $0,17 \pm 0,02$ см статистическая значимость отсутствовала ($p=0,221$). Сравнение данного показателя на различных сроках выведения стомы с данными у больных группы сравнения показало высокую статистическую значимость различий при $p=0,000196$ сроков 1–8 недель и $p=0,000293$ в сравнении с толщиной отводящей кишечной стенки в

12 и более 20 недель. Таким образом, так же как и в приводящей кишке, выявлено соответствие уменьшения V_{\max} и толщины стенки отводящей кишки, однако, начиная с 4-й недели, темп снижения V_{\max} в стенке отводящей кишки падал, что объясняется эффективностью гидромассажа, который пациенты начинали именно в эти сроки. Тем не менее, этого явно было недостаточно, и кровоток хоть медленнее, но продолжал снижаться.

Анализируя результаты динамического внутриспросветного ультразвукового дуплексного сканирования стомированных больных, можно сделать вывод о том, что изменения происходящие в приводящем и отводящем отделах стомированной кишки играют противоположную роль. С одной стороны, чем дольше отводящая кишка отключена, тем более выражена атрофия, с другой стороны, выраженность воспалительного процесса в приводящем отделе обратно пропорционально срокам, прошедшим с момента выведения стомы.



В связи с вышесказанным, ВО операция должна выполняться уже в те сроки, когда воспалительный процесс в приводящем отделе достиг своего минимума, а атрофия отводящего отдела еще не столь выражена. Как показывает проведенное исследование, эти сроки достаточно вариабельные и у ряда пациентов уже через 4–12 недель после наложения стомы максимальная скорость кровотока в стенке снижается до $10,45 \pm 0,92$ см/с, а толщина стенки приводящей кишки достигает $0,18 \pm 0,02$ см, т.е. приближается к уровням изученных показателей группы сравнения. Следует отметить, что у больных с наложенной стомой в плановом порядке данные показатели снижались быстрее, что позволяло планировать ВО в более ранние сроки.

Результаты проведенного исследования учитывались при планировании сроков выполнения восстановительной операции у стомированных больных. Наряду с этим при выставлении показаний к ВО учитывались состояние

больных, стадия основного заболевания, план проведения химиотерапии и др.

Заключение

Результаты проведенного внутриспросветного ультразвукового исследования у стомированных больных позволили определить динамику объективных изменений происходящих в стомированной кишке. Установлены параметры изученных показателей, при которых происходит нормализация кровотока в кишечной стенке, что может свидетельствовать о «созревании» стомы и готовности пациента к реконструктивно-восстановительной операции. Данное исследование является безопасным, не требует специальной подготовки пациента и специалистов, что позволяет рекомендовать включить его в комплекс предоперационного обследования для определения индивидуальных сроков проведения восстановительной операции.

ЛИТЕРАТУРА

- Martínez, J.L. Factors related to anastomotic dehiscence and mortality after terminal stomal closure in the management of patients with severe secondary peritonitis / J.L. Martínez, E. Luque-de-León, P. Andrade // J. Gastroint. Surg. – 2008. – Vol. 12, № 12. – P. 2110–2118.
- Восстановление непрерывности толстой кишки у колостомированных больных / М.Д. Ханевич, Э.А. Агаларова, М.А. Шашолин, А.А. Зязин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. – Т. 14, № 1. – С. 50–53.
- Сафронов, Д.В. Сравнительная характеристика одноствольных и двуствольных колостом / Д.В. Сафронов, Н.И. Богомолов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т. 16, № 1. – С. 72–79.
- Воробьев, Г.И. Подготовка больных с двуствольными и краевыми колостомами к восстановительным операциям / Г.И. Воробьев, В.С. Зикас, Д.К. Павалькис // Хирургия. – 1991. – № 3. – С. 93–95.
- Проктэктомия с сохранением элементов наружного сфинктера в хирургии нижеампулярного рака прямой кишки / Г. Воробьев, Ю.А. Шельгин, П. Еропкин [и др.] // Хирургия. – 2008. – № 9. – С. 8–14.
- Реконструктивно-восстановительные операции у больных после обструктивной резекции толстой кишки / Б.С. Запорожченко, В.И. Шишлов, А.А. Горбунов [и др.] // Клінічна хірургія. — 2011. — № 7. — С. 19–21.
- Собственный опыт лечения осложненных форм дивертикулярной болезни толстой кишки / В.М. Тимербулатов, Р.Р. Фаязов, Д.И. Мехдиев [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – № 5. – С. 68–71.
- Ультразвуковое исследование в диагностике дивертикулярной болезни ободочной кишки и ее хронических воспалительных осложнений / Л.П. Орлова, С.И. Ачкасов, Ю.Л. Трубачева [и др.] // Колопроктология. – 2013. – № 1. – С. 19–27.
- Эволюция взглядов использования УЗИ в диагностике и лечении острых хирургических заболеваний органов брюшной полости / И.В. Верзакова, Л.Н. Какаулина, М.Л. Макарьева [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2012. – № 2. – С. 252. Martínez, J.L. Factors related to anastomotic dehiscence and mortality after terminal stomal closure in the management of patients with severe secondary peritonitis / J.L. Martínez, E. Luque-de-León, P. Andrade // J. Gastroint. Surg. – 2008. – Vol. 12, № 12. – P. 2110–2118.
- Восстановление непрерывности толстой кишки у колостомированных больных / М.Д. Ханевич, Э.А. Агаларова, М.А. Шашолин, А.А. Зязин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. – Т. 14, № 1. – С. 50–53.
- Сафронов, Д.В. Сравнительная характеристика одноствольных и двуствольных колостом / Д.В. Сафронов, Н.И. Богомолов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т. 16, № 1. – С. 72–79.
- Воробьев, Г.И. Подготовка больных с двуствольными и краевыми колостомами к восстановительным операциям / Г.И. Воробьев, В.С. Зикас, Д.К. Павалькис // Хирургия. – 1991. – № 3. – С. 93–95.
- Проктэктомия с сохранением элементов наружного сфинктера в хирургии нижеампулярного рака прямой кишки / Г. Воробьев, Ю.А. Шельгин, П. Еропкин [и др.] // Хирургия. – 2008. – № 9. – С. 8–14.
- Реконструктивно-восстановительные операции у больных после обструктивной резекции толстой кишки / Б.С. Запорожченко, В.И. Шишлов, А.А. Горбунов [и др.] // Клінічна хірургія. — 2011. — № 7. — С. 19–21.
- Собственный опыт лечения осложненных форм дивертикулярной болезни толстой кишки / В.М. Тимербулатов, Р.Р. Фаязов, Д.И. Мехдиев [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – № 5. – С. 68–71.
- Ультразвуковое исследование в диагностике дивертикулярной болезни ободочной кишки и ее хронических воспалительных осложнений / Л.П. Орлова, С.И. Ачкасов, Ю.Л. Трубачева [и др.] // Колопроктология. – 2013. – № 1. – С. 19–27.
- Эволюция взглядов использования УЗИ в диагностике и лечении острых хирургических заболеваний органов брюшной полости / И.В. Верзакова, Л.Н. Какаулина, М.Л. Макарьева [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2012. – № 2. – С. 252.

ПОСТУПИЛА 11.12.2014



УДК 616-001-091-053.2:612.013

В.М. Караваев¹, В.В. Леванович, Ю.С. Александрович², К.В. Пшениснoв²

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СМЕРТЕЛЬНОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМЫ У ДЕТЕЙ В СЛУЧАЯХ ПАДЕНИЯ С ВЫСОТЫ

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,

¹Кафедра патологической анатомии,

*²Кафедра анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО
ул. Литовская д. 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия. E-mail: karavaevvm@yandex.ru,
spb@gpma.ru, jalex1963@mail.ru, Psh_K@mail.ru*

Цель: изучить особенности структуры и объёма смертельной сочетанной травмы, частоту морфологических проявлений сотрясения тела у детей в случаях падения с высоты.

Материалы и методы: на материале судебно-медицинских исследований трупов 147 детей и 110 взрослых, погибших в результате падения с высоты, проведено сравнительное исследование особенностей сочетанной травмы в детском возрасте.

Результаты: объём повреждений при падении с высоты у детей меньше, чем у взрослых. Это обусловлено меньшей частотой отдельных повреждений, меньшим количеством травмированных областей тела. Вместе с тем, проявления сотрясения тела в виде повреждения фиксирующего аппарата органов грудной полости и живота, у детей более выражены.

Выводы: значимых различий в распределении повреждений между областями тела у детей и взрослых не установлено.

Ключевые слова: сочетанная травма, кататравма, падение с высоты, дети.

V.M. Karavaev¹, V.V. Levanovich, Y.S. Aleksandrovich², K.V.Pshenisnov²

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF FATAL CONCOMITANT INJURY CAUSED BY FALLING FROM HEIGHTS IN CHILDREN

Saint Petersburg State Pediatric Medical University,

¹Department of Pathological Anatomy,

*²Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatric PT and APE
2 Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: karavaevvm@yandex.ru, spb@gpma.ru, jalex1963@mail.ru, Psh_K@mail.ru.*

Purpose: explore the features of the structure and volume of combined fatal injuries, the frequency of morphological manifestations shake the body in children in cases of falls from a height.

Materials and Methods: results of forensic investigations of corpses of 147 children and 110 adults, who dead by falling from considerable height were analyzed.

Results: comparative study of the lesions, detected by autopsy in children with concomitant injuries showed their less severity than in adults. They were manifested by lower frequency of multiple lesions.

Summary: nevertheless, such types of injuries as damages of fixing apparatus of thoracic and abdominal organs in children were registered more frequently than in adults. There were no revealed any significant differences in distribution of lesions of body regions in children and adults.

Key words: concomitant injury, falling from height, fatal outcomes in children



Введение

В последние десятилетия во всём мире отмечается стремительный рост травматизма [1], в том числе и смертельного, что ставит проблему сочетанной травмы в ряд наиболее актуальных [2, 3, 4]. Особое значение вопросы сочетанной механической травмы имеют для детей: в Российской Федерации при общем росте травматизма населения за 2000-2005 гг. на 3,8% детей и подростков показатели составили 11,4% и 17,8% соответственно [5]. По данным Бюро судебно-медицинской экспертизы СПб, доля случаев тупой сочетанной травмы среди исследованных трупов детей возросла с 22% в 2003 г. до 30,9% в 2012 г. [6]. В структуре детского травматизма ведущее место занимают случаи автомобильной травмы и падения с высоты [7, 8, 1]; на долю падения с высоты в РФ приходится 12,8% смертельной механической травмы детей [9].

При всей актуальности сочетанной травмы детей её судебно-медицинские аспекты являются практически не исследованными, не изучены особенности сочетанной травмы у детей при отдельных видах травматизма. Одним из важных механизмов травмы внутренних органов при грубых механических повреждениях является сотрясение (инерционная травма). Однако большинство исследований, касающихся вопросов таких повреждений, посвящено взрослым [10, 11]; лишь в единичных работах освеще-

ны отдельные проявления инерционной травмы у детей [12].

Цель исследования - изучить особенности структуры и объёма смертельной сочетанной травмы, частоту морфологических проявлений сотрясения тела у детей в случаях падения с высоты.

Материал и методы

Объектом исследования явились 147 трупов детей (63 собственных наблюдений и данные 84 акта из архива ГБУЗ СПб БСМЭ) и 110 трупов взрослых (собственные наблюдения). Погибшие дети были в возрасте от новорождённости до 18 лет (средний возраст $11,6 \pm 5,6$ лет), взрослые - в возрасте от 19 до 89 лет ($38,5 \pm 16,8$ лет). Смерть всех потерпевших наступила на месте происшествия.

При математической обработке и сравнении полученных данных применены метод углового преобразования Фишера (рф) и критерий знаков (ркз). Оценка тяжести травмы проведена по шкалам ВПХ-П (МТ) [5] и PTS [1, 20].

Результаты и их обсуждение

Данные о частоте отдельных повреждений у детей и взрослых представлены в табл. 1.

Таблица 1

Частота отдельных проявлений сочетанной травмы у детей и взрослых при падении с высоты

Локализация повреждений	Дети		Взрослые		Значимость различий рф
	абс.	%	абс.	%	
Травма головы	139	94,6	102	92,7	>0,05
Повреждения кожи головы *	119	81,0	86	78,2	>0,05
Переломы черепа *	91	61,9	75	68,2	>0,05
Повреждение головного мозга и его оболочек *	129	87,8	87	79,1	<0,04
Травма шеи	28	19,0	33	30,0	<0,03
Повреждения кожи шеи *	14	9,5	19	17,3	<0,04
Травма груди	141	95,9	108	98,2	>0,05
Повреждения кожи груди *	66	44,9	55	50,0	>0,05
Переломы скелета грудной клетки *	86	58,5	106	96,4	<0,001
Повреждения органов грудной полости *	141	95,9	106	96,4	>0,05
Травма живота	110	74,8	97	88,2	<0,005
Повреждения кожи живота *	45	30,6	39	35,5	>0,05
Повреждения органов живота *	108	73,5	95	86,4	<0,005
Травма таза	79	53,7	81	73,6	<0,001
Повреждения кожи тазовой области *	44	29,9	44	40,0	<0,005
Переломы таза *	64	43,5	74	67,3	<0,001
Позвоночно-спинномозговая травма	60	40,8	73	66,4	<0,001
Повреждения позвоночника *	42	28,6	58	52,7	<0,001
Повреждения спинного мозга и его оболочек *	45	30,6	64	58,2	<0,001
Травма конечностей	124	84,4	100	90,9	>0,05
Повреждение кожи конечностей *	120	81,6	100	90,9	<0,02
Переломы конечностей *	80	54,4	77	70,0	<0,005

* - повреждения, учитываемые при расчёте объёма травмы



Оценка наружных повреждений показала, что у детей те или иные повреждения кожи имели место на 408 областях тела, что составило 46,3% от максимально возможного количества (повреждения кожи всех областей тела во всех наблюдениях). У взрослых показатель был выше ($p < 0,02$) – наружные повреждения отмечены на 343 областях (52,0%). Наиболее существенные различия отмечены по частоте повреждений кожи тазовой области.

Ещё более значимые различия между сравниваемыми группами установлены по объёму переломов. Если за 100% принять переломы всех пяти отделов скелета во всех наблюдениях, то у детей показатель составил 49,4%, у взрослых – 70,9% ($p < 0,001$). Установлены существенные различия ($p < 0,001$ - $p < 0,005$) по частоте переломов почти всех, за исключением черепа, отделов скелета.

Различий по объёму повреждений внутренних органов между группой детей и взрослых не установлено, показатели составили 75,8% и 80,0% соответственно (за

100% принято повреждение головного мозга или его оболочек, органов грудной полости, органов брюшной полости, спинного мозга или его оболочек во всех наблюдениях).

Вместе с тем, и повреждения органов, в частности органов грудной и брюшной полости, у детей имеют свои особенности. Одним из механизмов повреждения внутренних органов при падении с высоты является травма ускорения (сотрясение тела), проявлением которой являются повреждения фиксирующего аппарата органов.

В связи с тем, что в архивных актах не всегда точно указана локализация повреждений на внутренних органах, сравнительная оценка частоты проявлений инерционной травмы проведена только на собственном материале – 62 ребёнка и 110 взрослых. Признаки сотрясения тела в виде повреждения фиксирующего аппарата тех или иных органов грудной полости (рис. 1) и живота (рис. 2) у детей отмечены в 59 случаях (95,2%), у взрослых в 102 случаях (92,7%, $p > 0,05$).



Рис. 1. Кровоизлияние и разрыв плевры в области корня правого лёгкого (мальчик 3 года 2 мес.)

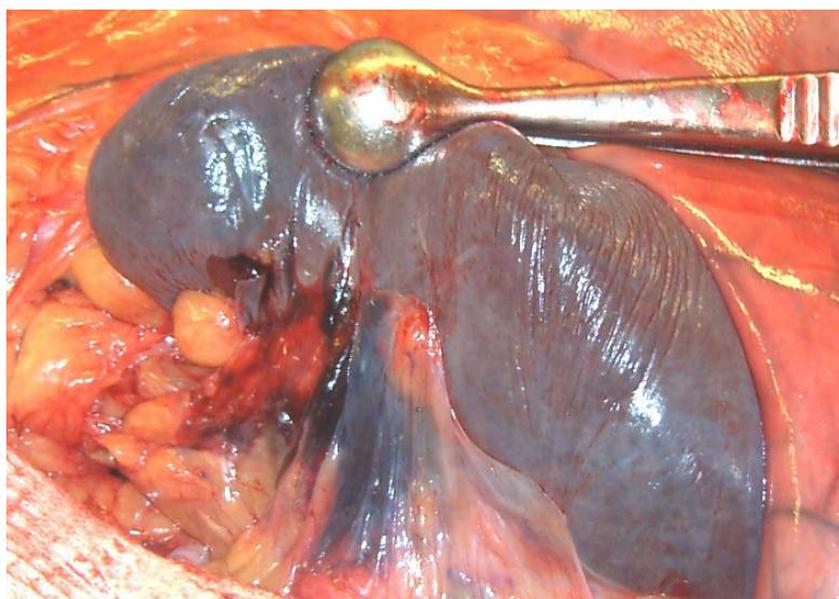


Рис. 2. Кровоизлияния и разрыв в области ворот селезёнки (девушка 14 лет)



Данные о проявлениях инерционной травмы на отдельных органах представлены в табл. 2.

Таблица 2

Частота отдельных проявления инерционной травмы у детей и взрослых при падении с высоты

Характер повреждений	Дети		Взрослые	
	абс.	%	абс.	%
Повреждения корня правого и левого лёгкого*	89	73,0	141	64,1
Повреждения правого и левого лёгкого только в области корня	20	16,4	14	6,4
Повреждения на основании сердца*	36	58,1	54	49,1
Повреждения сердца только на основании	22	35,5	31	28,2
Повреждения в области связочного аппарата печени*	36	58,0	55	50,0
Повреждения печени только в области связочного аппарата	17	27,4	13	11,8
Повреждения в области ворот правой и левой почки*	50	41,0	89	40,5
Повреждения правой и левой почки только в области ворот	41	33,6	73	33,2
Повреждения в области ворот селезёнки*	24	38,7	43	39,1
Повреждения селезёнки только в области ворот	15	24,2	35	31,8
Кровоизлияния в связки желудка*	3	4,8	9	8,2
Кровоизлияния в брыжейку*	15	24,2	23	20,9

* - повреждения, учитываемые при расчёте объёма проявлений инерционной травмы.

Хотя статистически значимые различия ($p < 0,05$ - $p < 0,001$) установлены только по частоте инерционных повреждений лёгких и печени, из табл. 2 можно видеть, что у детей по 9 из 12 позиций показатели были выше, чем у взрослых. Объём инерционных повреждений, в процентах к максимально возможному их количеству по оцениваемым признакам, составил у детей 45,3%, у взрослых 41,8%. Установленные отличия могут быть обусловлены как слабостью связочного аппарата у детей, так и большей отно-

сительной массой внутренних органов [15, 16, 17, 18].

Оценка структуры повреждений тела не позволила установить существенных отличий между сравниваемыми группами (рис. 3). И у детей, и у взрослых большая доля приходилась на повреждения груди, второе место занимала травма головы. Значимые различия установлены только по позвоночно-спинномозговой травме, доля которой в совокупности повреждений у детей была меньше, чем у взрослых ($p < 0,03$).

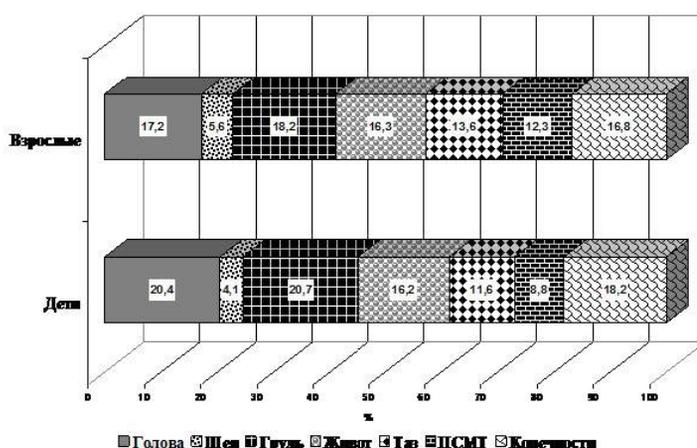


Рис. 3. Распределение повреждений между областями тела у детей и взрослых

Из данных, представленных в табл. 1, можно видеть, что по 19 из 22 позиций показатели частоты повреждений у детей были меньше, сравниваемые группы достоверно отличаются по критерию знаков ($rkz < 0,01$). Исключение составляет лишь травма головы, повреждения которой у

детей встречаются несколько чаще, чем у взрослых. Данная особенность может быть обусловлена отличиями пропорций тела взрослых и детей, особенно младшего возраста, у которых голова имеет большие относительные размеры и массу [19, 20].



Меньшее количество отдельных повреждений у детей в случаях падения с высоты оказало влияние и на количе-

ство повреждённых областей тела (рис. 4).

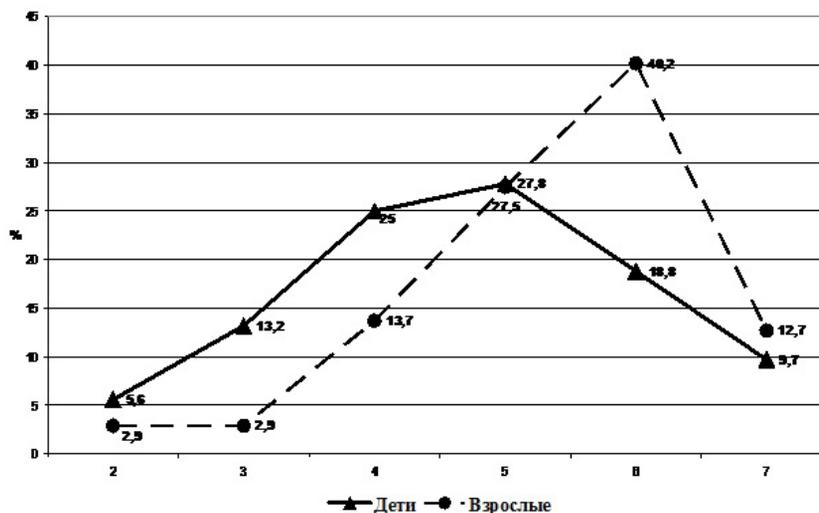


Рис. 4 Распределение наблюдений по количеству повреждённых областей тела

Из рисунка можно видеть, что у детей более чем в половине наблюдений отмечали повреждения 4-5 областей тела, в то время как у взрослых преобладали случаи повреждений 6-и областей.

Для совокупной оценки сочетанной травмы у детей

и взрослых в случаях падения с высоты проведён расчёт объёма повреждений по 15 (табл. 1) и 110 признакам. За 100% принимали наличие всех учитываемых повреждений во всех наблюдениях. Полученные результаты представлены на рис. 5.

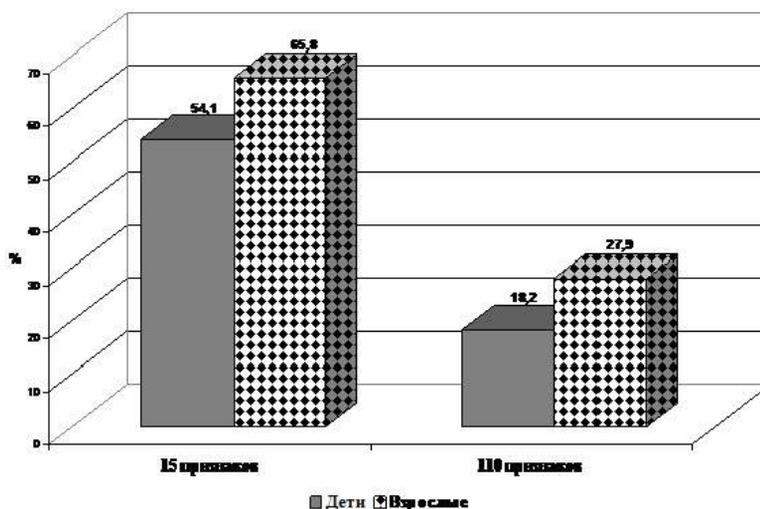


Рис. 5 Объём повреждений, полученных при падении с высоты, у детей и взрослых

Из рисунка можно видеть, что вне зависимости от количества учитываемых признаков, объём сочетанной травмы у детей в случаях падения с высоты достоверно меньше ($p < 0,001$), чем у взрослых.

Можно ожидать, что меньший объём повреждений у

детей предполагает и меньшую тяжесть травмы. В настоящее время существуют десятки шкал для оценки тяжести травмы как у детей, так и у взрослых. Однако практически все известные методики предназначены для оценки тяжести повреждений у живых пострадавших и основа-



ны на учёте клинических признаков. Нами применены шкалы ВПХ-П (МТ) [21] и Ганноверский код политравмы (PTS) [13, 14], в которых основное внимание уделено морфологическим проявлениям травмы. Вместе с тем и эти шкалы, созданные на основе клинических наблюдений, не могут быть непосредственно применены для оценки сек-

ционных наблюдений. Расчёт тяжести травмы по шкалам ВПХ-П (МТ) и PTS позволяет судить лишь о тенденциях и применён для сравнения с результатами определения объёма повреждений.

На рис. 6 представлены средние значения показателей тяжести травмы в сравниваемых группах.

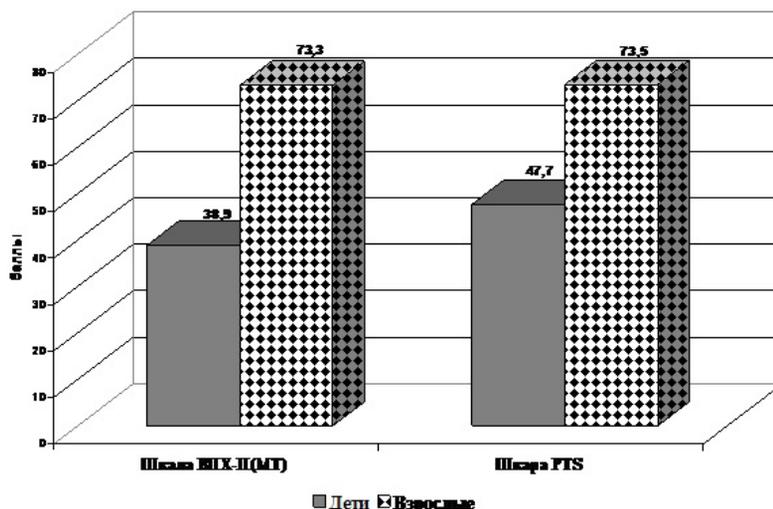


Рис. 6 Тяжесть повреждений, полученных при падении с высоты, у детей и взрослых

Сопоставление данных, представленных на рис. 5,6, свидетельствует о том, что тупая сочетанная травма, полученная в результате падения с высоты, у детей характеризуется меньшим, в сравнении со взрослыми, объёмом и меньшей тяжестью повреждений.

Шкалы ВПХ-П (МТ) и PTS были созданы не только для оценки тяжести травмы, но и определения вероятной летальности. Данные расчёта вероятной летальности по шкале ВПХ-П(МТ) и PTS приведены в табл. 3, 4.

Таблица 3

Вероятная летальность по шкале ВПХ-П(МТ)

Количественная оценка в баллах	Летальность в %	Дети, количество случаев		Взрослые, количество случаев	
		абс.	%	абс.	%
0,05-0,4	0	0	0	0	0
0,5-0,9	< 1	0	0	0	0
1,0-12,0	1 – 50	20	13,6	1	0,9
> 12,0	> 50	127	86,4	109	99,1
	Итого	147	100	110	100

Таблица 4

Вероятная летальность по шкале PTS

Количественная оценка в баллах	Летальность в %	Дети, количество случаев		Взрослые, количество случаев	
		абс.	%	абс.	%
< 19	до 10%	10	6,8	3	2,7
20-34	до 25%	35	23,8	5	4,5
35-48	до 50%	39	26,5	12	10,9
> 49	до 75%	63	42,9	90	81,8
	Итого	147	100	110	100



Оценка по шкале ВПХ-П (МТ) показывает, что почти у 14% погибших детей условная вероятность выживания составляла не менее 50%. Шкала PTS даёт ещё более высокий прогноз выживания детей – в 57% случаев условная прогнозируемая летальность была менее 50%. У взрослых показатели были существенно ниже – 0,9% и 18% соответственно.

Полученные результаты нельзя принимать буквально и следует оценивать со значительными оговорками. Шкалы, основанные только на морфологических критериях, не учитывают опасные клинические проявления травмы – шок, кома и др. В шкалу PTS не включены многие грубые повреждения, не встречающиеся в клинической практике. Таким образом, полученные результаты позволяют говорить лишь о некоей тенденции. Тем не менее, можно полагать, что тупая сочетанная травма детей предоставляет большие возможности по спасению жизни пострадавших при своевременном оказании медицинской помощи.

Анализ оказания помощи детям с сочетанной травмой на догоспитальном этапе [22] показал, что выживаемость детей достоверно коррелирует с адекватностью оказания медицинской помощи в первые 20-30 минут после травмы. На существенную зависимость показателей леталь-

ности от качества экстренной помощи детям, пострадавшим в ДТП, указывает и Кешинян Р.А. [23]

По данным Яниной Н.А. [7], проводившей анализ сочетанной черепно-мозговой травмы детей по Санкт-Петербургу за 2004 г., у 19% погибших детей летальный исход был предотвратимым, у 23,9% – условно предотвратимым. Проведение оценки сочетанной черепно-мозговой травмы у взрослых по нескольким городам РФ [24] показало, что у них летальный исход был предотвратимым лишь в 13-15% случаев смерти пострадавших.

Выводы

1. Результаты сравнительного исследования случаев смертельной сочетанной травмы при падении с высоты у детей и взрослых показали, что для детей характерно меньшее количество повреждений, меньший объём и тяжесть травмы.

2. Признаки инерционных повреждений органов грудной и брюшной полости у детей наблюдаются несколько чаще, чем у взрослых.

3. Существенных различий в распределении повреждений между областями тела в сравниваемых группах не установлено.

ЛИТЕРАТУРА

1. World report on child injury prevention/ edited by Margie Peden ... [et al]. World Health Organization 2008.
2. Политравма / под ред. Е.К. Гуманенко, В.К. Козлова. – М.: «ГЭ-ОТАР-Медиа», 2008. – 608 с.
3. Соколов В.А. Множественные и сочетанные травмы / В.А. Соколов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 512 с.
4. Okeniyi J. A. Road Traffic Injuries Among Semi-Urban African Children: Assessment Of Severity With The Pediatric Trauma Score / J. A. Okeniyi [et al.] // The Internet Journal of Third World Medicine. – 2005. – vol. 2, № 2. Режим доступа: http://www.ispub.com/journal/the_internet_journal_of_third_world_medicine/archive/last.html
5. Андреева Т.М. Травматизм в Российской Федерации в начале нового тысячелетия / Т.М. Андреева, Е.В. Огрызко, И.А. Редько // Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова. – 2007. – №2. – С. 59-63. Александрович Ю.С. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. 2-е изд., дополн. и испр. Справочник. / Ю.С. Александрович, В.И. Гордеев – СПб.: изд-во «Сотис», 2010. – 248 с.
6. Караваев В.М. Судебно-медицинская характеристика смертельной тупой сочетанной травмы у детей: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / В.М. Караваев. – СПб, 2013. – 39 с.
7. Янина Н.А. Сочетанная и множественная черепно-мозговая травма у детей (клинико-статистическая характеристика и пути совершенствования медицинской помощи) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Янина. – СПб, 2009. – 21 с.
8. Sefrin P. Präklinische Versorgung von Kindern mit Schädelhirntrauma / Sefrin P., Brandt M., Kredel M. // German Medical Science 2004;2:Doc02. – Режим доступа: <http://www.egms.de/en/journals/gms/2004-2/000012.shtml>
9. Клевно В.А. Современное состояние и проблемы судебно-медицинской экспертизы трупа / В.А. Клевно // Актуальные вопросы судебно-медицинской экспертизы трупа. Материалы Всероссийской научно-практической конференции – СПб, 2008. – ч. 2. – С. 12-18.
10. Калмыков К.Н. Судебно-медицинские аспекты повреждений печени тупыми предметами / К.Н. Калмыков, А.А. Карандашев, В.В. Колкутин, Ф.А. Сигалов. – М.: ООО Издательство «Юрлитинформ», 2002. – 96 с.
11. Соседко Ю.И. Диагностика основных видов травматического воздействия при травме органов живота тупыми предметами / Ю.И. Соседко. – Ижевск: Экспертиза, 2001. – 239 с.
12. Хохлов В.В. Закрытая травма груди у детей с летальным исходом / В.В. Хохлов // Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики. – Барнаул, 1985. – С. 43-46.
13. Александрович Ю.С. Оказание нейрохирургической помощи детям в отделениях реанимации и интенсивной терапии общего профиля центральных районных больниц / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов, Р.И. Череватенко // Медицина катастроф. – 2010. – №1 (69) – С. 23-25
14. Oestern H.J. Die Klassifizierung der Verletzungsschwere / H.J. Oestern, J. Stunn, H. Tscherne // Hefte zur Unfallheilkunde. – 1983. – Bd.156. – S. 171-176.
15. Андронеску А. Анатомия ребёнка / А. Андронеску. – Бухарест, 1970. – 363 с.
16. Савицкая Е.В. Возрастные особенности сердца / Е.В. Савицкая, Т.Н. Надъярная, Н.Р. Карклина // Вестник Педиатрической академии. Сборник научных трудов. Выпуск 7. – СПб, изд. СПбГПМА, 2007. – С. 56-65.
17. Mendez D.R. Overview of blunt abdominal trauma in children / Donna Reyes Mendez // Электрон. данные. – Режим доступа: www.uptodate.com/patients/.../topic.do?...
18. Saxena A.K. Abdominal Trauma / Amulya K Saxena, Michael L Nance, Nicolas Lutz, Perry W Stafford // eMedicine Pediatrics: Surgery, 4 Nov 2010. – Электрон. дан. – Режим доступа: emedicine.medscape.com/.../940726-overview-
19. Bruce G. Shaken Baby: Convicted, But Beyond a Reasonable Doubt? / Gross Bruce // The Forensic Examiner, – March 22, 2009. – Режим доступа: <http://www.theforensicexaminer.com/archive/spring09/21/>
20. Plitponkarnpim Adisak. Traffic Injuries in Children: The Problem of Safety Inequity, and Social Neglected. – Электрон. Дан. – 2009. – Режим доступа: www.atransociety.com/2009/pdf/.../download/.../3.%20Dr.%20Adisak.pdf
21. Гуманенко Е.К. Сочетанные травмы с позиции объективной оценки тяжести травмы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е.К. Гуманенко. – СПб, 1992.
22. Цехмистро, Т.Л. Анализ сочетанных травматических повреж-



дений у детей на догоспитальном этапе [Электронный ресурс] / Т.Л. Цехмистро и др. – Харьков, 2009. – Режим доступа: <http://www.emergencymed.org/ua/index.php?option=com>

23. Кешинян, Р.А. Дорожно-транспортный травматизм у детей: медико-социальные аспекты проблемы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.35 / Кешинян Р.А. – М., 2010. – 40 с.

24. Яковенко, И.В. Медико-социальные аспекты сочетанной черепно-мозговой травмы и пути совершенствования медицинской помощи пострадавшим (в городах с различной численностью населения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И.В. Яковенко. – СПб, 2008. – 33 с.

ПОСТУПИЛА 06.04.2014

УДК: 613.15:62

С.В. Козуля¹, Р.С. Сеитова¹, В.Я. Акименко²

МИКРОФЛОРА КОНДЕНСАТА, ОБРАЗУЮЩЕГОСЯ В СПЛИТ-СИСТЕМАХ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА РИСКА

¹Крымский государственный медицинский университет имени С. И. Георгиевского, кафедра общей гигиены с экологией

Россия, 295006, Симферополь, бульвар Ленина 5/7. E-mail: sergiykozulya@list.ru.

²Институт гигиены и медицинской экологии НАМН Украины им. А. Н. Марзеева, Лаборатория гигиены шума жилых и общественных сооружений

Украина, 02094, г. Киев, ул. Попудренка 50. E-mail: v_ya_akimenko@mail.ru.

Цель: изучение микрофлоры, находящейся в конденсате сплит-систем, а также оценка возможности заноса образующегося аэрозоля в «зону дыхания» человека.

Материалы и методы: отбор проб конденсата из систем кондиционирования; выделение чистых культур и идентификация; моделирование условной ситуации, в которой из сплит-системы, расположенной на уровне второго этажа, стекает конденсат, содержащий условно-патогенную микрофлору.

Результаты: в конденсате обнаружена условно-патогенная микрофлора семейств Enterobacteriaceae и Pseudomonadaceae, а также *Staphylococcus aureus* и *Burkholderia cerasia*. При падении капель с высоты двух метров на твердую поверхность образуется аэрозоль. Данный аэрозоль, содержащий микрофлору конденсата, может подниматься воздушными потоками на высоту 1,5 метров – в зону дыхания взрослого человека.

Выводы: для снижения риска загрязнения конденсата условно-патогенной микрофлорой следует рекомендовать регулярную очистку и дезинфекцию систем кондиционирования. Для защиты здоровья прохожих, находящихся в зоне образования аэрозоля, желательно удалять конденсат из внутреннего блока сплит-системы непосредственно в канализационную систему.

Ключевые слова: гигиена, микрофлора воздуха, системы кондиционирования воздуха.

S.V. Kozulya¹, R.S. Seitova¹, V.Ya. Akimenko²

MICROORGANISMS OF THE CONDENSATE, FORMED IN THE SPLIT-SYSTEMS: EXPERIMENTAL RISK ASSESSMENT

¹Crimea State Medical University named after S. I. Georgievskiy, Department of General hygiene with ecology

Russian Federation, 295006, Simferopol, Lenin Avenue 5/7. E-mail: sergiykozulya@list.ru.

²Institute of Hygiene and Medical Ecology of NAMS of Ukraine named after A. N. Marzееv, Department of noise, living and public buildings

Ukraine, 02094, Kiev, Popudrenka Str, 50. E-mail: v_ya_akimenko@mail.ru.



Purpose: studying microorganisms from condensate, formed in air-conditioning systems, and assessment the possibility of elevation of aerosol to the «breathing zone» of the person.

Materials and methods: sampling of condensate from air conditioning systems; isolation of pure strains and his identification; modeling situation, when from split system, located on the second floor, streamed condensate with conditionally pathogenic bacteria.

Results: in condensate, formed in air-conditioning systems, conditionally pathogenic microflora families Enterobacteriaceae and Pseudomonadaceae, Staphylococcus aureus and Burkholderia cepacia founded. The experiment showed that fall of condensate drops on a solid surface formed aerosol. This aerosol contain microorganisms from condensate and can lifted by airflow at a height of 1.5 meters, to the breathing zone of an adult person.

Summary: to reduce the risk of the condensate contamination by conditionally pathogenic microflora regular cleaning and disinfection of air conditioning systems needed. To protect the health of casual passer from bacteria-contained aerosol, need to remove the condensate from air-conditioning system directly into the sewer system.

Key words: hygiene, microorganisms of air, air conditioning system.

Пыль, накапливающаяся в системах кондиционирования, является хорошим субстратом для роста микроорганизмов [1], поэтому проведение микробиологического мониторинга этого оборудования является актуальным вопросом профилактической медицины [2]. Однако существующие нормативные документы, регламентирующие проведение обследования, очистки и дезинфекции систем кондиционирования воздуха рассматривают их исключительно с точки зрения возможной опасности для здоровья людей, находящихся в помещениях того здания, где эти системы установлены [3].

При этом игнорируется тот факт, что в жилых домах устанавливаются, в основном, недорогие и малогабаритные сплит-системы, в которых удаление конденсата, как правило, производится через трубку, выводящую жидкость на наружную сторону здания, где она стекает со значительной высоты. Падая на твердую поверхность, капли разбиваются с образованием водного аэрозоля, который может содержать в себе микрофлору, колонизирующую данную систему кондиционирования.

Целью работы было изучение микрофлоры, находящейся в конденсате сплит-систем, а также оценка возможности заноса образующегося из конденсата аэрозоля в «зону дыхания» человека.

Материалы и методы

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе была изучена микрофлора, находившаяся в конденсате. Для этого в городе Джанкой (Республика Крым) было отобрано 40 проб конденсата сплит-систем, установленных, в основном, в продовольственных магазинах. Данные помещения выбирались в связи с их значительной посещаемостью, что предполагало большую микробную обсемененность воздуха и, как следствие, большее число находок бактериальной флоры в конденсате.

Отбор проб производился самотеком в стерильную тару, срок доставки в лабораторию – до 2-х часов с использованием сумки-холодильника [4]. Далее, при помощи стерильной мерной пипетки производился посев 0,1 мл конденсата на чашки Петри с плотными питательными средами. При этом использовались питательная среда для выделения энтеробактерий (ФГУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии», Оболонск, РФ), агар селективный солевой для вы-

деления стафилококков (Государственное предприятие бактериальных заквасок, Киев, Украина). Чашки помещались в термостат на 24 часа при температуре 37° С. Чашки с элективным соевым агаром для выделения стафилококков дополнительно выдерживались сутки при комнатной температуре. Далее проводилось выделение чистых культур и их дальнейшая идентификация [5, 6]. Путем подсчета колоний и умножения полученного числа на 10 определялась концентрация микрофлоры в конденсате – число колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл.

Второй этап проводился путем моделирования условной ситуации, в которой из сплит-системы, расположенной на уровне второго этажа, стекает конденсат, содержащий условно-патогенную микрофлору. Для этого вне помещения на двух стойках была растянута преграда из полиэтиленовой пленки высотой 2 метра (имитация стены дома). Расположение преграды – перпендикулярно направлению ветра (поскольку при угле, близком к 90° поток воздуха теоретически должен создать для аэрозоля максимальную подъемную силу).

Из расположенной на высоте 2,5 метров бюретки (имитация сплит-системы, расположенной под окном 2-го этажа) стекал физиологический раствор с музейным штаммом *E. coli* ATCC 25922. Тестовый штамм сначала разводился по отраслевому стандартному образцу мутности ОСО 42-28-86-11-П-5МЕ, что, для микроорганизмов кишечной группы, ориентировочно соответствует $0,465 \cdot 10^9$ клеток в 1 мл (согласно инструкции). Затем полученная взвесь дополнительно разводилась физиологическим раствором до концентрации, близкой к тем, что были зафиксированы при исследовании конденсата)3000 бактериальных клеток в 1мл).

Чтобы исключить контаминацию образовавшегося аэрозоля микрофлорой, находящейся на той поверхности, об которую разбиваются стекающие из бюретки капли, перед преградой была уложена продезинфицированная пластина кафельной плитки.

Наличие тестового штамма в воздухе определялось как седиментационным, так и аспирационным методами. В обоих случаях использовались чашки Петри с питательной средой для выделения энтеробактерий. При применении аспирационного метода использовался пробоотборник бактериологический «Тайфун Р-40» (производства НПП «Элеком», Киев, Украина). Были отобраны пробы воздуха в трех точках: перед преградой на высоте 0,5 метра (зона дыхания ребенка), перед преградой на вы-



соте 1,5 метра (зона дыхания взрослого), за преградой на высоте 2 метра (имитация заноса бактериального аэрозоля в окно 1-го этажа здания) [7]. Время отбора проб - 10 минут, количество чашек на одну точку отбора - 2.

Отбор проб воздуха седиментационным методом производился в тех же трех точках по методике В.Л. Омелянского [8]. Диаметр чашки - 9 см, площадь - 63 см², экспозиция - 10 минут, коэффициент пересчета на м³ - 80.

Скорость движения воздуха контролировалась при помощи измерителя скорости газовых потоков ИС-2 ПР2.601.010РЭ (производство НПФ «Проба», Киев, Украина).

Далее в лабораторных условиях проводились инкубация, выделение культуры и подтверждение ее идентичности с исходной путем сравнения биохимических свойств.

Также проводился контроль ростовых качеств культуры *E. coli* (критерий - обильный рост культуры на чашке), контроль стерильности питательной среды (критерий - отсутствие колоний на поверхности термостатированной среды) и контроль атмосферного воздуха (критерий - отсутствие *E. coli* ATCC 25922).

Результаты и их обсуждение

Во всех сорока пробах закономерно обнаруживались сапрофиты, но в 24 из них (60%) также была найдена ус-

ловно-патогенная микрофлора. В 19 пробах было обнаружено по одному условно-патогенному штамму, в 4 - два, в 1 - три (общее количество выделенных штаммов - 30). Энтеробактерии были представлены *Esherichia coli* - 7 находок (17,5% от общего числа проб), *Citrobacter diversus* - 2 (5%), *Citrobacter freundii* - 2 (5%), *Serratia marcescens* - 1 (2,5%), *Hafnia alvei* - 2 (5%), *Klebsiella pneumonia* - 1 (2,5%) и *Enterobacter aerogenes* - 1 (2,5%).

Из рода *Pseudomonas* в конденсате систем кондиционирования воздуха встречались два вида: *putida* - 3 (7,5% от общего числа проб) и *aeruginosa* - 4 (10%).

Также был обнаружен *Staphylococcus aureus* (5 проб, 12,5%) и *Burkholderia ceracia* (2 пробы, 5%).

Бактериальная обсемененность конденсата условно-патогенными бактериями, согласно полученным данным, колебалась от 60 до 3000 КОЕ на 1 мл (в среднем 693 КОЕ на 1 мл). Однако для дальнейшего моделирования мы взяли максимальное из полученных значений - (3000 КОЕ на 1 мл), что согласуется с применяемым в гигиеническом нормировании неблагоприятных факторов окружающей среды принципу аgravации (использование в эксперименте самых неблагоприятных условий).

Как видно из табл. 1, аспирационный метод продемонстрировал наличие тест-культуры в зонах дыхания как ребенка (в среднем, 75 КОЕ в кубическом метре), так и взрослого человека (в среднем, 65 КОЕ в м³).

Таблица 1.

Определение тест-культуры *E. coli* ATCC 25922 в воздухе

Точка отбора-пробы	Аспирационный метод				Седиментационный метод			
	Число колоний на чашке Петри			КОЕ/м ³	Число колоний на чашке Петри			КОЕ/м ³
	Серия 1	Серия 2	Среднее		Серия 1	Серия 2	Среднее	
0,5 метра	8	7	7,5	75	240	228	234	18720
1,5 метра	6	7	6,5	65	6	7	6,5	520
За преградой	0	0	0	0	0	0	0	0

Седиментационный метод показал более значительную разницу между средним количеством тест-культуры на разных уровнях отбора проб: на высоте 50 см зафиксировано 18720 КОЕ/м³, а на уровне 1,5 метров - 520 КОЕ/м³.

Обнаружить тест-штамм за преградой не удалось ни аспирационным, ни седиментационным методами.

Образующийся в сплит-системах конденсат содержит широкий спектр условно-патогенной микрофлоры, который в определенных условиях (например, при снижении иммунологической реактивности организма) может представлять опасность для людей [9]. Следовательно, зараженная условно-патогенной микрофлорой сплит-система может представлять угрозу здоровью прохожих, находящихся в зоне образования аэрозоля, при попадании капель конденсата на твердую поверхность. Поэтому для исключения рисков, связанных с наличием в конденсате условно-патогенной микрофлоры, следует рекомендовать регулярную очистку и дезинфекцию систем кондиционирования. Также желательнее удалять конденсат из внутреннего блока сплит-системы более безопасным для

здоровья окружающих путем, например, непосредственно в канализационную систему.

Тот факт, что обнаружить тест-штамм за преградой не удалось ни аспирационным, ни седиментационным методами, не может однозначно трактоваться как отсутствие риска заноса аэрозоля в окна нижних этажей. Порывы ветра на момент проведения работы не превышали 4,5 м/с, и более высокая скорость движения воздуха может создать большую подъемную силу для водного аэрозоля. Ситуация, при которой капли конденсата разбиваются о подоконники и козырьки балконов нижних этажей, также может способствовать заносу образовавшегося аэрозоля в ближайшие окна.

Разница показателя бактериальной загрязненности воздуха (КОЕ) при использовании разных методик может быть объяснена тем, что седиментационный метод улавливает, в основном, крупнодисперсные частицы [10], которые поднимаются потоками воздуха на незначительную высоту и быстро оседают. Пробоотборник «Тайфун», наоборот, улавливает мелкодисперсную фракцию, которая длительно находится в воздухе. Вероятно, при падении



капель образуется, преимущественно, крупнодисперсный аэрозоль, который быстро оседает в непосредственной близости от места образования и лучше улавливается седиментационным методом.

Выводы

1. Из образующегося при работе сплит-системы конденсата были выделены представители условно-патогенной микрофлоры семейств Enterobacteriaceae и Pseudomonadaceae. Также были обнаружены *Staphylococcus aureus* и *Burkholderia cepacia*.

2. Проведенный эксперимент показал заброс аэрозоля, образующегося при падении на твердую поверхность капель конденсата, на высоту 1,5 метра – в зону дыхания взрослого человека.

3. Для исключения риска для здоровья прохожих, находящихся в зоне образования аэрозоля, следует рекомендовать регулярную очистку и дезинфекцию систем кондиционирования. Также желательно удалять конденсат из внутреннего блока сплит-системы более безопасным для здоровья окружающих путем – например, непосредственно в канализационную систему.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гвелесиани Г.А. Очистка и дезинфекция систем вентиляции и кондиционеров / Г.А. Гвелесиани // СанЭпидемКонтроль. – 2009. - №4. – С. 55-56.
2. Studies on Fungal and Bacterial Population of Air-conditioned Environments / C. Ross, J. R. Menezes, T. I. Svidzinski, U. Albino // Brazilian Archives of Biology and Technology. - 2004. - №5. - Vol. 47. - P. 827-835.
3. Об организации контроля за очисткой и дезинфекцией систем вентиляции и кондиционирования. – Офиц. изд. – М. - 2004. – 27 с. – (Нормативный документ МЗ РФ. Приказ).
4. Про організацію профілактики внутрішньо лікарняних інфекцій в акушерських стаціонарах. – Офіц. вид. – К. - 2007. – 84 с. – (Нормативний документ МОЗ України. Наказ).
5. Методы культивирования микроорганизмов: ГОСТ 26670-91. – [Действителен от 1993-01-01] – М. : Комитет стандартизации и метрологии СССР, 1991. – 13 с. – (государственный стандарт СССР).
6. Биохимическая активность родов *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Hafnia*. – Офиц. изд. – Харьков. : Харьковская медицинская академия последипломного образования, 2002. – 5 с. – (Нормативный документ Харьковской медицинской академии последипломного образования. Методические рекомендации).
7. Воздух замкнутых помещений. Отбор проб. Общие положения : ГОСТ Р ИСО 16000-1-2007. – [Действителен от 2007-10-01] – М. : Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии, 2007. – 26 с. – (национальный стандарт РФ).
8. Фармацевтическая деятельность в Республике Узбекистан : справочник / Издательство имени Абу Али ибн Сины. – Ташкент, 2003.
9. Lung *Klebsiella pneumoniae* infection in anti-LPS protected and unprotected mice – Survival, bacterial load and histopathological differences / I. Franciskovic, I. Bastian, V.V. Marchesi, T. Rukavina // European Journal of Medical Research. – 2007. – V. 12. – С. 67.
10. Тихомиров В.К. Экспериментальное сравнение методов отбора проб воздуха в санитарно-гигиенических исследованиях при бактериологических исследованиях / В.К. Тихомиров, Г.М. Павловский, В.М. Тарасенко // Гигиена и санитария. – 1986. – № 4. – С. 68-70.

ПОСТУПИЛА: 04.09.2014

УДК: 616.24-053.4:612.017.1

А.А. Лебеденко, А.М. Левчин, Е.В. Носова

РЕКУРРЕНТНЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ И СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА

*Ростовский государственный медицинский университет,
Кафедра детских болезней №2*

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

Цель: изучить особенности гуморального иммунитета у детей 2-4 лет с рекуррентными респираторными заболеваниями.

Материалы и методы: обследовано 158 детей в возрасте от 2 до 4 лет. Из них 126 детей основной группы перенесшие ОРЗ 6 и более раз в год. Всем детям проводили иммунологические исследования (определение содержания IgA, IgM, IgG и IgE, а также циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и их молекулярного состава).

Результаты: у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями отмечены наиболее низкие уровни сывороточных IgA и IgM по сравнению с группой здоровых детей ($p < 0,01$). При исследовании факторов гуморального им-



мунитета нами была выявлена положительная корреляционная связь IgA с IgG ($r = 0,29$, $p < 0,001$) и IgE с ИРИ ($r = 0,24$, $p < 0,01$). Также была обнаружена обратная корреляция между IgM с IgG ($r = -0,37$, $p < 0,001$), IgM с IgE ($r = -0,16$, $p < 0,05$) относительно количеству CD22+ и IgG ($r = -0,28$, $p < 0,001$).

Выводы: указанные изменения формировались в результате длительной стимуляции иммунной системы инфекционными агентами и привели к напряженности процессов иммунного реагирования и истощению резервных возможностей организма детей.

Ключевые слова: рекуррентные респираторные заболевания, иммунная система, дети.

A.A. Lebedenko, A.M. Levchin, E.V. Nosova

RECURRENT RESPIRATORY DISEASES IN CHILDREN AND THE STATE OF HUMORAL IMMUNITY

Rostov State Medical University,

Department of Children Diseases № 2

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

Purpose: the aim of the study was to explore the features of humoral immunity in children 2-4 years with recurrent respiratory diseases attending organized children's groups.

Materials and Methods: 158 children aged 2 to 4 years were examined. 126 patients suffered from recurrent respiratory diseases (basic group) and 32 healthy children (control group).

Results: the lowest serum levels of IgA and IgM were marked in children with recurrent respiratory diseases comparison with a group of healthy children ($p < 0.01$). We have found in the study of factors of humoral immunity a positive correlation the levels of IgA with IgG ($r = 0,29$, $p < 0,001$) and IgE with IRI ($r = 0,24$, $p < 0,01$). An inverse correlation was also found between IgM to IgG ($r = -0,37$, $p < 0,001$), and IgM to IgE ($r = -0,16$, $p < 0,05$). Thus, correlative interrelations were determined in the patients of basic group, represented the disbalance of the immune system in children with RRD.

Summary: these changes were formed as a result of prolonged stimulation of the immune system and infectious agents and led to tensions of the processes of immune response and depletion of reserve capacity in children.

Key words: recurrent respiratory diseases, immune system, children.

Введение

Проблема рекуррентных респираторных заболеваний (РРЗ) у детей является одной из самых актуальных в практическом здравоохранении [1]. Практика мировой медицины свидетельствует, что РРЗ являются доминирующей патологией в структуре заболеваемости детей раннего возраста [2, 3]. Так, в Украине ежегодно регистрируется 4,5-5 млн. случаев гриппа и РРЗ среди детского контингента [3, 4]. В структуре всей детской заболеваемости острые респираторные вирусные инфекции составляют 70%, в структуре ранней детской смертности - 80% случаев [1, 2]. Даже в неэпидемические годы регистрируемая заболеваемость РРЗ во много раз превышает все основные инфекционные болезни [4].

Детям свойственно болеть острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), поскольку их иммунная система только формируется и еще не накопила достаточного количества антител, которые защищают взрослых от многих инфекций [2, 4, 5]. Кроме того, с момента рождения более 80% детей, имеющих преморбидные факторы риска, подвержены РРЗ [6].

Как известно, первое полугодие жизни ребенка считают периодом «физиологического гуморального иммунодефицита», проходящего под прикрытием пассивно

переданных материнских антител против большинства респираторных вирусов [5, 7]. Формирование детского контингента с РРЗ берет свое начало на втором году жизни ребенка [7]. Самая высокая заболеваемость ОРЗ отмечается у детей дошкольного (при посещении детского коллектива) и младшего школьного возраста [1, 8].

Целью исследования - изучить особенности гуморального иммунитета и провести корреляционный анализ клинико-anamnestических и иммунологических показателей у детей 2-4 лет с РРЗ.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 158 детей в возрасте от 2 до 4 лет (69 мальчиков - 54,3%, 57 девочек - 45,7%). Из них 126 детей основной группы переносили ОРЗ 6 и более раз в год. Контрольную группу составили 32 ребенка I и II А группы здоровья, которые переносили ОРЗ не более 2 раз в год. Все дети посещали организованные детские учреждения. Распределение больных по полу и возрасту в обеих группах было однородным.

Вне периода заболевания проводился тщательный сбор анамнеза и дополнение его данными медицинской документации и анкетированием родителей.



Всем детям кроме общепринятых методов обследования (клинические анализы крови и мочи, анализ кала на яйца глистов) проводили иммунологические исследования. Содержание сывороточных иммуноглобулинов (Ig) G, A, M изучали методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини. Уровень общего Ig E в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием тест-системы производства НПО «Гранум», (г. Харьков). Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови и их молекулярный состав изучали методом преципитации в растворах полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6000 Д 2%, 3,5% и 6% концентрации. В качестве нормативных показателей применяли данные, полученные во время иммунологического исследования 32 детей аналогичной возрастной когорты, которые болели ОРЗ не более 2-х раз в год.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета лицензионных программ Statistica 6.

Результаты и их обсуждение

У детей с РРЗ выявлено снижение относительного количества CD22 + лимфоцитов ($p < 0,01$). Снижение активации В-лимфоцитов может свидетельствовать о снижении гуморального иммунитета, при ответе на продукцию антител.

По сравнению с результатами исследования здоровых детей, уровень IgG в сыворотке крови детей с РРЗ был незначительно снижен. Но достоверной разницы между исследуемыми группами не найдено ($p > 0,05$).

У детей с частыми заболеваниями отмечены наиболее низкие уровни сывороточных IgA и IgM в сравнении с группой здоровых детей. Также было выявлено повышение уровня сывороточного IgE сопоставимо к контролю ($p < 0,001$).

С дефицитом IgG (менее 5,0 г/л) выявлено 6 (4,76%) детей основной группы, а с недостаточностью IgM (менее 0,4 г/л) 1 (0,79%) ребенок соответственно. У 41 (32,54%) ребенка с РРЗ обнаружено резкое повышение уровня общего IgE (более 200 Ед/мл).

Таким образом, у детей с РРЗ происходит угнетение гуморального иммунитета, о чем свидетельствует уменьшение общего уровня IgA и IgM

Корреляционный анализ иммунологических показателей выявил положительную корреляцию между уровнем IgA и возрастом детей ($r = 0,26$, $p < 0,002$). Также у детей с РРЗ количество лимфоцитов было пропорционально зависимо от абсолютного количества CD22 + - ($r = 0,24$, $p < 0,001$). Характер распределения содержания IgA в сыворотке крови детей зависит от возраста ребенка, особенностей течения респираторных инфекций и характера иммунологических нарушений у детей (рис. 1).

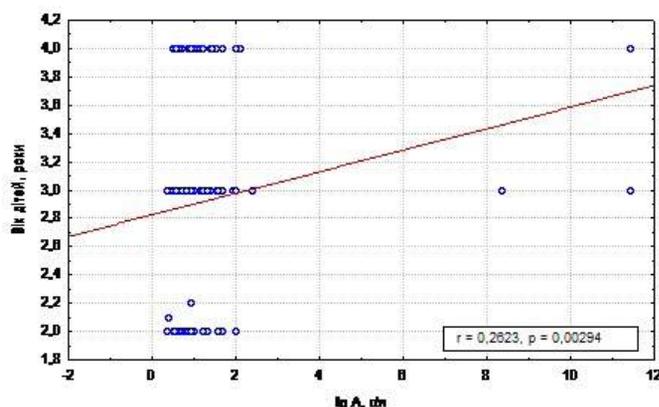


Рис. 1 Корреляционная связь концентрации IgA с возрастом детей с РРЗ.

При исследовании факторов гуморального иммунитета нами была выявлена положительная корреляционная

связь IgA с IgG ($r = 0,29$, $p < 0,001$) и IgE с иммуно-регуляторным индексом ($r = 0,24$, $p < 0,01$) (рис. 2).

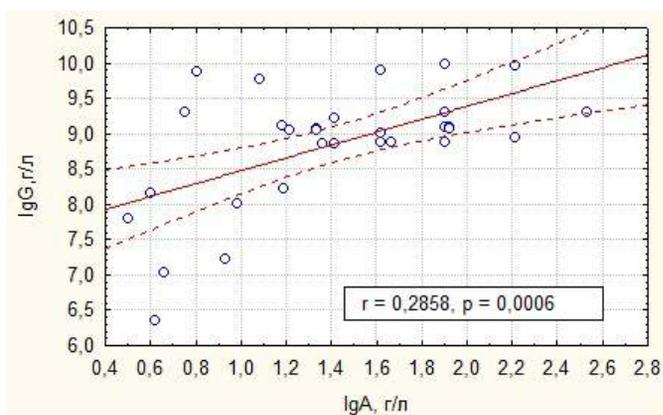


Рис. 2 Корреляционная связь IgA с IgG в группе детей с РРЗ.



Была обнаружена обратная корреляция между IgM с IgG ($r = -0,37, p < 0,001$), IgM с IgE ($r = -0,16, p < 0,05$), отно-

сительному количеству CD22+ и IgG ($r = -0,28, p < 0,001$) (рис.3).

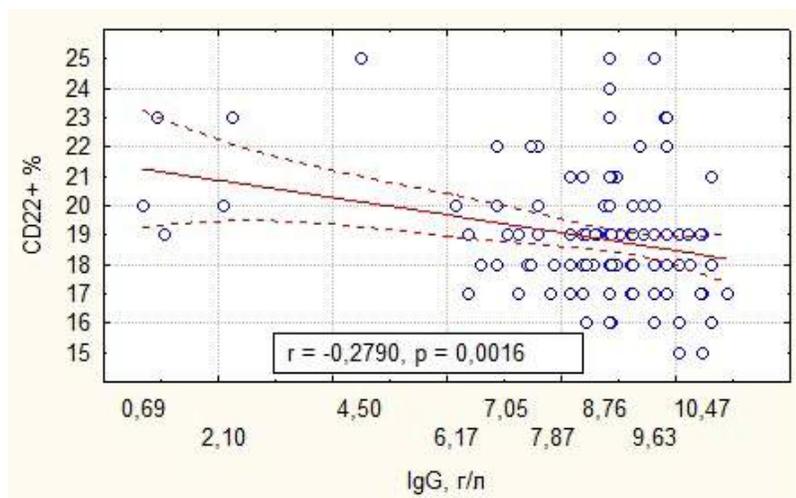


Рис. 3 Корреляционная связь IgG с относительным содержанием CD22+ клеток в группе детей с РРЗ.

По полученным данным, у 94,45% детей с РРЗ преобладали низкомолекулярные, в других (5,55%) - среднемолекулярные иммунные комплексы.

Концентрация общих ЦИК была повышенной в 113 (89,68%) детей с РРЗ, находившихся под наблюдением в среднем в 1,6-2,3 раза, в основном за счет увеличения количества мелкомолекулярных иммунных комплексов. У остальных 13 (10,32%) пациентов - общий уровень ЦИК был в пределах нормы, но наблюдался дисбаланс соотношения молекулярного веса. В контрольной группе детей отмечено преобладание крупных иммунных комплексов, что является физиологическим для детского организма.

Заключение

1. У детей с РРЗ выявлен дисбаланс гуморального иммунитета с увеличением концентрации IgE и низкомолекулярных ЦИК, уменьшением IgA и крупномолекулярных ЦИК в сыворотке крови.

2. У пациентов основной группы установлена обратная корреляционная связь между уровнем общих ЦИК и концентрацией IgE ($r = -0,18, p < 0,05$).

3. У пациентов основной группы выявлены коррелятивные взаимосвязи, отражающие дисбаланс иммунной системы.

ЛИТЕРАТУРА

- Самсыгина Г.А. О рецидивирующей инфекции респираторного тракта у детей / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91, №2. – С. 6-8.
- Кузнецова М.Н. Особенности заболеваемости детей дошкольного возраста и связь с носительством условно-патогенной микрофлоры / М.Н. Кузнецова, Л.К. Катосова, Е.Л. Королькова, О.А. Пономаренко // Российский педиатрический журнал. – 2010. – №5. – С. 53-56.
- Охотнікова О.М. Сучасні аспекти імунопрофілактики рекурентних гострих респіраторних інфекцій у дітей / О.М. Охотнікова // Мистецтво лікування. – 2010. – №6 (72). – С. 42-47.
- Крамарев С.А. Результаты исследования эффективности препарата афлубин при острых респираторных инфекциях у детей / С.А. Крамарев, А.П. Мошич // Современная педиатрия. – 2011. – №3 (37). – С. 28-31.
- Coexistenseof (Partial) Immune Defectsand Riskof Recurrent Respiratory Infections / X. Bossuyt, L. Moens, VanHoeeyveld [etal.] // ClinicalChemistry. – 2007. – №53. – P. 124-130.
- Третьякова Н.М. Факторы риска развития и состояние общей реактивности у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями / Н.М. Третьякова, И.Н. Таймоленко, О.А. Тихоненко, М.В. Максименя // Забайкальский медицинский вестник. – 2010. – №1. – С.23-26.
- Юлиш. Е.И. Подходы к терапии острых респираторных заболеваний у часто и длительно болеющих детей / Е.И. Юлиш, Б.И. Кривушев, С.Я. Ярошенко // Здоровье ребенка. – 2011. – №2 (29). – С. 85-89.
- Шабалдина Е.В. Роль сенсibilизации к инфекционным агентам в патогенезе рецидивирования острых респираторных инфекций у детей младшего возраста / Е.В. Шабалдина, Н.Е. Кутенкова, А.В. Шабалдин [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2013. – Т. 92, №1. – С. 30-39.

ПОСТУПИЛА 28.10.2014



Л.М. Лев³, В.О. Андреева¹, В.Г. Заика², А.С. Андреев³,
Н.В. Ткаченко³, К.Э. Хошаби¹

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ ТИПИЧНОЙ И АТИПИЧНОЙ НЕРВНОЙ АНОРЕКСИИ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ОЛИГО-АМЕНОРЕЕЙ

¹Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии.

Россия, 344013, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43.

²Ростовский государственный медицинский университет,
Кафедра психиатрии

Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29.

³«Психоневрологический диспансер»

Россия, 344013, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43. E-mail: lubalev@mail.ru

Цель: разработать оптимальную тактику лечения девочек-подростков с НА и олиго-аменореей в зависимости от клинических особенностей (типичная и атипичная НА), а также тяжести психопатологических нарушений.

Материалы и методы: I группа - 22 пациентки с типичной НА, II группа - 18 пациенток с атипичной НА. Возраст обеих групп 16 (18; 14) лет. Индекс массы тела I группы - 15,6 (17,5; 11,6), II - 14,55 (17,34; 10,2). Группа контроля - 20 девочек-подростков. Проводилось клинико-психопатологическое, экспериментально-психологическое исследование, психометрическое шкалирование.

Результаты: выявлены различия в терапии типичной и атипичной НА, более высокая эффективность лечения выявлена у пациенток с типичной НА.

Выводы: полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения влияния медикаментозных способов терапии для разработки оптимальной тактики лечения девочек-подростков с НА и олиго-аменореей.

Ключевые слова: атипичная нервная анорексия, олиго-аменорея, сверхценная дисморфоманическая идея, обсессивно-компульсивные расстройства, аффективные расстройства.

L.M. Lev³, V.O. Andreeva¹, V.G. Zaika², A.S. Andreev³,
N.V. Tkachenko³, K.E. Khoshabi¹

PHARMACOTHERAPY OF TYPICAL AND ATYPICAL ANOREXIA NERVOSA IN ADOLESCENT GIRLS WITH OLIGO-AMENORRHEA

¹Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics

43 Mechnikova st., Rostov-on-Don, Russia, 344012.

²Rostov State Medical University,

Department of Psychiatry

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

³Rostov branch «Mental hospital» Rostov region

43 Mechnikova st., Rostov-on-Don, Russia, 344012.

Purpose: develop optimal treatment of adolescent girls with AN and oligo-amenorrhea depending on the clinical features (typical and atypical HA), as well as the severity of psychopathology.

Materials and Methods: I group - 22 patients with typical AN, II group - 18 patients with a diagnosis of atypical AN. The age of both groups 16 (18; 14) years. The body mass index I of group - 15,6 (17,5; 11,6), II - 14,55 (17,34; 10,2). Control group - 20 teenage girls. Conducted clinical-psychopathological, experimental psychological research, psychometric scaling.

Results: revealed differences in the treatment of typical and atypical AN, higher efficiency of treatment was found in patients with typical AN.

Summary: the results suggest the need to further study the effects of pharmacological therapies for the development of optimal treatment strategy of adolescent girls with AN and oligo-amenorrhea.

Keywords: atypical anorexia nervosa, oligo-amenorrhea, dismorphomaniacal idea, obsessive-compulsive disorder, affective disorder.



Нервная анорексия (НА), согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), представляет собой расстройство, характеризующееся преднамеренным снижением веса, вызываемым и/или поддерживаемым самим пациентом. Лечение девочек-подростков с НА до сих пор является актуальной и сложной задачей. Особенностью терапии НА молодого возраста является часто встречающаяся отрицательная фармакорезистентность с развитием побочных эффектов от приема психотропных препаратов [1]. Нонкомплайенс (несогласованность) между врачом и пациентом, отсутствие критики к болезни ведут к нарушению регулярного приема препаратов и ухудшению эффективности терапии, а тесная взаимосвязь психопатологических и нейроэндокринных расстройств усугубляет течение и исход НА. Низкая курабельность и несвоевременная диагностика, в связи с учащением появления атипичных форм НА приводят к неблагоприятному репродуктивному и витальному прогнозу [2], что делает необходимым поиск более эффективной стратегии терапии. В связи с этим актуальным является изучение медикаментозного лечения при НА, с учетом клинических особенностей ее вариантов (типичная и атипичная НА).

Цель исследования - разработать оптимальную тактику лечения девочек-подростков с НА и олиго-аменореей в зависимости от клинических особенностей (типичная и атипичная НА), а также тяжести психопатологических нарушений.

Материалы и методы

Обследованы 40 девочек-подростков в возрасте 16 (18; 14) лет с диагнозом НА и с нарушением менструального цикла по типу вторичной олиго-аменореи. В исследование включались пациентки с синдромом типичной и атипичной НА в рамках невротического расстройства. Критериями исключения являлись наличие эндогенного психического заболевания и расстройств личности. Основную группу (I группа) составили 22 человека с типичными проявлениями НА в соответствии с критериями МКБ-10 (F50.0), со средним значением индекса массы тела (ИМТ) 15,6 (17,5; 11,6). В группу сравнения (II группа) включены 18 человек с атипичной НА, для данной категории пациенток основными критериями, согласно МКБ-10, служили отсутствие одного или более из ключевых признаков НА, таких как аменорея или значительная потеря веса, а также для тех случаев, в которых отмечались все ключевые симптомы, но только в легкой форме (F50.1). ИМТ девочек при первичном обращении в среднем составлял 14,55 (17,34; 10,2). Все пациентки обратились к гинекологу по поводу аменореи и олигоаменореи, наступившей после преднамеренного снижения массы тела.

В группу контроля вошли 20 здоровых девочек-подростков с нормальным ИМТ и регулярным менструальным циклом.

Пациенткам обеих групп в течение 3-х месяцев проводилось комплексное лечение, направленное на коррекцию метаболических расстройств и нормализацию массы тела, а также медикаментозную терапию психотропными препаратами. Психотерапию нейролептиками получали пациентки обеих групп с НА. Основанием для назначения нейролептиков явилось наличие стойкой сверхценной дисморфоманической идеи, как ведущего

психопатологического симптома. Выбор препарата обуславливался возрастом, ИМТ пациенток, сопутствующей соматической патологией, а также наименьшим спектром побочных действий. Всю терапию пациентки применяли перорально. Из группы нейролептиков применялся тиоридазин в дозе 10-30мг\сут, оланзапин 5-10мг\сут и галоперидол в виде 0,2% раствора (капли) в дозе 2-5мг\сут в монотерапии. Смена препарата проводилась при недостаточной эффективности или появлении побочных действий. При выраженных аффективных колебаниях и обсессивно-компульсивных расстройствах (ОКР) применялся антиконвульсант карбамазепин в дозе 200-400мг\сут. При стойких нарушениях сна и высоком уровне тревоги в схему терапии добавлялся антиконвульсант клоназепам, обладающий выраженным снотворным и анксиолитическим действием, в дозе 2-3мг\сут. Обе группы были обследованы при первичном обращении - на аноректическом этапе и через 3 месяца от начала лечения - на этапе редукции НА. Подтверждением начала обратного развития основного психопатологического синдрома явилась установленная дезактуализация сверхценной дисморфоманической идеи, что проявлялось появлением формальной критики к своему состоянию и возникновением возможности успешного внешнего контроля за пищевым поведением девочек.

Основными методами исследования для оценки динамики состояния и эффективности терапии были: клинко-психопатологический с соматическим, неврологическим и лабораторным обследованием; антропометрический; расчет ИМТ при поступлении, еженедельно в динамике лечения и при выписке. Так же применялись экспериментально-психологический, катамнестический методы и психометрическое шкалирование: шкала депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS), госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), обсессивно-компульсивная шкала Йеля-Брауна (Y-BOCS), измерение динамики среднего суммарного балла (ССБ) по данным психометрических шкал депрессии и тревоги и обсессивно-компульсивной шкалы на аноректическом этапе и этапе редукции. Статистическое обоснование различий между выделенными группами пациенток проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни при максимальном допустимом уровне вероятности ошибки первого рода $p=0,05$. Расчеты проводились в среде пакета прикладных программ Statistica 6.0.

Результаты и их обсуждение

Терапия обеих исследуемых групп основывалась на комплексном междисциплинарном подходе с участием гинеколога и эндокринолога, а также, при необходимости - врачами-интернистами. Лечение проводилось стационарно, после установления диагноза НА и типирования в соответствии с клиническими особенностями (типичная, атипичная НА). На начальном этапе терапии особое внимание придавалось соматическому статусу больных. Исходя из показателей ИМТ, пациентам назначались режим питания и диета, с расчетом калорийности суточного рациона не ниже 2200-2500 ккал (9200-10500 кДж). Терапия, направленная на коррекцию метаболических нарушений, проводилась инфузионно. Из группы нейролептиков применялся тиоридазин, который получали 15 (68,3%) девочек из группы с типичной НА и 11 (61,1%) девочек в группе с атипичной НА, в дозе 10-30мг\сут.



Одна (4,5%) пациентка в группе с типичной НА и две (11,1%) девочки из группы с атипичной НА были переведены на галоперидол в связи со слабой эффективностью тиоридазина и оланзапина. Остальная часть группы с типичной НА - 6 (27%) пациенток и 5 (28%) с атипичной НА принимали оланзапин в дозе 5-10 мг\сут. в связи с побочными эффектами тиоридазина, развившихся на дозе 5-10 мг\сут. (сонливостью, психомоторной заторможенностью). Титрование дозы проводилось, в среднем, 1 раз в 4 дня, более быстрое титрование дозы - 1 раз в 2 дня проводилось пациенткам с ОКР.

У пациенток с выраженными аффективными колебаниями, ОКР и сформированным синдромом психофизической зависимости в комбинацию к нейролептику добавлялись препараты, обладающие нормотимическим эффектом - карбамазепин, который применяли 7 пациенток с типичной НА (32%) и 13 девочек (72,2%) с атипичной НА. Средняя суточная доза препарата составляла 200-400мг\сут.

Клоназепам применялся в средней суточной дозе 0,5-2мг\сут. Данный препарат получали 8 девочек из группы типичной НА (36,4%) и 9 девочек из группы с атипичной НА (50%).

При динамическом наблюдении было выявлено, что при монотерапии тиоридазином более быстрый положительный эффект (в среднем, через 10 дней от начала приема) наступал у девочек с отсутствием в психическом статусе ОКР, булимических эпизодов, выраженной дис-

симуляции - у 9 пациенток с типичной НА (41%) и у 5 девочек с атипичной НА (27,8%). Также немаловажным являлся факт комплайенса между врачом, пациентом и его родными, так, при доверительных отношениях между членами такой цепи и тщательном следовании врачебных рекомендаций отмечалась быстрая и стабильно положительная динамика в состоянии. Контроль эффективности терапии проводился каждые две недели.

В первую очередь, в среднем, через 10 дней от начала принимаемой терапии (13 девочек с типичной НА (32,5%) и 7 девочек с атипичной НА (39%)), пациентки отмечали общее снижение психо-эмоционального напряжения, тревоги, снижение интенсивности ОКР, послабление аффективных колебаний. Через 4 недели происходила постепенная дезактуализация сверхценной дисморфоманической идеи - у 16 (72,7%) девочек с типичной НА и 9 (50%) девочек с атипичной НА. Обсессивно-фобические симптомы купировались, в среднем, через 4 недели терапии и совпадали с дезактуализацией сверхценной идеи - у 6 (27,2%) девочек с типичной НА и 6 (33,3%) девочек с атипичной НА. Купирование ОКР происходило в среднем через 7 недель терапии - у 6 (27,2%) пациенток с типичной НА и у 4-х (22,2%) девочек с атипичной НА. У пациенток с атипичной НА лучший результат лечения - 13 (72,2%) пациенток - отмечался при комбинации нейролептика с карбамазепином, что, по нашему мнению, связано с клиническими особенностями атипичной НА и превалированием ОКР.

Таблица 1

Психопатологические симптомы на аноректическом этапе и эффективность купирования симптомов на этапе редукции типичной и атипичной НА

Группы	Сверхценная дисморфоманическая идея n, %	Аффективные расстройства n, %	ОКР n, %
I группа аноректический этап типичная НА (n=22)	19 (86,3%)	10 (45,5%)	8 (36,4%)
I группа этап редукции типичная НА (n=22)	2 (9,09%)	1 (4,54%)	2 (9,09%)
II группа аноректический этап атипичная НА (n = 18)	4 (22,2%)	6 (33,3%)	16 (88,8%)
II группа этап редукции атипичная НА (n=18)	- (0%)	1 (5,55%)	10 (55,5%)

Таблица 2

Динамика среднего суммарного балла (ССБ) по данным психометрических шкал депрессии и тревоги и обсессивно-компульсивной шкалы.

Группы/ССБ	MADRS	HADS тревога/депрессия	Y-BOCS
I группа аноректический этап типичная НА (n=22)	20,3	9,58/8,48	11,67
I группа этап редукции типичная НА (n=22)	10,07	5,35/5,35	2,27
Уменьшение ССБ (%) при типичной НА	50,4%	44,2%/36,9%	80,5%
II группа аноректический этап (n=18) атипичная НА	21,36	10,27/9,1	11,46
II группа этап редукции (n=18) атипичная НА	13,7	7,53/7,2	7,8
Уменьшение ССБ (%) при атипичной НА	35,9%	26,7%/20,9%	32%

При катамнестическом исследовании было выявлено, что в первой группе у 4 (18,2%) пациенток произошли рецидивы заболевания в течение 6 месяцев. Из 18 пациенток второй группы у 5 (27,7%) пациенток в течение 6

месяцев после получаемой терапии произошли рецидивы заболевания, у 3 (16,6%) повторная госпитализация наступила менее чем через год после окончания настоящего стационарного лечения. По данным катамнеза выявлено,



что у 75% пациентов первой и 55% второй групп проводимое лечение была эффективным и привело к нормализации пищевого поведения, аффективного статуса и соматического состояния.

Согласно проведенным исследованиям, возникновение НА в молодом возрасте и стационарное лечение показывало лучший результат, по сравнению с амбулаторными вариантами терапии, особенно с сопутствующей соматической патологией, аменореей [3]. По нашему мнению, необходимость стационарирования данной категории пациенток напрямую коррелирует с последующей эффективностью терапии, что связано с клиническими особенностями данного расстройства – отсутствием критики к состоянию и патологическим влечением. Большим автором признается комплексный подход к лечению НА [4] и предполагается, что для достижения положительного результата при НА необходимо применение дифференцированных многоэтапных медикаментозных и психотерапевтических программ с учетом этиопатогенетических факторов и сложности клинической картины [5]. С учетом тесной связи психопатологических и соматоэндокринных расстройств комплексный подход является на сегодняшний день основополагающим в достижении качественной помощи при НА. Несмотря на сложности, встречающиеся при применении психотропных препаратов, по-прежнему их прием является самым распространенным в терапии НА [1]. В настоящее время доказана эффективность лишь узкого круга препаратов при лечении НА – оланзапина, хлорпромазина и аripепразола, с точки зрения влияния на сверхценную идею, повышение ИМТ и воздействия на дофаминовую и серотониновую системы [6]. Несоблюдение приема лекарств, дефицит питательных веществ, неправильный выбор целей, зачастую, ведет к неэффективности медикаментозного лечения [7]. На наш взгляд, в подтверждение вышесказанного, сложности при исследовании эффективности различных препаратов, в том числе и нейролептиков, возникают, в основном, в связи с несогласованностью между звеньями цепи врач-пациент-родные и невозможности методического контроля за приемом препаратов в амбулаторных условиях. В нашем исследовании выявляется положительная динамика как при приеме «малых» нейролептиков (тиоридазин), так и «больших» нейролептиков в малых дозах (галоперидол), а также атипичных нейролептиков в монотерапии. Кроме того комбинации нейролептиков с антиконвульсантами, обладающими нормотимическими и анксиолитическими свойствами дают устойчивый положительный эффект при ОКР и аффективных нарушениях, что связывается нами именно с жестким контролем за приемом препаратов, стационарным лечением и достижением комплаенса с пациентами. На этапе редукции НА признаками положительного эффекта терапии

явилось восстановление менструального цикла и повышение ИМТ. Согласно ранее проведенным исследованиям [8], пациентки, перенесшие НА, после восстановления менструальной функции являются группой риска по возобновлению как расстройств менструального цикла, так и специфических расстройств пищевого поведения. По ряду данных, быстрота восстановления менструального цикла напрямую связана с улучшением психического состояния пациенток и отсутствием рецидивов болезни: чем дольше ремиссия, тем быстрее восстанавливается менструальный цикл [9]. Таким образом, набор и стабилизация заданного веса, восстановление менструального цикла являются лишь формальными признаками наступления выздоровления, в силу того, что сохраняются как нейроэндокринно-метаболические нарушения регуляции репродуктивной системы, так и ведущий обязательный психопатологический симптом НА – сверхценная идея, которая на этапе редукции НА дезактуализирована. Все это позволяет оценивать этап редукции как формирование ремиссии, требующей дальнейшего наблюдения у психиатра, гинеколога, и эндокринолога [8]. Мы считаем целесообразным продолжение психофармакотерапии на этапе редукции как типичной, так и атипичной НА несмотря на восстановление менструального цикла и набор массы тела.

Таким образом, ключевыми моментами для достижения положительного результата терапии при разных формах НА, служит комплексный подход к лечению, обязательное стационарирование пациентов, достижение комплаенса. В первую очередь, внимание должно быть обращено на соматическое состояние пациентки и восстановление ИМТ путем проведения терапии, направленной на метаболические нарушения, а также диетотерапию. При типичной НА применение нейролептиков в малых дозах (тиоридазин, галоперидол, оланзапин) в монотерапии представляется нами более целесообразным. При атипичной НА более эффективным являлось применение комбинации нейролептика с карбамазепином, что, по всей видимости, связано с превалированием в клинической картине ОКР. Прогностически менее благоприятным в плане эффективности терапии являются атипичные проявления НА, с учетом как клинических особенностей, так и более трудным достижением комплаенса в связи с сензитивным радикалом личности пациенток, их склонностью к интрапунитивному реагированию, что в свою очередь, приводит к более поздней диагностике НА. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения влияния медикаментозных способов терапии для разработки оптимальной тактики лечения девочек-подростков с НА и олиго-аменореей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Psychotropic medication use in anorexia nervosa between 1997 and 2009 / P. Fazeli, G. Calder, K. Miller et al. // *Int. J. Eat. Disord.* – 2012. – Vol.46, №8. P. 970-976.
2. Самочатова, Н.В. Аменорея у больных нервной анорексией / Н.В. Самочатова, А.А. Осипова // *Проблемы репродукции.* – 2009. – №1. – С.46-51.
3. Ekblom, A. Excess mortality, causes of death and prognostic factors in anorexia nervosa / A. Ekblom, L. Brandt, L. Ekselius // *Br. J. Psychiatry* – 2009. – Vol.194, №1. – P. 10-17.
4. Актуальные вопросы психотерапии зависимого пищевого поведения / Б.Ю. Приленский, А.В. Приленская, И.И. Федорова, Д.В. Култышев // *Медицинская психология в России.* – 2009. – №1. – С. 162-168.
5. Приленская, А.В. Клиническая динамика пограничных нервно-психических нарушений при пищевом поведении. / А.В. Приленский // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* – 2009. – №3. – С. 61-63.
6. Brewerton, T.D. Antipsychotic agents in the treatment of anorexia



- nervosa: neuropsychopharmacologic rationale and evidence from controlled trials / T.D. Brewerton // Curr. Psychiatry Rep. 2012. - №14(4). - P. 398-405.
7. What potential role is there for medication treatment in anorexia nervosa? / S.J. Crow, J.E. Mitchell, J.D. Roerig, K. Steffen K. // Int. J. Eat. Disord. - 2009. - Vol. 42, №1. - P. 1-8.
8. Роль нейрпептида Y в патогенезе репродуктивных расстройств у пациенток с нервной анорексией / В.О. Андреева, Л.Ю. Шабанова, Е.В. Зинкина, А.А. Андреева // Российский Вестник акушера-гинеколога. - 2008. - Том. 8, № 3. - С. 20-24.
9. Outcome in anorexia nervosa adult patients: a 13-year follow-up in 484 patients. / D. Rigaud, H. Pennacchio, C. Bizeul, V. Reveillard et al. // Diabetes Metab. - 2011. - Vol. 37, №4. - P.305-11.

ПОСТУПИЛА 04.08.2014

УДК616.83-0.53.3-06:618.36-005.4

М.А. Левкович, В.А. Линде, Т.Г. Плахотя

ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У НОВОРОЖДЕННЫХ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС ОТ МАТЕРЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Ростовский НИИ акушерства и педиатрии

Россия, 344012, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail: xlma@mail.ru.

Цель: изучение цитокинового статуса у новорожденных с перинатальным поражением ЦНС от матерей с плацентарной недостаточностью.

Материалы и методы: было обследовано 95 новорожденных от матерей с ХПН. Контрольная группа – новорожденные от матерей с физиологическим течением беременности и родов (n = 19). Определение в пуповинной крови новорожденных уровня IL-6, TNF-α, IFN-γ, IL-1β, IL-4 проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов “Цитокин”, Санкт-Петербург.

Результаты: для детей с ранней манифестацией перинатального поражения ЦНС от матерей с декомпенсированной ХПН характерно повышение в пуповинной крови уровней IL-6, IL-1β, TNF-α, IFN-γ. Для детей отсроченной манифестацией перинатального поражения ЦНС от матерей с декомпенсированной, ХПН характерно повышение уровня IL-6, TNF-α, IL-4, IFN-γ. Для детей, с отсроченной манифестацией перинатального поражения ЦНС от матерей с компенсированной ХПН характерно повышение уровня IL-4, IFN-γ, IL-6. Заключение: развитие перинатального поражения ЦНС у новорожденных от матерей с ХПН сопряжено с нарушением цитокинового баланса в пуповинной крови с тенденцией направленности по Th1-типу, что способствует формированию воспалительного режима иммунорегуляции.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, перинатальное поражение ЦНС, новорожденные.

М.А. Levkovich, V.A. Linde, T.G. Plakhotya

INDICATORS OF CYTOKINE STATUS IN INFANTS WITH PERINATAL CNS DAMAGE TO MOTHERS WITH CHRONIC PLACENTAL INSUFFICIENCY

Rostov research Institute of obstetrics and Pediatrics

43 Mechnikova st., Rostov-on-don, 344012, Russia. E-mail: xlma@mail.ru

Purpose: the study of cytokine status in infants with perinatal CNS damage from mothers with placental insufficiency.

Materials and methods: were examined 95 newborns from mothers with chronic kidney disease. Control group - newborns from mothers with physiological pregnancy and childbirth (n = 19). The definition in the cord blood of newborns level of IL-6,



TNF-alpha, IFN-g, IL-1 β , IL-4 were performed by the method of enzyme immunoassay with the use of diagnostic kits "Cytokine", St. Petersburg.

Results: for children from an early manifestation of perinatal Central nervous system from mothers with decompensated chronic kidney failure, by the increase in cord blood levels of IL-6, IL-1 β , TNF-alpha, IFN-g, For children delayed manifestation of perinatal Central nervous system from mothers with asthma, chronic kidney failure, by the increase in the level of IL-6, TNF-alpha, IL-4, IFN-g. For children, delayed manifestation of perinatal Central nervous system from mothers with compensated chronic kidney failure, by the increase in the level of IL-4, IFN-g, IL-6.

Summary: the development of perinatal CNS damage in newborns from mothers with chronic kidney disease associated with the violation of cytokine balance in cord blood, with a tendency to focus on Th1-type, which promotes the formation of inflammatory mode immune regulation.

Keywords: placental insufficiency, perinatal CNS, newborns.

Введение

Проблема гипоксии плода и новорожденного является актуальной, что обусловлено высокой частотой данной патологии, на долю которой приходится до 80% всех неврологических заболеваний детского возраста, характеризующихся инвалидизацией и социальной дезадаптацией детей [1,2].

В этом аспекте особенно важное значение имеет хроническая плацентарная недостаточность (ХПН), которая будучи частым осложнением беременности (от 14 до 22%) сопровождается комплексом нарушений транспортной, трофической и метаболической функций плаценты и связанной с этим хронической гипоксией плода [3,4]. При плацентарной недостаточности происходит нарушение иммунобиологических взаимодействий в системе мать-плацента-плод, инициируется запуск каскада патологических процессов, развитие которых может приводить, с одной стороны, к гибели нервных клеток, а с другой вызывать различные иммунологические сдвиги [5].

На основании современных и высокоинформативных методов доказана взаимосвязь иммунной системы и центральной нервной системы [6,7].

Становление системы иммунитета новорожденного начинается с первых недель внутриутробного развития. К моменту рождения иммунная система новорожденного имеет целый ряд особенностей, многие из которых определяются не столько ее незрелостью в онтогенезе, сколько тем что она носит следы пренатального периода развития, когда активация факторов иммунокомпетентной системы плода физиологически невыгодна и подавляется иммунной системой матери. Отдельные звенья защитных механизмов иммунитета, а также реакция на антигенную стимуляцию у новорожденных имеют существенные отличия от взрослого организма. Высокий иммуносупрессорный потенциал, обусловленный, в основном, гормонометаболическими влияниями, предотвращает полноценное развитие иммунного ответа. На иммунореактивность плода, тестируемую в реакциях оценки иммунного статуса, существенным образом влияют факторы иммунной системы матери [8].

Нервная, иммунная и сосудистая системы являются компонентами единой системы и выполняют совместную функцию сохранения динамического гомеостаза в организме. При гипоксии мозга вследствие деятельности сложного каскада микроциркуляторно-клеточных реакций происходит нарушение гематоэнцефалического барьера, что способствует проникновению в кровь не

только нейроспецифических белков, но и других крупномолекулярных соединений.

Важным информативным показателем состояния иммунной системы новорожденного в период адаптации является уровень продукции цитокинов, которые, являясь связующим звеном между иммунитетом, гемостазом, гемопоэзом, ангиогенезом и неспецифической резистентностью организма, выступают в роли регуляторов всех основных этапов жизнедеятельности. Баланс про- и противовоспалительных цитокинов может быть ключевым моментом, обуславливающим клиническое состояние ребенка. В постнатальной адаптации иммунной системы новорожденных одним из ведущих механизмов является активация системы цитокинов, продуцируемых как иммунокомпетентными клетками, так и клетками головного мозга - астроцитами [9]. Цитокины TNF- α , IL-1 β , участвующие в регуляции иммунного ответа могут стимулировать или ингибировать иммунные реакции, выступая как нейроиммунотропные факторы. Гипоксия является триггером активации каскада провоспалительных цитокинов.

Особенности функционирования цитокиновой сети стимулируемого ею гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы являются маркером тяжести гипоксического состояния, отражают иммунологическую реактивность ребенка. Повышение синтеза провоспалительных цитокинов может привести к усилению процессов коагуляции, тромбоза и воспаления. Таким образом, процессы воспаления могут быть частью этиопатогенеза перинатального поражения ЦНС [10].

Цель исследования - изучение цитокинового статуса у новорожденных с перинатальным поражением ЦНС от матерей с плацентарной недостаточностью.

Материалы и методы

Для решения поставленных задач на базе Ростовского НИИ акушерства и педиатрии было проведено комплексное обследование 114 беременных. Разделение беременных на клинические группы проводилось с учетом варианта течения хронической плацентарной недостаточности, на основании классификации, приведенной в Национальном руководстве по акушерству (2013). Все обследованные были разделены на клинические группы: I-я группа - пациентки с беременностью, осложненной плацентарной недостаточностью (декомпенсированная форма I-II степени), (n = 61). II-я группа - пациентки с беременностью, осложненной плацентарной недостаточностью (компенсированная форма), (n = 34). С учетом



сроков клинической манифестации церебральной патологии у их новорожденных обследуемые были разделены на подгруппы Ia – перинатальное поражение ЦНС, клинически выявляемые с рождения), (n = 35). Ib - перинатальное поражение ЦНС, клинически выявляемые через 1 месяц после рождения (n = 26). IIa – перинатальное поражение ЦНС, клинически выявляемые через 1 месяц после рождения (n = 18). IIb – условно-здоровые дети при рождении и отсутствием неврологической симптоматики в дальнейшем (n = 16). Контрольная группа – пациентки с физиологическим течением беременности и родов (n = 19).

Определение в пуповинной крови новорожденных уровня IL-6, TNF-α, IFN-γ, IL-1β, IL-4 проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов “Цитокин”, Санкт-Петербург. При определении статистической обоснованности различия исследуемых групп применялся критерий Манна-Уитни и Вилкоксона при максимально допустимом уровне ошибки первого рода p=0,05.

Результаты и их обсуждение

В пуповинной крови новорожденных в подгруппе Ia содержания IL-1β превысило показатели контрольной группы в 2,1 раз (62,5±14,8 пг/мл против 30±11,1 пг/мл, p<0,05). При сравнении показателей в подгруппах I группы не было выявлено достоверных различий. Повы-

шение уровня IL-1β может являться пусковым фактором воспалительных деструктивных реакций, приводящих к нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера и появлению ранней неврологической симптоматики.

В подгруппах с отсроченной манифестацией перинатального поражения ЦНС отмечено повышение IL-1β, однако достоверных различий по сравнению с контрольной группой не выявлено. Цитокиноопосредованная воспалительная реакция играет важную роль в каскаде процессов, приводящих к гипоксически-ишемическому поражению мозга.

С помощью анализа результатов исследования содержания IL-6 удалось установить следующие факты: в пуповинной крови у новорожденных в подгруппах Ia, Ib и IIa по сравнению с контрольной группой выявлено достоверное повышение IL-6(104,6±32,9 пг/мл, 82,2±16 пг/мл и 58,4±10,4 пг/мл против 9,4±2,6 пг/мл, соответственно, p<0,05).

Наиболее высокий уровень IL-6 зафиксирован у новорожденных с ранней манифестацией перинатального поражения ЦНС, родившихся от женщин с декомпенсированной ХПН, что превышало показатели контрольной группы в 11,1 раз.

При сравнении показателей в подгруппах отмечено, что уровень IL-6 в подгруппе IIa превысил показатели в подгруппе IIb в 5,6 раз(58,4±10,4пг/мл против 10,4±5,1 пг/мл, p<0,05).

Таблица 1

Содержание про и противовоспалительных цитокинов в пуповинной крови новорожденных исследуемых групп

пг/мл	Клинические группы				Контроль (n=19)
	Ia(n=35)	Ib(n=26)	IIa(n=18)	IIb(n=16)	
IL-6	104,6±32,9*	82,2±16*	58,4±10,4*Δ	10,4±5,1	9,4±2,6
TNF-α	105,3±36,2*	70,9±17,8*	60,7±19,5	48,6±13	36,6±7,8
IL-1β	62,5±14,8*	42±6,6	42,8±11,4	35,3±14,4	30±11,1
IL-4	18,1±6,2	28,4±6,6*	25,6±3,6*	23,8±8,8	15±0,8
IFN-γ	62,8±15*	46,9±3,9*	44,6±4,2*Δ	28,6±5,4	18,9±3

*достоверность различий по сравнению с контролем(<0,05)

▲ достоверность различий между Ia и Ib подгруппой(<0,05)

Δ достоверность различий между II a и IIb подгруппой(<0,05)

TNF-α усиливает постишемическое повреждение мозга, оказывая провоспалительное и прокоагулянтное действие на эндотелий, что ведет к нарушению микроциркуляции. Биологический эффект данного цитокина выражается в прогрессировании гипоксии, стимуляции синтеза других цитокинов и проникновении лейкоцитов в очаг ишемии. При декомпенсированной ХПН (подгруппы Ia и Ib) уровень TNF-α в пуповинной крови превышал показатели контрольной группы в 2,9 раз и в 1,9 раз соответственно(105,3±36,2 пг/мл и 70,9±17,8 пг/

мл против 36,6±7,8 пг/мл соответственно, p<0,05), а при компенсированной форме ХПН не было выявлено статистически значимых отличий показателей пуповинной крови между подгруппами.

При исследовании уровня IFN-γ было обнаружено достоверное повышение его содержания в пуповинной крови новорожденных при различных формах ХПН, наиболее высокие показатели отмечены в подгруппе Ia (62,8±15 пг/мл), которые превышали показатели контроля и подгруппы Ib в 3,3 и 1,4 раза соответственно, (p<0,05).



В полученных результатах содержание IL-4 в пуповинной крови было выше в подгруппах новорожденных с отсроченной манифестацией перинатального поражения ЦНС от матерей как с декомпенсированной, так и компенсированной ХПН, по сравнению с контрольной группой. Показатели IL-4 в подгруппе Ib превысили показатели контрольной группы в 1,8 раз, а показатели в подгруппе IIa были выше, чем в контрольной группе в 1,7 раз ($28,4 \pm 6,6$ пг/мл и $25,6 \pm 3,6$ пг/мл против $15 \pm 0,8$ пг/мл, соответственно, $p < 0,05$).

Таким образом, для детей с ранней манифестацией перинатального поражения ЦНС от матерей с декомпенсированной ХПН, характерно повышение в пуповинной крови уровней IL-6, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ . Для детей отсроченной манифестацией перинатального поражения ЦНС от матерей с декомпенсированной, ХПН, характерно повышение уровня IL-6, TNF- α , IL-4, IFN- γ . Для детей, с отсроченной манифестацией перинатального поражения ЦНС от матерей с компенсированной ХПН, характерно повышение уровня IL-4, IFN- γ , IL-6.

У детей без перинатального поражения ЦНС от матерей с компенсированной ХПН, параметры цитокинового статуса не отличались от таковых в контрольной группе.

Заключение

Развитие перинатального поражения ЦНС у новорожденных от матерей с плацентарной недостаточностью сопряжено с нарушением цитокинового баланса в пуповинной крови с тенденцией направленности по Th1-типу, что способствует формированию воспалительного режима иммунорегуляции.

Изучение цитокинового статуса у новорожденных от матерей с плацентарной недостаточностью позволит разработать ранние (доклинические) иммунологические критерии ранней диагностики данной патологии, что даст возможность своевременно формировать группы риска и будет способствовать снижению тяжести течения церебральной патологии у данного контингента детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петрухин А.С. Детская неврология: в 2-х т. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 845 с.
2. Grivell R.M., Reilly A.J., Oakey N. et al. Maternal and infant outcomes by onset of labour at term: a population-based cohort study // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2012. – Vol. 91, N 2. – P. 198-203.
3. Краснополянский В.И., Логутова Л.С., Петрухин В.А. и др. Система оценки степени тяжести фетоплацентарной недостаточности у беременных и рожениц // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2008. – № 5. – С. 87-95.
4. Серов В.Н. Диагностика и лечение плацентарной недостаточности // *РМЖ.* – 2008. – С. 35-40.
5. Беликова М.Э. Особенности иммунного статуса у новорожденных детей // *Вестник новых медицинских технологий.* – 2005. – № 1. – С. 50-51.
6. Рогалева Т.Е., Терешков П.П., Федосеева Т.А., Макарова Н.А. Роль цитокинов в развитии церебральных поражений у новорожденных от матерей с гестозами // *Забайкальский медицинский вестник.* – 2007. – № 2. – С. 21-25.
7. McAdams R.M. The role of cytokines and inflammatory cells in perinatal brain injury // *Neurol. Res. Int.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 561494. doi: 10.1155/2012/561494.
8. Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., Ванько Л.В. и др. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии // *Акушерство и гинекология.* – 2008. – № 5. – С. 3-7.
9. Shalak L.F., Perlman J.M. Infection markers and early signs of neonatal encephalopathy in the term infant // *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews.* – 2002. – Vol. 8, N 1. – P. 14-19.
10. Li M., Huang S.J. Innate immunity, coagulation and placenta-related adverse pregnancy outcomes // *Thrombosis Research.* – 2009. – Vol. 124, N. 6. – P. 656-662.

ПОСТУПИЛА: 08.09.2014



С.Ю. Максюков, Д.С. Щепляков, А.В. Борзилов, Е.С. Кожемякина, Э.В. Курбатова

ПРОФИЛАКТИКА ПЕРФОРАЦИИ СЛИЗИСТОЙ ДНА ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ ПАЗУХИ ПРИ ОТКРЫТОМ СИНУС-ЛИФТИНГЕ ЗА СЧЕТ ОДНОМОМЕНТНОГО ПРОВЕДЕНИЯ ЭНДОНАЗАЛЬНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ГАЙМОРОВОЙ ПАЗУХЕ

*Ростовский государственный медицинский университет,
Кафедра стоматологии № 2
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.
E-mail: kafstom2rostgmu@yandex.ru, demidova-66@yandex.ru*

Цель: разработать систему оптимизации проведения синус-лифтинга при заболеваниях верхнечелюстной пазухи путем одноэтапного устранения патологии синуса и реализации открытого синус-лифтинга.

Материалы и методы: 22 пациентам основной группы выполняли операцию открытого синус-лифтинга непосредственно после предварительных эндоскопических вмешательств на верхнечелюстной пазухе. 20 больным эндоназальные вмешательства на верхнечелюстном синусе проводили за 2-6 мес. до открытого синус-лифтинга. Сравнивали результаты различных подходов к выполнению стоматологических и эндоназальных вмешательств.

Результаты: одномоментность выполнения стоматологических и эндоназальных вмешательств позволила исключить перфорацию Шнейдеровой мембраны в основной группе. В контрольной группе данное осложнение встречалось у 3 (15%) больных. В контрольной группе после синус-лифтинга утолщение слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи наблюдалось у большего количества больных (45% против 14,3%), суммарная длительность двух этапов стационарного периода была практически в 2 раза продолжительнее, в 3 раза удлинился период от оперативного вмешательства до дентальной имплантации.

Заключение: одномоментность выполнения стоматологических и эндоназальных вмешательств при открытом синус-лифтинге позволяет профилактировать перфорацию слизистой дна верхнечелюстной пазухи.

Ключевые слова: синус-лифтинг, перфорация, слизистая дна верхнечелюстной пазухи.

S.Ju. Maksjukov, D.S. Shhepljakov, A.V. Borzilov, E.S. Kozhemjakina, Je.V. Kurbatova

PREVENTION OF MUCOSAL PERFORATION OF THE BOTTOM OF THE MAXILLARY SINUS WITH AN OPEN SINUS LIFTING DUE TO THE SIMULTANEOUS CONDUCTION OF ENDONASAL INTERVENTIONS ON THE MAXILLARY SINUS

*The Rostov state medical university,
Department of Stomatology № 2
29 Nakhichevanskiy st., Rostov-on-Don, 344022, Russia.
E-mail: kafstom2rostgmu@yandex.ru, demidova-66@yandex.ru*

Purpose: to develop a system optimization sinus-lifting in diseases of the maxillary sinus by a one-step fix pathology sine and implementation of an open sinus lifting.

Materials and methods: 22 patients of the main group moved through the operation of an open sinus lift directly after prior endoscopic interventions on the maxillary sinus. 20 patients endonasal intervention on the maxillary sinus was performed for 2-6 months to open sinus lift. Comparing the results of different approaches to dental and endonasal procedures.

Results: domaintest perform dental and endonasal surgery is possible to eliminate the perforation membrane in the main group. In the control group this complication was detected in 3 (15%) patients. In the control group after sinus thickening of the mucous membrane of the maxillary sinus was observed in a larger number of patients (45% and 14,3%), the total duration of the two stages of the stationary period was almost 2 times longer with 3 times lengthened the period from surgical intervention to dental implantation.

Summary: domaintest perform dental and endonasal interventions with an open sinus lift, allows prevent perforation of the lining of the bottom of the maxillary sinus.

Key words: sinus lifting, perforation, slimy bottom of the maxillary sinus.



Введение

В стоматологической практике дентальная имплантация позволяет эффективно лечить частичное отсутствие зубов. Ее проведение на верхней челюсти часто сопряжено с трудностями, обусловленными атрофией костной ткани альвеолярного отростка [1]. В такой клинической ситуации оперативное увеличение высоты альвеолярного отростка верхней челюсти достигается проведением синус-лифтинга [1]. Предшествующие синус-лифтингу хирургические вмешательства на верхнечелюстной пазухе, а также повреждение стенок пазухи при травмах, ошибках предварительного эндодонтического лечения нарушают топографию верхнечелюстной пазухи и затрудняют осуществление операции [2,3]. Чаще всего, затруднения связаны с рубцовыми изменениями слизистой дна верхнечелюстной пазухи, ее перфорацией при проведении операции [4-6]. Обычно при обнаружении патологии верхнечелюстного синуса эндоскопическое лечение воспалительного и/или полипозного, кистозного, травматического риносинусита предшествует синус-лифтингу [7]. Однако, на современном этапе оснащения диагностических и лечебных мероприятий назрела необходимость расширить показания к одноэтапному выполнению эндоскопического лечения патологии верхнечелюстного синуса и проведению открытого синус-лифтинга для профилактики развития затруднений хирургического вмешательства и их осложнений [8].

В связи с этим, целью работы явилось разработать систему оптимизации проведения синус-лифтинга при заболеваниях верхнечелюстной пазухи путем одноэтапного устранения патологии синуса и реализации открытого синус-лифтинга.

Материал и методы

В работу включены результаты оперативного лечения 22 пациентов (основная группа). Всем пациентам выполняли операцию открытого синус-лифтинга и эндоскопические вмешательства на верхнечелюстной пазухе. В комплекс дооперационного обследования входили ортопантомография, компьютерная томография верхней челюсти с включением остиомеатального комплекса с пошаговыми срезами 2 мм в сагиттальной и коронарной проекциях придаточных пазух носа, эндоскопическая риноскопия, общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма. Непосредственно перед

синус-лифтингом осуществляли эндоскопические вмешательства на верхнечелюстной пазухе по следующим показаниям: при резекции крючковидного отростка и расширении естественного соустья пазухи в среднем носовом ходе, удалении оболочки кисты пазухи, инородного тела (пломбировочного материала), при конхотомии, этмоидотомии. На заключительном этапе пазуху промывали физиологическим раствором, раствором антисептика. Следующим этапом осуществляли открытый синус-лифтинг под местной инфильтрационной анестезией. Отсроченное установление дентальных имплантов было осуществлено через 6 мес. после операции.

Для проведения сравнительного анализа результатов была сформирована контрольная группа из 20 больных, которым эндоназальные вмешательства на верхнечелюстном синусе проводили предварительно за 2-6 мес. до открытого синус-лифтинга.

Для анализа эффективности одновременной эндоназальной санации верхнечелюстного синуса и эндоскопически ассистированного синус-лифтинга кроме результатов клинического наблюдения оценивали результаты компьютерной томографии области околоносовых пазух через 1,5 мес., баллы эндоскопической картины остеомиатального комплекса через 1 мес. после операции по W.J. LundandD.W. Kennedy [9]. Учитывались следующие симптомы: отек, гиперемия, появление отделяемого. Отсутствие симптома ранжировалось как 0 баллов, умеренно выраженный симптом - 1 балл, симптом выражен - 2 балла. Максимальное суммарное количество баллов составило 6.

Оценку пневматизации околоносовых пазух после эндоскопической ринохирургии проводили по модифицированной шкале W.J.LundandD.W. Kennedy (1995): 0 баллов - полная пневматизация, 1 - утолщение слизистой до 5 мм, 2 - снижение пневматизации до 1/3 объема пазухи, 4 - снижение пневматизации до 2/3 объема пазухи и 5 баллов - тотальное отсутствие пневматизации пазухи [9].

Статистическую обработку результатов работы проводили с использованием программы Statistica (StatSoft, США).

Результаты и их обсуждение

Структура патологии верхнечелюстной пазухи, являющаяся причиной эндоназальных вмешательств, отражена в табл. 1.

Таблица 1.

Структура патологии верхнечелюстной пазухи

Патология синуса	Основная группа (n=22)	Контрольная группа (n=20)	p
Риногенные кисты	5 (22,7%)	6 (30%)	>0,05
Отечно-катаральная форма хронического гайморита	2 (9,1%)	-	>0,05
Хронический гипертрофический синусит	3 (13,6%)	5 (25%)	>0,05
Полипозный риносинусит	6 (27,4%)	5 (25%)	>0,05
Инородное тело (пломбировочный материал) с синуситом	4 (18,2%)	4 (20%)	>0,05



В основной группе у 5 (22,7%) больных было обнаружено кистозное образование верхнечелюстной пазухи, выполняющее 1/3-1/2 объема, у 2 (9,1%) – отечно-катаральная форма хронического гайморозтмоидита, у 3 (13,6%) – хронический гипертрофический синусит с накоплением жидкостного содержимого в пазухе, у 6 (27,4%) - полипозный риносинусит, у 4 (18,2%) пациентов – инородное тело верхнечелюстной пазухи (пломбировочный материал) с хроническим верхнечелюстным синуситом. В контрольной группе у 6 (30%) пациентов была выявлена риногенная киста, 5 (25%) - полипозный риносинусит, 4 (20%) - инородное тело верхнечелюстной пазухи с синуситом, 5 (25%) - хронический гипертрофический синусит с накоплением жидкостного содержимого в пазухе.

На начальном этапе эндоскопической операции на верхнечелюстной пазухе проводили резекцию крючковидного отростка и расширение естественного соустья пазухи в среднем носовом ходе прямым и обратным выкусывателем до 8-10 мм в диаметре. Затем в зависимости от патологии осуществляли удаление оболочки кисты пазухи, инородного тела, эндоскопическую конхотомию. Больным с полипозным синуситом или хроническим гайморозтмоидитом дополнительно проводили эндоскопическую этмоидотомию. При выполнении вмешательства на верхнечелюстном синусе передне-боковая стенка верхней челюсти повреждена не была.

При проведении открытого-синус-лифтинга разрез проводили по вершине альвеолярного гребня, два вертикальных разреза ограничивали зону операции. Трапециевидный слизисто-надкостничный лоскут отслаивали от кости распатором, на переднебоковой стенке верхнечелюстного синуса борями с непрерывной подачей физиологического раствора препарировали переднебоковую стенку пазухи, отсепаровывали слизистую от костного фрагмента от передней стенки синуса до тех пор, пока рана видна в поле зрения микроскопа. Затем отслойку продолжали под контролем эндоскопов с оптикой 0°, 30° и 70°. Угловой обзор эндоскопа давал возможность провести прецизионную отслойку слизистой оболочки в области дна и латеральных отделов синуса. То есть появлялась возможность полноценного увеличения объема кости биокомпозиционным материалом. Другой эндоскоп со стороны пазухи давал возможность контролировать мобилизацию шнейдеровской мембраны внутри синуса. Далее отодвигали кость, пространство между отодвинутой костью и слизистой дна верхнечелюстной пазухи заполняли остеопластическим материалом Bio-Oss (Geistlich, Швейцария), резорбируемой мембраной Bio-Gide (Geistlich, Швейцария) и аутоплазмой, богатой тромбоцитами. Мобилизованный слизисто-надкостничный лоскут укладывали на место. Рану ушивали узловыми швами. После операции в реабилитационный период проводили фармакотерапию с назначением антибактериальных, антигистаминных, нестероидных противовоспалительных, местных сосудосуживающих и антисептических средств, туалет носовой и ротовой полости с удалением корок, налетов фибрина в течение 7 дней. Пациентам с полипозным риносинуситом после эпителизации краев раны в полости носа и стихания реактивных воспалительных явлений

назначали курс эндоназальной топической кортикостероидной терапии.

У пациентов основной группы при выполнении открытого синус-лифтинга ни в одном случае не произошло перфорации слизистой дна верхнечелюстной пазухи. Между тем, в контрольной группе у 3 (15%) пациентов ввиду ригидности слизистой дна верхнечелюстного синуса и ее рубцовых изменений, несмотря на эндоскопическиассистированный синус-лифтинг, на этапе отслоения от кости произошла «точечная» перфорация слизистой размером 2 и 3 мм. Для ее закрытия продолжали отслаивать мембрану Шнейдера от подлежащей кости по всему периметру нижней трети синуса, а затем приподнимали ее кверху, до соприкосновения участков поврежденной слизистой оболочки и образования складки - дубликатуры, тем самым закрывая образовавшийся дефект. Данная тактика закрытия дефекта Шнейдеровской мембраны была разработана Ивановым С.Ю. с соавт. [10].

Ранний послеоперационный период в основной и контрольной группах протекал сходно. Заживление операционной раны проходило первичным натяжением. В основной группе в первые сутки после оперативного лечения больных беспокоили умеренные боли в области операции, затруднение носового дыхания, кровянистые выделения из носа. На 2-3 сутки после операции отмечали незначительный отек в щечной и подглазничной области со стороны вмешательства. У отдельных пациентов была отмечена имбибиция кровью мягких тканей. К 7 дню после операции отека мягких тканей лица не наблюдали, уменьшался отек нижних носовых раковин и слизистой оболочки полости рта, пациенты отмечали улучшение носового дыхания по сравнению с первыми сутками после операции. В среднем носовом ходе имелся отек и гиперемия слизистой оболочки, наличие геморрагического отделяемого и корок фибрина, которые прикрывали расширенное естественное соустье. К 30м суткам края расширенного естественного соустья полностью эпителизированы, чистые, отечность и гиперемия отсутствовали, незначительное слизистое отделяемое из пазухи. Слизистая оболочка задней стенки пазухи без отека. При осмотре ротовой полости в области оперативного вмешательства выявлена бледно-розовая умеренно увлажненная слизистая. При пальпации болевой синдром отсутствовал.

В основной группе средний балл эндоскопической картины остиометального комплекса до операции составил $2,78 \pm 0,65$, а через 1 мес. после операции снизился на 60% ($p < 0,05$) и соответствовал $1,11 \pm 0,71$ (табл. 2). В контрольной группе средний балл эндоскопической картины остиометального комплекса до операции имел сходное значение с основной группой - $2,83 \pm 0,57$ баллов. После эндоскопического риносинусохирургического вмешательства в контрольной группе средний балл оценки эндоскопического статуса снизился до $1,02 \pm 0,48$ на 64% ($p < 0,05$). Таким образом, регресс трех симптомов - отека, гиперемии слизистой оболочки полости в области естественного соустья верхнечелюстной пазухи и отделяемого из синуса - в основной и контрольной группах проходил без отличий.



Результаты оперативного лечения в клинических группах

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	до операции	после операции	до операции	после операции
Балльная оценка эндоскопической картины остиометального комплекса	2,78±0,65	1,11±0,71*	2,83±0,57	1,02±0,48*
Балльная оценка пневматизации околоносовых пазух	4,93±1,0	1,75±0,48*	4,99±1,08	1,44±0,28*
Толщина костной ткани от вершины гребня до дна пазухи, мм	-	12,3±0,2	-	13,1±0,4

Примечание: * - достоверные отличия по сравнению с дооперационными показателями при $p < 0,05$.

В основной группе компьютерная томография околоносовых пазух, проведенная через 1,5 месяца после операции, показала полное восстановление пневматизации верхнечелюстных пазух. Умеренное утолщение слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи до 5 мм наблюдалось у 2 (14,3%) больных. В основной группе балльная оценка пневматизации околоносовых пазух до операции составила 4,93±1,0, а через 1,5 мес. после вмешательства статистически значимо снизилась на 64,5% ($p < 0,05$) до 1,75±0,48. В контрольной группе наблюдалась сходная динамика томографической картины. Средний балл пневматизации околоносовых пазух до операции имел значение 4,99±1,08, а через 1,5 мес. после эндоскопической риносинусхирургии статистически значимо снизился на 71,1% ($p < 0,05$) до 1,44±0,28. Однако, обращал внимание на себя факт, что в контрольной группе после синус-лифтинга утолщение слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи наблюдалось у большого количества больных – у 9 (45% против 14,3%) человек.

Повторное рентгенологическое исследование через 6 мес. после синус-лифтинга показало, что толщина кост-

ной ткани от вершины альвеолярного гребня верхней челюсти до дна верхнечелюстной пазухи составила 12,3±0,2 мм в основной и 13,1±0,4 мм в контрольной группе, что позволяло планировать дентальную имплантацию.

Продолжительность стационарного лечения у пациентов основной группы составила 2,9±0,6 суток, а в контрольной группе суммарная длительность двух этапов стационарного периода составила 5,8±0,4 дня и была практически в 2 раза продолжительнее. В основной группе период от оперативного вмешательства до дентальной имплантации составил 3,7±0,5 мес., а в контрольной группе – 11,2±0,8 мес.

Вывод

Одновременное проведение эндоназальной санации верхнечелюстного синуса и эндоскопически ассистированного синус-лифтинга является сложной технической задачей, но позволяет получить преимущества – профилактировать перфорацию Шнейдеровой мембраны при ее отделении от кости, достичь укорочение сроков подготовительного этапа к постановке дентальных имплантов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Назарян Д.Н., Караян А.С., Захаров Г.К., Сенюк А.Н., Алиев С.Э. Использование костных блоков при синус-лифтинге. // Стоматологи. -2014.-N 3.-С.57-63.
2. Зерницкий А.Ю., Кузьмина И.В. Факторы, влияющие на благоприятный исход операции синус-лифтинг. // Институт стоматологии. -2012. -№3. -С.56-57.
3. Anavi Y. Complications of maxillary sinus augmentations in a selective series of patients. // Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod. - 2008. -Vol. 106, №1. - P. 34-38.
4. Даминов Р.О. Воспаление верхнечелюстной пазухи после операции дентальной имплантации и синус-лифтинга. // Стоматология. -2010.-N 5.-С.59-62.
5. Вишняков В.В., Харламов А.А., Панин А.М. Роль патологии внутриносовых структур в развитии осложнений операции синуслифтинг. // Российская ринология. - 2010.-N 4.-С.25-28.
6. Barone A. A clinical study of the outcomes and complications associated with maxillary sinus augmentation. // Int. J. Oral. Maxillofac. Implants. -2006. - Vol. 21, №1. - P. 81-85.
7. Качалова А.В. Эндоскопический контроль верхнечелюстной пазухи в имплантологии. // Российская оториноларингология. -2007. -№ 1. -С. 98-103.
8. Кулаков А.А., Шелудченко Т.П., Буцан С.Б., Даминов Р.О., Сухарский И.И. Одномоментная эндоназальная санация верхнечелюстной пазухи и эндоскопически ассистированный синус-лифтинг у пациентов перед дентальной имплантацией. // Институтстоматологии. -2010.-N 4.-С.52-53.
9. Lund V.J., Kennedy D.W. Quantification for staging sinusitis. International conference on sinus disease: terminology, staging, therapy // Ann. Otol. Rhinol. Lar-yngol. - 1995. - Vol.-104, Suppl. - P.17-21.
10. Иванов С.Ю., Мураев А.А., Ямуркова Н.Ф., Мигура С.А. Устранение дефектов мембраны Шнейдера, возникающих во время операции синус-лифтинга. // Стоматология. - 2010. -№2. -С.48-51.

ПОСТУПИЛА: 02.11.2014



М.И. Нажева, И.А. Демидов

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БАЗОВЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В КРОВИ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*Ростовский государственный медицинский университет,
Кафедра внутренних болезней № 2
Россия, 344022, г.Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский 29.
E-mail: alald@inbox.ru, demidova-66@yandex.ru*

Цель: определить диагностическое значение одновременного определения базовых концентраций С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6 в крови у пациентов как дополнительных факторов оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при скрининге за счет уточнения интенсивности воспаления.

Материалы и методы: скрининг по определению сердечно-сосудистого риска и концентрации в крови СРБ и интерлейкина-6 проводили у 304 пациентов городской популяции в рамках диспансерного поликлинического осмотра и обследования.

Результаты: установлено сопряжение между возрастанием риска по шкале SCORE и концентрацией в крови СРБ. Диагностический уровень СРБ в крови для разделения риска ССЗ на низкий и высокий составил 3 мг/л. Более тесная связь была установлена между числом факторов риска и изучаемым маркером воспаления.

Заключение: при скрининге определение риска ССЗ необходимо проводить в комплексе с количественным измерением базовой концентрации СРБ в крови.

Ключевые слова: скрининг, сердечно-сосудистый риск, маркеры воспаления, диагностическая значимость.

M.I. Nazheva, I.A. Demidov

DIAGNOSTIC VALUE OF DETERMINATION OF BASELINE CONCENTRATIONS OF C-REACTIVE PROTEIN AND INTERLEUKIN-6 IN BLOOD TO ASSESS THE RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASE

*Rostov state medical university,
Faculty of internal medicine № 2
29 Nahichevanskiy st., Rostov-on-Don, 344022, Russia.
E-mail: alald@inbox.ru, demidova-66@yandex.ru*

Purpose: to identify the diagnostic value of simultaneous determination of baseline concentrations of C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 levels in the blood in patients as additional factors in assessing the risk of cardiovascular disease by screening by specifying the intensity of inflammation.

Materials and methods: screening to identify cardiovascular risk and the concentration in the blood CRP and interleukin-6 in 304 patients urban populations in the outpatient polyclinic inspection and survey.

Results: set pairing between the increased risk on a scale SCORE, and the concentration of CRP in the blood. Diagnostic level of CRP in the blood to separate the risk of cardiovascular disease at the lowest and the highest was 3 mg/l. a closer link was established between the number of risk factors and the studied marker of inflammation.

Summary: when screening risk assessment should be carried out in the cardiovascular disease with quantitative measurement of CRP in the blood concentrations of the base.

Keywords: screening, cardiovascular risk, markers of inflammation, diagnostic significance.



Введение

В последнее время факт участия воспаления в атерогенезе является доказанным [1]. Как известно, атеросклеротическая бляшка теряет свою стабильность из-за нарушения целостности фиброзной покрышки под действием активированных макрофагов с обнажением детрита липидной сердцевины и присоединением тромбоза. При риске заболеваний, связанных с атеротромботическими событиями, С-реактивный белок (СРБ) может выполнять роль маркера воспаления, а следовательно, и фактора сердечно-сосудистого риска [2]. Кроме того, СРБ и сам может участвовать в патогенезе атеросклероза. Так, СРБ способен специфически связываться с ЛПНП, модифицированными ЛПНП, поврежденными и слущенными клетками эндотелия, связанный СРБ способен активировать комплемент [3]. Более того, СРБ обнаруживается в атероме, бляшках и в местах повреждений при острых коронарных событиях. В 2005 г. опубликованы результаты работы двух независимых исследовательских групп, которые пришли к выводу о том, что СРБ принимает активное участие в процессах закупорки артерий и, следовательно, в возникновении инсульта и острого инфаркта миокарда. Авторы подчеркивают, что чем выше содержание СРБ, тем больше вероятность сердечно-сосудистой катастрофы [4,5]. По решению Американской Ассоциации Сердца (AmericanHeartAssociation, АНА) СРБ рекомендуется включить в план скринингового обследования пациентов с умеренным риском сердечно-сосудистой патологии [6]. В течение многих лет диагностическое значение СРБ соотносили с показателями, превышающими 5 мг/л, констатируя отсутствие системного воспалительного ответа при концентрации СРБ менее 5 мг/л [7]. Точное определение концентрации СРБ в широкой клинической практике не считали клинически значимым. Иммунизация антител к СРБ на частицах латекса увеличило чувствительность определения белка примерно в 10 раз. Нижняя граница

области определения СРБ при использовании высокочувствительной (hs – highsensitive) иммунотурбидиметрии с латексным усилением составляет примерно 0,5 мг/л [3]. В результате, в лаборатории были внедрены наборы, позволяющие определять концентрации СРБ, которые раньше считались «нормальными», «следовыми» или просто «фоновыми». Сейчас такие концентрации называют базовыми. В клинической практике сведения о диагностической значимости базовых величин СРБ в сопряжении с сердечно-сосудистым риском мало численны, что обеспечивает актуальность проведения исследований в этом направлении. Сведения о диагностической значимости одновременного определения двух маркеров воспаления – базового СРБ и интерлейкина-6 в крови – в рамках уточнения величины сердечно-сосудистого риска практически отсутствуют, что стало предметом изучения в настоящем исследовании.

Целью исследования - определить диагностическое значение одновременного определения базовых концентраций СРБ и интерлейкина-6 в крови у пациентов как дополнительных факторов оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний при скрининге за счет уточнения интенсивности воспаления.

Материалы и методы

Скрининг по определению сердечно-сосудистого риска и концентрации в крови СРБ и интерлейкина-6 проводили у 304 пациентов городской популяции (г. Ростов-на-Дону) в рамках диспансерного поликлинического осмотра и обследования. Число мужчин было 104 (34,2%), женщин – 200 (65,8%). Возраст пациентов колебался от 23 до 91 года, в среднем составив $51,2 \pm 0,76$ года. Гистограмма распределения больных в зависимости от возраста пациентов представлена на рис. 1. Количество обследованных было наибольшим в возрастном диапазоне от 50 до 60 лет ($n=83$; 27,3%) и от 40 до 49 лет ($n=78$; 25,7%).

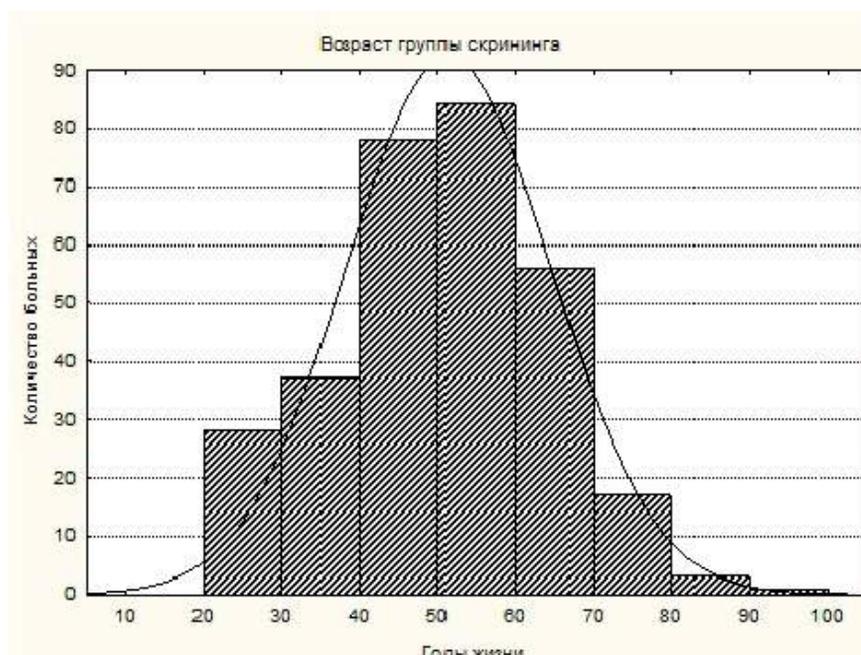


Рис. 1. Гистограмма распределения больных в зависимости от возраста пациентов.



Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний оценивали по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), которая даёт возможность определить 10-летний риск возникновения фатальных сердечно-сосудистых событий. За высокий риск принята цифра 5% и более, низкий риск – 1-4%. Риск определяли с использованием специальной таблицы для стран с высоким его риском.

СРБ определяли методом латексной иммунотурбидиметрии на биохимическом анализаторе BIOCHEM VA. Количественное определение ИЛ-6 проводилось с применением набора реактивов «ИЛ-6-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», г.Новосибирск). Нормальный уровень ИЛ-6 в сыворотке крови здоровых людей обычно составляет 10 пг/мл.

Статистическую обработку проводили с использованием описательной статистики, ROC-анализа, общепринятых принципов доказательной медицины к оценке скрининговых методов с применением возможностей программы STATISTICA 10.

Результаты и их обсуждение

Риск SCORE изменялся в диспансерной группе от

0 до 20%, в среднем составив $3,31 \pm 0,26$ баллов. Низкий риск (1-4%) был установлен у 230 (75,7%) человек и высокий (5% и более) – у 74 (24,3%) человек. Полученные результаты позволяют прийти к заключению, что существует достаточно серьезная эпидемиологическая ситуация распространённостью сердечно-сосудистых факторов риска в городской популяции города Ростова-на-Дону, позволяющая отнести 24,3% населения в возрасте 23-91 лет к категории высокого риска.

Известно, что модификация факторов риска приносит, прежде всего, пользу лицам с высоким исходным риском [8]. Тем не менее, на популяционном уровне большинство смертей приходится на группы с низким и невысоким кардиоваскулярным риском, так как они гораздо более многочисленны (так называемый парадокс Роуза) [9]. Следовательно, наряду с профилактическими вмешательствами в группах высокого риска необходимы мероприятия по коррекции отдельных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции. Сведения о факторах риска и о протективных характеристиках (соблюдение диеты, достаточная физическая активность) отражены в табл. 1.

Таблица 1.

Характеристика факторов риска в скрининговой группе

Показатели	M±m	Медиана	Межквартильный диапазон
Систолическое АД, мм рт.ст.	125,4±1,0	127	119-138
Диастолическое АД, мм рт.ст.	78,3±0,6	76	72-84
Частота сокращений сердца, в мин.	72,1±0,5	74	70-78
Рост, см	168,5±0,6	172	164-175
Вес, кг	79,2±1,1	81	76-85
Глюкоза крови, ммоль/л	5,7±0,1	5,9	5,3-6,2
Общий холестерин, ммоль/л	5,9±0,2	6,0	5,4-6,3
Курение, абс. (%)		185 (60,9%)	
Абдоминальное ожирение, абс. (%)		92 (30,3%)	
Соблюдение диеты, абс. (%)		89 (29,3%)	
Достаточная физическая активность, абс. (%)		92 (30,3%)	

В группе скрининга средние величины и медиана ряда с межквартильным диапазоном величин систолического и диастолического артериального давления, частоты сокращений сердца находились в пределах нормы. Обращает на себя внимание избыточный вес больных, частота абдоминального ожирения и курения в трети наблюдений, повышенные уровни общего холестерина в крови. Однако протективные факторы (соблюдение диеты, физическая активность) также встречались в трети случаев.

Далее мы проанализировали число факторов риска, наблюдающихся у пациентов. Оценка общего суммарного кардиоваскулярного риска имеет ключевое значение для выбора профилактической стратегии у пациентов, которые, как правило, имеют сочетание нескольких факторов риска. В скрининговой группе факторы риска отсутствовали у 43 (14,1%) пациентов, 1 фактор риска встречался у 71 (23,3%), 2 – у 95 (31,3%), 3 – у 64 (21,1%), 4 – у 28 (9,2%) и 5 – у 3 (1%) человек.

Далее были выделены подгруппы по возрасту и числу факторов риска. 1А подгруппа – пациенты до 65 лет включительно, у которых отсутствуют либо встречается один фактор риска (n=70, 23%). 1Б подгруппа – пациенты до 65 лет включительно, у которых число факторов риска два и более (n=40, 13,2%). 2А подгруппа – пациенты после 65 лет, у которых отсутствуют либо встречается один фактор риска (n=44, 14,5%). 2Б подгруппа – пациенты после 65 лет, у которых число факторов риска два и более (n=150, 49,3%).

В целом, по группе скрининга концентрация в крови СРБ составила $4,12 \pm 0,38$ мг/л, а интерлейкина-6 – $4,92 \pm 0,59$ мг/л. В подгруппе пациентов с низким риском SCORE концентрация СРБ в крови составила $3,62 \pm 0,43$ мг/л, а при высоком риске развития сердечно-сосудистых заболеваний по шкале SCORE возрастала в 1,6 раза (p<0,05) и соответствовала $5,66 \pm 0,84$ мг/л (табл. 2). Содержание интерлейкина-6 в крови достоверно не изменялось в зависимости от риска по шкале SCORE (табл. 2).



Уровни концентрации СРБ и интерлейкина-6 в крови в группе скрининга в зависимости от риска SCORE и числа факторов риска

Группа	Концентрация СРБ в крови, мг/л	Интерлейкин-6, пг/мл
Риск SCORE: низкий	3,62±0,43	5,15±0,72
высокий	5,66±0,84	4,25±0,93
р	p<0,05	p>0,05
Число факторов риска: 0-1	2,87±0,68	5,31±1,09
2 и более	5,78±0,46	4,71±0,70
р	p<0,05	p>0,05
Группа риска: 1А	2,27±0,47	5,09±1,37
1Б	3,90±0,76	5,76±1,83
2А	4,59±0,72	4,94±1,01
2Б	4,97±0,59	4,56±0,95
Критерий Фишера; р	F=2,58; p=0,05	F=0,13; p=0,94

Содержание СРБ в крови в большей мере изменялось в зависимости от числа факторов риска у пациентов скрининговой группы. Если факторы риска отсутствовали или встречались в единственном числе, то концентрация СРБ в крови составила 2,87±0,68 мг/л. При наличии у больных двух и более факторов риска содержание СРБ в крови возрастало в 2 раза (p<0,05) и соответствовало 5,78±0,46 мг/л. В группах риска, выделенных в зависимости от возраста пациентов и числа факторов риска, содержание СРБ статистически значимо изменялось. Так, по результатам дисперсионного анализа критерий Фишера составил F=2,58 с доверительной вероятностью p=0,05.

По результатам корреляционного анализа с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена была установлена достоверная связь между СРБ и риском по шкале SCORE (r=0,28; p=0,0001). Связь между уровнем СРБ и числом факторов риска была более тесной (r=0,43; p<0,001). Достоверная связь между концентрацией интерлейкина-6 в крови и

Таким образом, обнаружено сопряжение между возрастанием риска по шкале SCORE и концентрацией в крови СРБ. Более тесная связь была установлена между числом факторов риска и изучаемым маркером воспаления. Сопряжения между риском сердечно-сосудистых заболеваний и концентрацией интерлейкина-6 в крови при скрининге не установлено.

Для уточнения диагностической значимости концентрации СРБ в крови при определении риска сердечно-сосудистых заболеваний был предпринят ROC-анализ. Диагностический уровень СРБ в крови для разделения риска сердечно-сосудистых заболеваний на низкий и высокий составил 3 мг/л. При содержании СРБ в сыворотке крови 3 мг/л чувствительность и специфичность метода были наибольшими и составили, соответственно, 57% и 71% (рис. 2). Площадь под соответствующей ROC-кривой (AUC, Area Under Curve) имела высокое значение (AUC=0,721±0,0187) со статистической значимостью p<0,05, что подтверждало прогностическую значимость теста для оценки риска.

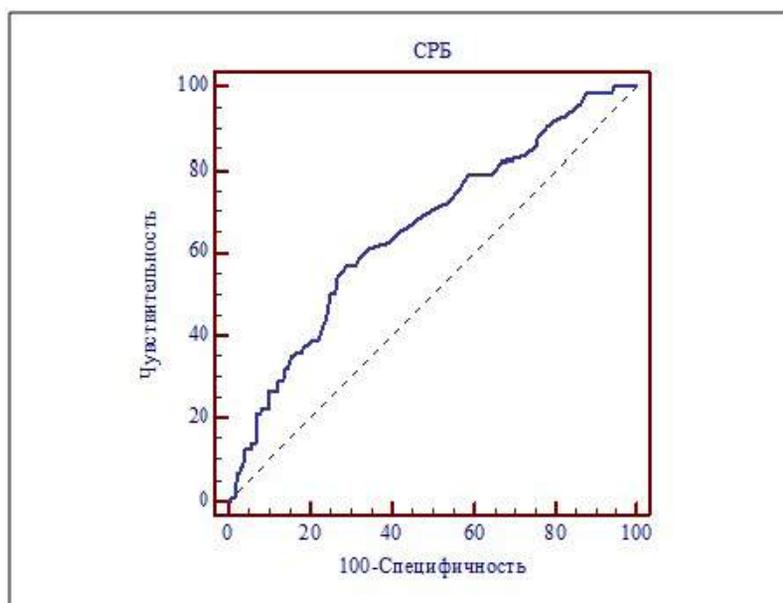


Рис. 2. ROC-кривая уровня СРБ в крови для определения риска сердечно-сосудистых заболеваний при скрининге.



Концентрация СРБ в крови в большей мере была сопряжена с числом факторов риска при скрининге. На рис.3 отражена ROC-кривая, характеризующая соот-

ношение чувствительности и специфичности метода определения СРБ в крови в отношении числа факторов риска.

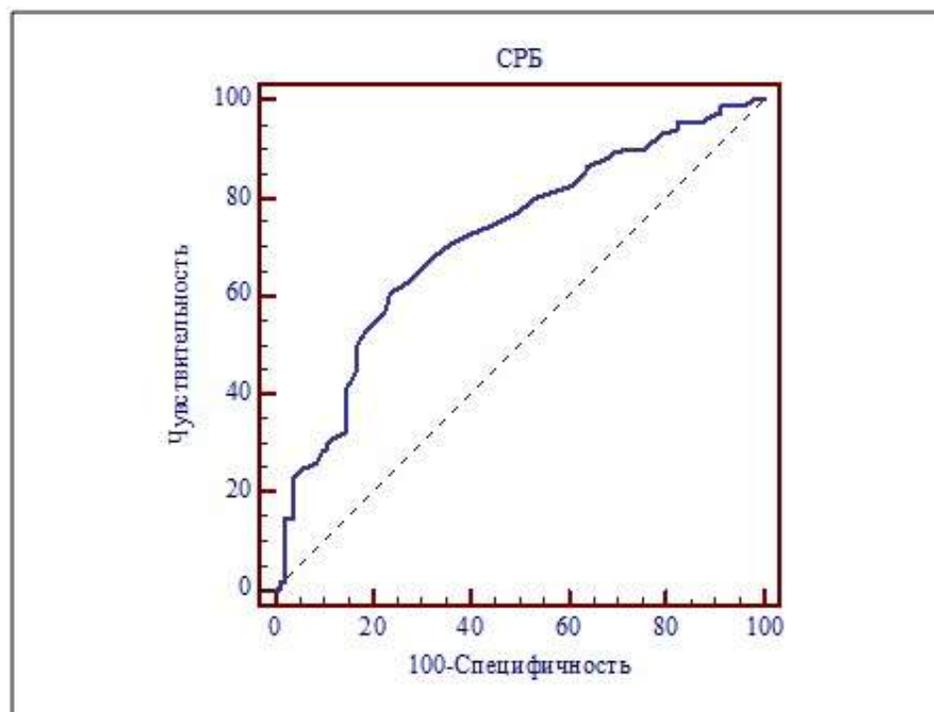


Рис. 3. ROC-кривая уровня СРБ в крови для определения числа факторов риска при скрининге

Изучение ROC-кривой показало, что диагностической точкой разделения СРБ, при превышении концентрации которой повышается риск увеличения факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, была базовая концентрация 2,4 мг/л. При достижении этой величины чувствительность метода соответствовала 61%, а специфичность – 76%. Площадь под ROC-кривой имела величину $0,861 \pm 0,032$ ($p < 0,001$) и достоверно превышала аналогичный показатель в предыдущем сопряжении между СРБ и риском по SCORE. Следовательно, от уровня СРБ в крови в большей мере зависело число факторов риска, способствующих повышению вероятности развития фатальных сердечно-сосудистых заболеваний в течение ближайших 10 лет.

Выводы

1. Определение при скрининге риска сердечно-сосудистых заболеваний необходимо проводить в комплексе с количественным измерением базовой концентрации СРБ в крови, поскольку при превышении уровня в 3 мг/л создаются условия для трансформации низкого риска в высокий.
2. Определение интерлейкина-6 в крови при скрининге на предмет уточнения риска сердечно-сосудистых заболеваний не имеет диагностической значимости.
3. Повышение в крови концентрации СРБ как маркера интенсивности системного воспаления в большей мере сопряжено с числом факторов риска нежели с самим количественным уровнем риска сердечно-сосудистых заболеваний по шкале SCORE.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байракова Ю.В., Баздырев Е.Д., Казачек Я.В., Каличенко Н.А. с соавт. Прогностическая роль С-реактивного белка в прогрессировании атеросклероза через год после коронарного шунтирования // Кардиология, 2013.-N 6.-С.40-45.
2. Макоева М.Х., Федорова М.М., Автандилов А.Г., Семитко С.П., Долгов В.В., Ройтман А.П. Динамика и прогностическое значение мозгового натрийуретического пептида и С-реактивного белка при остром инфаркте миокарда в зависимости от тактики лечения // Клиническая лабораторная диагностика. -2014.-N2.-С.23-26.
3. Гусев Е.Ю. С-реактивный белок: патогенетическое и диагностическое значение. // Уральский медицинский журнал, 2014.-N 1.-С.113-121.
4. Nissen S., Tuzcu E., Schoenhagen P. et al. Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators // N. Engl. J. Med. -2005. -Vol.352. -P29-38.
5. Ridker P., Cannon C., Morrow D. et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT- TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy // N. Engl. J. Med. -2005.-Vol.352.-P20-28.
6. Kotseva K., Wood D., De Backer G. et al. EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. -2010.Oct. -Vol.17.-N5.-P.530-540.
7. Андреевская Е.М., Минушкина Л.О. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений у женщин в перименопаузе: значение определения высокочувствительного С-реактивного белка // Российский медицинский журнал, 2014.-N1.-С.22-26.



8. Качковский М.А., Симерзин В.В., Рубаненко О.А., Кириченко Н.А. Гемостазиологические, липидемические и гемодинамические показатели, ассоциированные с риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов из группы высокого

и очень высокого риска по шкале SCORE // Терапевтический архив. -2014.-№3.-С.59-64.
9. Rose G. The strategy of preventive medicine. // Oxford: Oxford University Press.-1992. -278 p.

ПОСТУПИЛА: 18.09.2014

УДК 612.017.1-053.31

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

ПОКАЗАТЕЛИ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА К УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫМ БАКТЕРИЯМ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

*¹Ростовский государственный медицинский университет,
Кафедра пропедевтики детских болезней, кафедра микробиологии и вирусологии №2,
кафедра акушерства и гинекологии №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.*

Цель: оценка показателей трансплацентарного адаптивного иммунитета к условно-патогенным бактериям у новорожденных детей.

Материалы и методы: обследовано 682 новорожденных ребенка, рожденных женщинами 18-40 лет с отягощенным (I гр. – 77,9%) и благоприятным (II гр. – 22,1%) инфекционным анамнезом во время беременности. Материал для исследования - пуповинная кровь, в которой с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) определяли IgG-антитела к 8 УПБ: S.aureus, S.epidermidis, S.pneumoniae, P.aeruginosa, E.coli, P.vulgaris, H.influenzae и K.pneumoniae.

Результаты: диапазон средних значений антител к УПБ составил 36,5-60,6 у.е. у всех обследованных новорожденных. При этом у детей I группы их значения были ниже (41,3-57,2 у.е.), чем во II (50,3-64,7 у.е.). В I группе новорожденных с неблагоприятным инфекционным анамнезом отмечались более низкие значения IgG-антитела к S. pneumoniae и H. influenzae вне зависимости от локализации инфекционного процесса у их матерей во время беременности, по сравнению с детьми II группы ($p < 0,05$), особенно рожденных женщинами в возрасте старше 25 лет ($p < 0,05$).

Выводы: наличие инфекционных заболеваний у женщин старше 25 лет во время беременности, может рассматриваться как фактор риска, что диктует необходимость проведения комплекса лечебно-диагностических и профилактических мероприятий с целью предупреждения развития инфекционных заболеваний, вызванных УПБ у их детей.

Ключевые слова: новорожденные; беременные; инфекционные заболевания; трансплацентарный адаптивный иммунитет; антитела.

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

INDICATORS OF ADAPTIVE IMMUNITY TO OPPORTUNISTIC BACTERIA IN NEWBORNS

*¹Rostov State Medical University,
The Department propaedeutics childhood diseases,
Department of Microbiology and Virology №2,
Department of Obstetrics and Gynecology, №2.*

29 lane Nakhichevan, Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: Annsav@mail.ru



²Research Institute of Vaccines and Sera. II Mechnikov,
Laboratory vaccinal and immunotherapy of allergic diseases.
5a Maly Kozenyi lane, Moscow, 105064, Russia.

Purpose: to evaluate the performance of transplacental adaptive immunity to opportunistic bacteria in newborns.

Materials and Methods: the study involved 682 newborn baby born to women 18-44 years old with various infectious anamnesis: weighed down (I group) and favorable infectious anamnesis (II group). Material for research is umbilical cord blood in that by linked immunosorbent analysis were determined IgG-antibody to opportunistic bacteria: S.aureus, S.epidermidis, S.pneumoniae, P.aeruginosa, E.coli, P.vulgaris, H.influenzae and K.pneumoniae.

Results: it is set that a range of mean values of antibodies to opportunistic bacteria was 36,5-60,6 conventional units at all 682 inspected. Thus, for the children of I of group their range hesitated within the limits of 41,3-57,2 conventional units, in II to the group - 50,3-64,7 conventional units. Lower values detected antibodies only to two opportunistic bacteria - S. pneumoniae and H. influenzae in children in I group as compared to group II infants. And their level was lower in the umbilical cord blood of newborns born to women over the age of 25-30 years.

Summary: the presence of infectious and inflammatory diseases in women during pregnancy, especially older than 25 years can be considered as a risk factor. This fact substantiates the need for the complex medical-diagnostic and preventive measures for the prevention of controlled infectious diseases caused by opportunistic bacteria in the future in children.

Keywords: newborn; pregnant; infectious diseases; transplacental adaptive immunity; antibody.

Введение

Актуальность проблемы

При развитии инфекционных и соматических заболеваний происходит нарушение биологического равновесия между человеческим организмом и представителями условно-патогенных бактерии (УПБ) [1,2], которые у здоровых людей строго адаптированы друг к другу [3,4,5]. Данные заболевания характеризуются полиморфизмом клинических проявлений, связанным не столько с эпидемической ситуацией, сколько с возрастом и состоянием защитных сил организма человека [2,3,6]. Превазирование стертой клинической картины, отсутствие специфической патогномичной симптоматики, многоочаговость инфицирования в значительной степени затрудняют диагностику заболеваний, способствуя формированию хронизации инфекции, что и обуславливает медико-социальную актуальность и значимость заболеваний, вызванных УПБ [1,7,8]. Бактерии данной группы характеризуются выраженной неоднородностью, являясь, с одной стороны, представителями транзитной нормальной микрофлоры, а с другой - возбудителями различных инфекционно-воспалительных заболеваний [9,10,11]. Так, в отличие от инфекций, возбудителями которых являются патогенные микроорганизмы, при заболеваниях, вызванных УПБ, необходимо подтвердить их патогенный потенциал [11,12], свидетельствующий об их этиологической значимости [13,14]. Первостепенное значение в диагностике данных инфекций приобретает мониторинг показателей специфического иммунитета к возбудителям УПБ, который может быть важным дополнительным диагностическим критерием [15].

Цель исследования - оценка показателей трансплацентарного адаптивного иммунитета к условно-патогенным бактериям новорожденных детей.

Материалы и методы

Проведено обследование 682 новорожденных детей, рожденных женщинами активного репродуктивного возраста (18 - 40 лет), в МБУЗ «Родильный дом №2»

г. Ростова-на-Дону. Исследование проводили с согласия женщин. Материалом для исследования явилась пуповинная кровь, в которой с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) определяли IgG-антитела к белкам наружной мембраны следующих УПБ: S.aureus, S.epidermidis, S.pneumoniae, P.aeruginosa, E.coli, P.vulgaris, H.influenzae и K.pneumoniae. Для проведения ИФА использовали скрининговую иммуноферментную тест-систему для определения антител к перечисленным видам УПБ (ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова) [15]. Для определения антител использовали препараты клеточных стенок, обладающих видовой специфичностью. ИФА проводили в стандартных условиях в 96-луночных полистироловых планшетах (Медполимер, Россия), оптическую плотность (ОП) растворов в каждой ячейке измеряли с помощью многоканального автоматического фотометра «TitertechMultiscanMC» фирмы FlowLaboratories (Англия).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием статистических пакетов «Microsoft Excel 2000» и «Statistica» для WindowsXP с использованием параметрических и непараметрических методов.

Результаты и их обсуждение

У всех 682 обследованных новорожденных значения антител к вышеуказанным УПБ в пуповинной крови находились в диапазоне от 36,5 до 60,6 у.е. (табл.1).

В дальнейшем представляло интерес выявить различия в зависимости от детального анализа инфекционного анамнеза матерей обследованных новорожденных, на основании чего были выделены две группы. В состав I группы вошли новорожденные (531 чел. - 77,9%), у матерей которых были верифицированы различные инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности. В зависимости от локализации инфекционно-воспалительного процесса в данной клинической группе были выделены три подгруппы: IA-подгруппа (16,7%) - дети, рожденные женщинами, перенесшими один или несколько эпизодов ОРЗ с развитием острых или обострения хронических очагов инфекции со стороны ЛОР-органов; IB-подгруппа (41,7%) - дети, рожденные женщинами с



наличием острых или обострения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний со стороны мочевой системы и урогенитального тракта; IB-подгруппа (19,4%) – дети, рожденные женщинами, у которых одновременно были зарегистрированы патологические изменения со стороны органов дыхательной системы, мочевого и урогенитального тракта во время беременности. Сравнивая средние значения показателей трансплацентарных антител к УПБ в двух клинических группах установлено, что у детей I группы их диапазон колебался в пределах 41,3-57,2 у.е.,

во II группе был несколько выше и составил 50,3-64,7 у.е.

При этом показатели адаптивного иммунитета имели достоверные различия в двух исследуемых группах. Так, у новорожденных I группы, матери которых перенесли различные инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности, значения IgG-антител к *S.pneumoniae* и *H.influenzae* были достоверно ниже по сравнению с новорожденными II группы с благоприятным инфекционным анамнезом (табл. 1). В отношении других представителей УПБ достоверных различий выявить не удалось.

Таблица 1

Средние значения IgG-антител (у.е.) к возбудителям УПБ у новорожденных детей в зависимости от инфекционного анамнеза их матерей

Клинические группы	Всего (n-682 чел)	I группа (n-531 чел)	II группа (n-151)
УПБ			
<i>S.aureus</i>	60,6±0,83	57,2±1,68	54,6±2,68
<i>S.epidermidis</i>	57,0±0,64	55,01±1,49	57,9±2,15
<i>S.pneumoniae</i>	47,9±0,67	47,8±1,05*	55,3±1,50
<i>Paerugonosa</i>	52,8±1,01	52,8±2,05	53,6±2,18
<i>E.coli</i>	41,6±0,58	46,9±1,63	50,3±2,29
<i>P.vulgaris</i>	39,2±0,86	46,1±2,95	50,5±4,60
<i>H.influenzae</i>	36,5±0,55	41,3±1,61*	50,6±2,66
<i>K.pneumoniae</i>	46,7±1,09	56,4±3,22	64,7±5,92

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

Кроме того, при более детальном анализе анамнестических данных детей I группы были выявлены различия уровней антител в зависимости от локализации перенесенного воспалительного процесса у их матерей во время беременности.

Так у детей IA-подгруппы (115 чел. – 21,7%), матери которых перенесли во время беременности ОРЗ с развитием бактериальных осложнений респираторного тракта, средние значения антител к *P. vulgaris* (34,9±3,65у.е.), *H. influenzae* (37,5±4,78у.е.), *S. pneumoniae* (41,4±2,25у.е.) и *S. epidermidis* (47,8±2,99у.е.) были ниже ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичными показателями у детей II группы (табл. 3). В IB-подгруппе детей (284 чел. – 53,5%), рожденных женщинами с инфекционной патологией органов мо-

чеполовой системы, более низкие значения IgG-антител ($p < 0,05$) верифицировались к *H. influenzae* (42,7±1,80у.е.) по сравнению с детьми II группы, рожденными с благоприятным инфекционным анамнезом (50,6±2,66у.е.) (табл. 3). При сравнении средних значений уровней антител в IB-подгруппе детей (132 чел. – 24,8%) у матерей которых развивались инфекционные заболевания со стороны респираторного и урогенитального трактов во время беременности, выявлены более низкие значения антител также *H. influenzae* (41,4±3,19у.е.) и *S. pneumoniae* (47,0±2,21у.е.), чем у детей II группы (50,6±2,66 и 55,3±1,50 соответственно) (табл. 2). При определении специфических IgG-антител к другим УПБ достоверных различий в двух исследованных клинических группах детей не выявлено.

Таблица 2

Средние значения IgG-антител (у.е.) к возбудителям УПБ у новорожденных детей в зависимости от инфекционного анамнеза их матерей

Клинические группы	IA-подгруппа (n-115 чел.)	IB-подгруппа (n-284 чел.)	IV-подгруппа (n-132 чел.)	II группа (n-151)
УПБ				
<i>S.aureus</i>	48,1±2,79	60,8±2,40	57,4±3,26	54,6±2,68
<i>S.epidermidis</i>	47,8±2,99*	58,3±2,06	54,2±2,85	57,9±2,15
<i>S.pneumoniae</i>	41,4±2,25*	55,1±1,92	47,0±2,21*	55,3±1,50
<i>Paerugonosa</i>	53,3±5,09	58,3±2,74	49,7±3,63	53,6±2,18
<i>E.coli</i>	44,8±2,99	50,4±2,35	44,8±2,87	50,3±2,29
<i>P.vulgaris</i>	34,9±3,65*	53,7±4,97	39,2±3,00	50,5±4,60
<i>H.influenzae</i>	37,5±4,78*	42,7±1,80*	41,4±3,19*	50,6±2,66
<i>K.pneumoniae</i>	47,0±6,81	62,2±4,61	52,1±5,66	64,7±5,92

Примечание: * - достоверность различий ($p < 0,05$) между аналогичными показателями у детей IA-, IB-, IV-подгруппы и II группы.



Помимо вышеизложенного, было проведено сравнение показателей трансплацентарного адаптивного иммунитета в I и II клинических группах в зависимости от возраста матерей обследованных детей. В каждой из них выделены три возрастные группы: в I группу вошли дети, рожденные женщинами 18-24 лет, во 2 – 25-30 лет, в 3 группу – 31-44 лет. Следует отметить, что закономерных возрастных различий уровней антител к УПБ выявить не удалось, за исключением *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Так, достоверные различия между показателями средних значений антител к *S. pneumoniae* у новорожденных I и II группы были выявлены у детей, рожденных женщинами 25-30 лет (I гр.- 46,9 у.е. \pm 1,60 ; II гр.- 57,0 у.е. \pm 2,66) и 31-44 лет (I гр.- 46,4 у.е. \pm 1,92; II гр.- 56,5 у.е. \pm 2,90, $p < 0,05$).

Аналогичные данные были получены и в отношении *H. influenzae*. У детей I клинической группы, рожденных женщинами с различными инфекционными заболеваниями во время беременности, наблюдали более низкие значения противогемофильных антител по сравнению с детьми II группы, рожденными женщинами 25-30 лет (I гр.- 43,9 у.е. \pm 2,95; II гр.- 60,0 у.е. \pm 5,25, $p < 0,05$) и 31-44 лет (I гр.- 37,6 у.е. \pm 2,63; II гр.- 49,6 у.е. \pm 2,21, $p < 0,05$).

Таким образом, в ходе исследования было установлено, что уровни трансплацентарных IgG-антител к *S. pneumoniae* и *H. influenzae* имеют различия не только в зависимости от отягощенности инфекционного анамнеза, но и от возраста матерей. У детей, рожденных женщинами, перенесшими различные микробно-воспалительные заболевания во время беременности, выявлены более низкие уровни противопневмококковых и противогемофильных антител. Более низкие их значения были зарегистрированы у женщин старше 25 лет. Это свидетельствует о повышении риска развития гемофильной и пневмококковой инфекций у детей, рожденных женщинами указанного возраста. Полученные данные позволяют мо-

низировать необходимость проведения дополнительной вакцинации женщинам старше 25-30 лет на этапах планирования беременности. Большое значение имеет и профилактика женщины, прежде всего старше 25-30 лет, в период подготовки к беременности, заключающаяся в санации хронических очагов инфекции, прежде всего со стороны Лор-органов и мочеполовой системы, проведения бактериологического обследования и определение уровня антибактериальных антител к УПБ. Это позволит значительно минимизировать риски развития инфекционно-воспалительных заболеваний у женщин в этот период и в последующем у их новорожденных детей. Возникает необходимо рассмотреть вопрос о внесении дополнений в схему вакцинации детей грудного возраста, которая сегодня является обязательной против пневмококковой инфекции, рожденных женщинами с отягощенным инфекционным анамнезом, расцениваемых как группа риска развития данных инфекций.

Выводы

1. Наличие инфекционно-воспалительных заболеваний у женщин во время беременности, прежде всего старше 25 лет, может рассматриваться как фактор риска, что диктует необходимость проведения комплекса лечебно-диагностических и профилактических мероприятий с целью предупреждения развития управляемых инфекционных заболеваний, вызванных УПБ у их детей.
2. Определение трансплацентарных антител к возбудителям превотропных бактериальных управляемых инфекций может быть использовано для выделения групп риска, а низкое их содержание в пуповинной крови расценено как ранний прогностический маркер развития данных инфекций у детей грудного возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко В.М. Роль условно-патогенных бактерий при хронических воспалительных процессах различной локализации. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2011. – 88 с.
2. Парфенов А.И., Бондаренко В.М. Регуляция соотношения между нормальной и патологической микрофлорой кишечника // *Consilium Medicum*. 2009. №2. С. 67-70.
3. Tlaskalova-Hogenova H., Stepankova R., Hudcovic T. et al. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immunol. Lett.* 2004, 93 (2-3): С. 97-108.
4. Карханин Н.П., Абдалкин М.Е., Абдалкина Е.Н., Билёв А.Е., Билёва Н.А. Условно-патогенные микробы и «неинфекционные» болезни. В журн. Успехи современного естествознания: Материалы IV общероссийской научной конференции «Современные проблемы науки и образования». М., 2009; №2: С. 40-41.
5. Анганова Е.В., Чемезова Н.Н., Ермолаева Н.В., Распопина Л.А. Характеристика условно-патогенных возбудителей острых кишечных инфекций. *Журн. инфекционной патологии.* 2010; 17, (1): С. 12-13.
6. Бондаренко В.М. Роль условно-патогенных бактерий кишечника в полиорганной патологии человека. М.- Тверь: Триада, 2007. 64 с.
7. Бондаренко В.М. Роль дисфункции кишечного барьера в поддержании хронического воспалительного процесса различной локализации // *Журн. микробиолог.* 2010. №1. С. 92-100.
8. Balzan S., Quadros C.A., Cleve R.B. et al. Bacterial translocation: Overview of mechanisms and clinical impact. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007, 22 (4): 464-471.
9. Липова Е.В., Витвицкая Ю.Г. Особенности клинического течения урогенитальных инфекций у женщин на современном этапе // *Вестник последипломного медицинского образования.* - 2009.-№1. - С.15-16.
10. Анганова Е.В., Чемезова Н.Н., Ермолаева Н.В., Распопина Л.А. Характеристика условно-патогенных возбудителей острых кишечных инфекций // *Журн. инфекционной патологии.*-2010.-Т.17.-№1-2. – С. 12-13.
11. Нилова Л. Ю. Характеристика условно-патогенных микроорганизмов, выделенных при диагностике дисбактериоза толстого кишечника: диссертация ... кандидата медицинских наук.- Санкт-Петербург, 2009.- 129 с.
12. Потехин О.Е., Мальшев В.С. Современное состояние иммунологической диагностики аутоиммунных заболеваний // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.*- 2000.-№1.- С. 44-49.
13. Липова Е.В., Болдырева М.Н., Витвицкая Ю.Г. Новый способ выявления дисбаланса биоты урогенитального тракта // *Вестник последипломного медицинского образования.* - 2009.-№1.- с.47-48.
14. Липова Е.В., Витвицкая Ю.Г. Возможные причины диагностических ошибок при обследовании женщин на урогенитальные инфекции // *Вестник последипломного медицинского образования.* - 2009.-№1. - с.22-23.
15. Ястребова Н.Е. Результаты мониторинга антибактериальных и противотканевых антител у здоровых и больных различными заболеваниями людей. *Журнал микробиологии.* 2007; (3): 42-47.



УДК 616.12-008.318:616.155.392}-008.9-053.2

А.А. Сависько¹, Н.Е. Лагутеева¹, Е.Д. Теплякова¹, А.В. Шестопапов²

РОЛЬ НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

¹Ростовский Государственный медицинский университет
пер. Нахичеванский 29, Ростов-на-Дону, 344022, Россия. E-mail: nataly-alex@mail.ru

²Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии
и иммунологии им. Д.Рогачёва
ул. Саморы Машела, д.1, Москва, 117997, Россия.

Цель: анализ взаимосвязи особенностей обмена железа и развития нарушений ритма и проводимости у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ).

Материалы и методы: обследование детей проводилось в следующей динамике: при поступлении в клинику до начала химиотерапии (1а группа), после проведения индукции ремиссии (1б группа) и после окончания интенсивной полихимиотерапии (1в группа).

Результаты: при изучении метаболизма железа у детей с ОЛЛ выявлено, что на всех стадиях полихимиотерапии (ПХТ) содержание железа сыворотки крови было достоверно увеличено, сопровождалось повышением коэффициента насыщения трансферина железом, ферритина и гепсидина сыворотки крови и снижением общей железосвязывающей способности сыворотки крови (ОЖСС).

Выводы: на всех этапах проведения ПХТ у детей с ОЛЛ выявлено достоверное сопряжение между номотопными нарушениями автоматизма (синусовые тахи-, бради-, аритмии) и уровнем железа сыворотки, между появлением экстрасистолии в процессе лечения и после его окончания и уровнем железа сыворотки, а также нарушениями процессов реполяризации в миокарде на всех этапах ПХТ, нарушением проводимости в процессе лечения и после его окончания и содержанием ферритина сыворотки крови.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети, метаболизм железа, нарушения ритма и проводимости.

А.А. Savisko¹, N.E Laguteeva¹, E.D. Tepliakova¹, A.V. Shestopalov²

ROLE OF IMPAIRED IRON METABOLISM IN THE DEVELOPMENT OF DISORDERS OF RHYTHM AND CONDUCTION IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

¹Rostov State Medical University
29 Nakhichevanskiy st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: nataly-alex@mail.ru

²FSCCPHOI n.a. D. Rogachev
1Samora Mashela st., Moscow, 117997, Russia.

Purpose: to analyze the relationship between iron metabolism and rhythm and conduction disorders in the children with acute lymphoblastic leukemia (ALL).

Materials and Methods: the children were studied over time: at admission to the clinic before the start of chemotherapy (Group 1a), after remission induction (Group 1b), and after discontinuation of intensive polychemotherapy (Group 1c).

Results: examination of iron metabolism in the children with ALL revealed significantly elevated serum iron level with increased iron transferring saturation index, ferritin and hepcidin levels and lower total iron binding capacity (TIBC) at all stages of polychemotherapy (PCT). Summary: the children with ALL demonstrated significant association between serum iron level and nomotopic automatism disorders (sinus tachy-, brady, arrhythmias) at all PCT stages; between serum iron level and extrasystoles appearance during and after discontinuation of the treatment; and also between serum ferritin level and myocardial depolarization disorders at all PCT stages and conduction disorders during and after discontinuation of the treatment.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, children, iron metabolism, disorders of rhythm and conduction.



Введение

Современные программы интенсивной полихимиотерапии (ПХТ) и активная сопроводительная терапия позволили значительно улучшить результаты лечения острых лейкозов (ОЛЛ) у детей, получать полную ремиссию заболевания в 75-80% случаев [1,2]. На фоне ОЛЛ возникающих сопутствующих инфекций проводимой основной и сопроводительной терапией у детей весьма часто развивается поражение сердечно-сосудистой системы [3,4,5,6,7]. В связи с увеличением количества пациентов, получавших в детстве ПХТ по поводу ОЛЛ, проблема кардиальных осложнений становится ещё более актуальной во всех возрастных периодах [8,9,10]. Кроме этого, в настоящее время одной из наиболее важных проблем детской онкогематологии в связи с интенсивностью современных программ ПХТ, требующих проведения массивных гемотрансфузий, является изменение обмена железа в организме. В ряде исследований установлено, что токсичность железа связана с его способностью катализировать генерацию активных форм кислорода [11,12]. Нарушение обмена железа у детей с ОЛЛ представляет собой фактор, существенно ухудшающий прогноз онкологических больных, повышающий риск развития кардиальных осложнений [13,14].

Цель исследования - установить наличие взаимосвязи между изменениями метаболизма железа и развитием нарушений ритма и проводимости сердца у детей с ОЛЛ на этапах проведения ПХТ.

Материалы и методы

Под динамическим наблюдением находились 67 детей с впервые установленным диагнозом ОЛЛ в возрасте от 2 до 16 лет, находившихся на лечении в центре детской онкологии и гематологии с химиотерапией ГБУРО «Областная детская больница», стандартной (SRG) и промежуточной (MRG) групп риска. Средний возраст больных составил 7,05±0,38 лет, медиана возраста – 6,59 лет. Пациенты получали ПХТ по протоколу ALL-MB-2008. Обследование детей проводили в следующей динамике: при поступлении в клинику до начала ПХТ (1а группа), после проведения индукции ремиссии (1б группа) и после окончания интенсивной ПХТ (1в группа). Группу сравнения составили 32 ребенка

1-й и 2-й групп здоровья, сопоставимых по возрасту и полу основной клинической группе.

Всем детям проведено полное клинико-лабораторное обследование включая стандартную электрокардиографию, анализ содержания железа, общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) крови, коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТ), уровня ферритина, гепсидина сыворотки крови. Содержание железа в сыворотке крови определяли колориметрическим методом без депротеинизации с помощью набора реагентов «Железо-Витал», Витал Диагностикс, Россия. Определение общей железосвязывающей способности сыворотки крови (ОЖСС) проводили с помощью тест-системы «ОЖСС-НОВО-БЕСТ» (Россия). Ненасыщенную железосвязывающую способность сыворотки крови (НЖСС) рассчитывали по формуле: НЖСС = ОЖСС - С, где С – концентрация железа в сыворотке крови, мкмоль/л. Коэффициент насыщения трансферрина железом (К) в % определяли по формуле $K = C / OЖСС \times 100\%$.

Концентрацию ферритина в сыворотке крови определяли с помощью тест-систем «Ферритин-ИФА-БЕСТ» (Россия), гепсидина в сыворотке крови - с помощью тест-систем «Hepcidin-25» (PeninsulaLaboratories, США) методом твердофазного иммуоферментного анализа с применением моноклональных антител.

Функциональное состояние миокарда и проводящей системы у детей с ОЛЛ во всех группах оценивали с помощью ЭКГ в 12 стандартных отведениях в покое.

Статистическая обработка результатов проведена с применением ПО MicrosoftOfficeExcel и Statistica, 6.0. Результаты представлены в следующем виде: средняя выборочная (M) ± ошибка средней величины (m). При нормальном распределении выборки для сравнения средних величин использовали критерий Стьюдента, а при отличии от нормального - критерий Манна-Уитни и Вилкоксона. Проверку на нормальность распределения проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Различия принимали как статистически значимые при $p < 0,05$. Сравнение частот встречаемости между явлениями проводили с помощью составления таблиц сопряженности и расчета критерия Пирсона χ^2 и оценки его достоверности (p). При p менее 0,05 сопряжение между явлениями считалось достоверным.

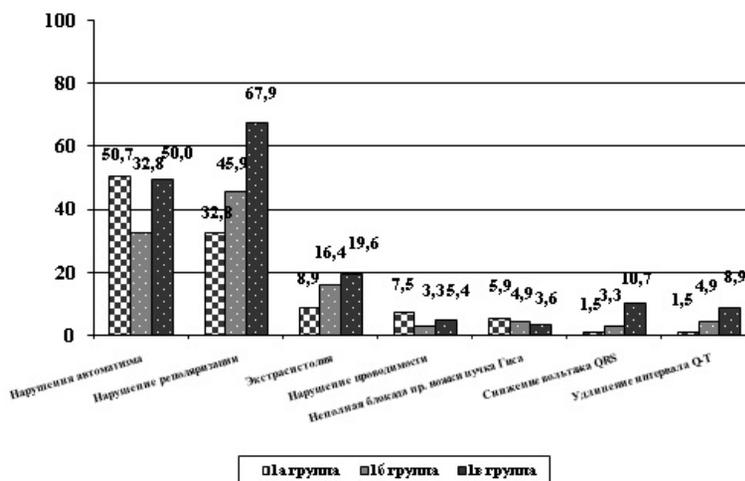


Рис. 1. Частота ЭКГ-изменений у детей с ОЛЛ на этапах ПХТ.

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с 1а группой (p<0,05).



При анализе изменений ЭКГ выявлено, что в 1а группе наиболее часто регистрировались номотопные нарушения функции автоматизма – у 50,7% детей, признаки нарушения процессов реполяризации в миокарде у 32,8% детей, экстрасистолия у 8,9% детей и нарушение проводимости у 7,5% детей.

Вместе с тем, в группе 1б отмечено достоверное снижение количества пациентов с ЭКГ-признаками номотопных нарушений автоматизма до 32,8% случаев по сравнению с предыдущим сроком наблюдения ($p < 0,05$), однако в 1в группе вновь выявлено повышение частоты встречаемости этого признака – регистрировался у 50% детей. Одновременно с этим в 1б и 1в группах было зарегистрировано увеличение количества больных со сни-

женным вольтажом комплекса QRS на ЭКГ – 3,3% и 10,7% детей соответственно, удлинением интервала Q–T – 4,9% и 8,9% детей соответственно. Вместе с этим, установлен рост частоты встречаемости нарушений процессов реполяризации в миокарде в динамике ПХТ – 45,9% и 67,9% детей соответственно в 1б и 1в группах, что может свидетельствовать о нарастании метаболических нарушений в сердечной мышце (рис 1).

Всем наблюдаемым пациентам с ОЛЛ на различных этапах ПХТ проводилась трансфузионная терапия, в том числе переливание эритроцитарной массы. Основная трансфузионная нагрузка приходилась на следующие этапы терапии: до проведения ПХТ и в период проведения индукции ремиссии. Данные представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1.

Количество детей с ОЛЛ, получивших переливание эритроцитарной массы на этапах ПХТ

	1а группа n=67		1б группа n=61		1в группа n=56	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Дети с ОЛЛ	56	83,6%	61	100,0	20	35,7

Таблица 2.

Объем проводимой трансфузионной терапии эритроцитарной массой у детей с ОЛЛ на этапах ПХТ (M+m)

Этап терапии	1а группа n=67	1б группа n=61	1в группа n=56
Показатели			
Среднее количество гемотрансфузий на 1 человека в группе, M+m	1,0+0,1	4,3+0,4	0,5+0,1
Средний объем перелитой эритроцитарной массы на 1 человека в группе, мл, M+m	294,5+22,1	1224,9+106,5	150,9+32,9

До начала ПХТ 83,58% детей нуждались в переливании эритроцитарной массы. Среднее количество гемотрансфузий на 1 человека составило 1,0+0,1, средний объем перелитой эритроцитарной массы на 1 человека в группе составил 294,5+22,1 мл. Во время проведения индукционной терапии всем детям (100%) требовалось проведение гемотрансфузии. Среднее количество гемотрансфузий на 1 человека составило 4,3+0,4, средний объем перелитой эритроцитарной массы на 1 человека в группе составил 1224,9+106,5мл. Во время проведения консолидирующей терапии лишь 35,71% детей нуждались в заместительной терапии эритроцитарной массой. Среднее количество гемотрансфузий на 1 человека составило 0,5+0,1, средний объем перелитой эритроцитарной массы на 1 человека в группе составил 150,9+32,9мл.

Результаты и их обсуждение

У детей 1а группы отмечено достоверным повышением содержания железа в сыворотке крови (26,06+2,19 мкг/л) и значительным ($p < 0,05$) снижением ОЖСС до 42,22+1,16 мкг/л соответственно по сравнению с кон-

трольной группой ($p < 0,05$). Наряду с этим, было определено достоверное двух кратное увеличение КНТ железом ($p < 0,05$) по отношению к контрольной группе (таблица 3). Картина, наблюдаемая в начале заболевания свидетельствует о развитии нормохромной анемии 2-3 степени, которая не является железодефицитной, и наличии неэффективного эритропоэза. Напротив, уровень железа на данном этапе заболевания был повышенным. Это свидетельствует о снижении утилизации железа, что ведет к его накоплению в сыворотке крови, в результате чего повышается КНТ железом. В дебюте острых лейкозов основная роль в развитии анемии принадлежит костномозговой недостаточности, обусловленной подавлением нормального кроветворения злокачественным клоном клеток, а также нарушением регуляции межклеточных взаимодействий. Очевидно, что эта анемия обуславливает развитие гемической гипоксии, которая является основным патологическим фактором, вызывающим развитие сердечно-сосудистых осложнений в период разгара клинических проявлений. Кроме этого выявлено, что концентрация ферритина в сыворотке крови достоверно ($p < 0,05$) увеличена у детей данной группы и в среднем со-



ставляет 450,11±37,65 нг/мл. Вместе с этим установлено, что содержание гепсидина в сыворотке крови в данной группе превышает контрольные показатели в 22,64 раза ($p < 0,05$).

Учитывая, что гепсидин является отрицательным регулятором метаболизма железа, блокирующим всасывание и рециркуляцию железа, включая воздействие на энтероциты и макрофаги [8], увеличение количества железа в организме может привести к стимуляции синтеза гепсидина, что, в свою очередь, способствует снижению абсорбции железа в кишечнике и уменьшает его транспорт в циркуляцию.

Однако ген гепсидина ответствен за воспаление, в связи с этим его можно рассматривать в качестве посредника примитивного иммунного пути, ограничи-

вающего использование железа инвазивными организмами. Повышение экспрессии гепсидина является характерным ответом на инфекцию. Возможно, это связано с тем, что анемию у этих больных можно рассматривать как анемию воспалительных процессов, вследствие наличия опухолевой массы и различных инфекционных заболеваний в дебюте ОЛЛ. Анемия воспалительного процесса связана с ненормальной утилизацией железа, сниженной выживаемостью эритроцитов. Вероятно, повышение ферритина и гепсидина на этом этапе развития патологического процесса обусловлено комплексом факторов, таких как выраженный воспалительный процесс, инфекционные заболевания, а также проведенные гемотрансфузии до начала полихимиотерапии.

Таблица 3.

Показатели обмена железа у детей с ОЛЛ на этапах полихимиотерапии

Показатели $M \pm m$	1а группа n=43	1б группа n=43	1в группа n=43	Контрол. группа n=32
Железо, мкмоль/л	26,06±2,19*	17,68±1,26*	19,39±0,95*	14,82±0,82
ОЖСС, мкмоль/л	42,22±1,16*	44,15±0,90*	44,81±0,92*	51,52±0,85
КНТ железом, %	63,50±5,22*	40,13±2,96*	44,82±2,72*	31,36±1,61
Ферритин, нг/мл	450,11±37,65*	760,09±95,98*	802,23±107,7*	38,04±5,30
Гепсидин, пг/мл	232,30±42,12*	140,70±38,36*	105,29±19,39*	10,26±1,93

Примечание: * - статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

У пациентов после проведения индукционной терапии выявлено, что содержание железа сыворотки крови оставалось достоверно повышенным (17,68±1,26 мкм/л), по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), однако в меньшей степени по сравнению с предыдущим сроком исследования. Одновременно с этим было установлено значимое снижение ОЖСС до 44,15±0,90 мкм/л по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). У детей данной группы также был повышен КНТ железом в 1,27 раз по сравнению с контрольной группой (табл. 3). На фоне постепенного восстановления показателей красной крови у детей 1б группы регистрировалось умеренное снижение содержания железа сыворотки относительно 1а группы. Умеренное снижение железа сыворотки крови у детей 1б группы оставалось тем не менее более высоким, чем в контрольной группе. Вышеизложенное может свидетельствовать о более эффективном активном использовании железа в процессе эритропоэза.

В данной группе у всех детей концентрация ферритина была достоверно ($p < 0,001$) повышена до 760,09±95,98 нг/мл по сравнению с контрольной и 1а группами (таб. 3), отмечались инфекционные осложнения. Все дети во время проведения индукционной терапии нуждались в гемотрансфузиях. Вероятен вклад в поддержание и нарастание уровня ферритина на данном этапе и гемотрансфузий, и инфекционных осложнений.

Одновременно с этим у данной группы больных регистрировалось достоверно ($p < 0,05$) повышенное содержание гепсидина сыворотки крови до 140,70±38,36 пг/мл по отношению к контрольной группе. Содержание гепсидина не нормализуется, а превышает значения контроль-

ной группы в 13,71 раз. Это может свидетельствовать о достаточно высоком содержании железа в организме, поскольку гепсидин является отрицательным регулятором обмена железа. Следовательно, высокий «лабильный» пул железа вызывает повышенную экспрессию гена гепсидина в печени, что приводит к повышению его концентрации в плазме.

В 1в группе после окончания интенсивного курса полихимиотерапии содержание железа сыворотки крови, также как и КНТ железом оставались значительно ($p < 0,05$) повышенными, по сравнению с контрольной группой. При этом уровни ОЖСС были достоверно снижены, как и в 1б группе (таблица 3).

Одновременно концентрация ферритина у детей данной группы остается повышенной. Уровень ферритина достоверно ($p < 0,001$) увеличен по сравнению с группой контроля и с 1а группой, в среднем, составляя 802,23±107,70 нг/мл. В ремиссии у детей с ОЛЛ наблюдалась тенденция к восстановлению показателей красной крови, снижалось количество инфекционно-воспалительных заболеваний. Вместе с тем содержание ферритина оставалось значительно увеличенным на фоне повышенного содержания железа сыворотки крови. Одновременно было выявлено дальнейшее снижение содержания гепсидина сыворотки крови. В динамике терапии уровень гепсидина уменьшился в 2,2 раза в сравнении с 1а группой (таблица 3). Однако по сравнению с группой контроля уровень гепсидина оставался повышенным в 10 раз. Учитывая снижение количества инфекционных осложнений на данном этапе лечения, сохранение повышенного содержания ферритина и гепсидина в сыворотке крови свидетельствует о



развитии перегрузки организма железом, возникающем в результате проведенных гемотрансфузий.

При проведении сопряженного анализа в группе 1а значение критерия согласия $\chi^2=3,9$ отражало достоверную взаимосвязь между номотопными нарушениями автоматизма (синусовые тахи-, бради-, аритмии) и повышением в сыворотке крови детей с ОЛЛ уровня железа ($p<0,05$). Снижение вольтажа комплекса QRS и удлинение интервала Q–T было достоверно сопряжено с увеличением ферритина ($p<0,05$).

Развитие экстрасистолии в 1б группе сопряжено с повышением содержания железа и гепсидина, поскольку $\chi^2=13,2$ и $\chi^2=5,37$ соответственно при $p<0,05$, кроме того нарушением проводимости достоверно сопряжено с повышением ферритина ($\chi^2=4,8$ при $p<0,05$). В этой группе сохранялась достоверная сопряженность удлиненного интервала Q–T и снижения вольтажа комплекса QRS с ферритином сыворотки ($p<0,05$).

В группе 1в максимальное значение критерия согласия $\chi^2=15,9$ отражало достоверную взаимосвязь между номотопными нарушениями автоматизма (синусовые тахи-, бради-, аритмии), и повышением в сыворотке крови детей с ОЛЛ уровня железа. Кроме того установлена достоверная сопряженность экстрасистолии с содержанием железа, поскольку $\chi^2=7,4$ ($p<0,05$). Высокие достоверные значения критерия $\chi^2=10,0$ и $\chi^2=7,5$ показывало наличие сопряженности между нарушениями процессов реполяризации в миокарде (снижение амплитуды зубца T, изменение позиции сегмента S-T) и нарушением проводимости на ЭКГ соответственно с содержанием ферритина ($p<0,05$).

Проведен анализ сопряженности изменений показателей обмена железа до начала терапии и появлением признаков кардиальных осложнений после окончания интенсивного курса ПХТ.

Установлено, что нарушение автоматизма, а также нарушение реполяризации миокарда после окончания интенсивного курса ПХТ достоверно сопряжены с уровнем железа и ферритина сыворотки крови в дебюте заболевания ($p<0,05$).

При сравнении сопряженностей между показателями обмена железа на разных сроках наблюдения видно, что повышение железа и ферритина в 1в группе вносят больший вклад в развитие номотопных изменений и нарушения реполяризации ЛЖ после окончания лечения, чем повышение этих показателей в дебюте заболевания. Кроме того, как видно из табл. 7, установлена сопряженность повышения железа в 1в группе с развитием экстрасистолии

и повышение ферритина в 1в с нарушением проводимости. Следовательно, увеличение уровня железа и ферритина в дебюте заболевания, связанное с неэффективным эритропозом, воспалением, а также с проведенными трансфузиями эритро массой ещё до начала ПХТ вносят вклад в развитие нарушений сердечного ритма и проводимости, но динамический рост этих показателей к окончанию интенсивной ПХТ усугубляет и расширяет спектр ранних проявлений нарушения функции миокарда.

На всех этапах проведения ПХТ у детей с ОЛЛ выявлено достоверное сопряжение между номотопными нарушениями автоматизма (синусовые тахи-, бради-, аритмии) и уровнем железа сыворотки, между появлением экстрасистолии в процессе лечения и после его окончания и уровнем железа сыворотки, а также нарушениями процессов реполяризации в миокарде на всех этапах ПХТ, нарушением проводимости в процессе лечения и после его окончания и содержанием ферритина сыворотки крови.

Заключение

Неоднократные переливания крови насыщают систему трансферрина, что запускает связывание железа, минуя трансферрин, а это приводит к поражению паренхиматозных органов, в том числе сердца. Реактивное не-трансферриновое связывание железа заключается в поступлении железа в кардиомиоциты через двухвалентные ионные каналы с последующим быстрым связыванием с внутриклеточным ферритином, переносящим железо в лизосомы, в которых оно и накапливается. Лабильное железо плазмы – железо, не связанное с трансферрином, легко захватывается тканями, включая миокард, в которых это вещество катализирует образование активных форм кислорода. Увеличение лабильного железа в миоцитах наносит ущерб лизосомальным, митохондриальным и саркоплазматическим мембранам, увеличивая окислительный стресс миоцитов. При этом многие симптомы перегрузки железом обусловлены его взаимодействием с кальциевыми, натриевыми и калиевыми каналами, что вызывает аритмии и нарушение процесса возбуждения-сокращения. Железо может даже изменить экспрессию гена, стимулируя развитие фиброза [12].

Результаты исследования позволяют считать необходимым проведение мероприятий, предотвращающих развитие перегрузки железом у детей с острым лимфобластным лейкозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Румянцев А.Г. Карачунский А.И., Румянцева Ю.В. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 4. – С. 19-27.
2. Сависько А.А., Шестопалов А.В., Теплякова Е.Д., Шкильнюк Н.Е. Влияние свободно-радикального окисления и обмена железа у детей с острым лимфобластным лейкозом на развитие кардиотоксичности // Материалы IX съезда кардиологов ЮФО. – Кисловодск, 2010. – С.109-111.
3. Сависько А.А., Теплякова Е.Д., Шестопалов А.В., Неласов Н.Ю., Аслоян К.С., Пармон С.П., Тарасова Н.Е. Роль неоптерина в формировании сердечно-сосудистых осложнений у детей с острыми лимфобластными лейкозами // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – №4 (24). – С. 8-11.
4. Acute lymphoblastic leukaemia / Inaba H., Greaves M., Mullighan C. // Lancet. – 2013. – Vol. 381. – P. 1943-1955.
5. Черешнев В.А. Патология в 2-х томах / В.А. Черешнев, В.В. Давыдов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1248 с.
6. Bagatell R. The perfect storm: Torsades de Pointes in a child with leukemia / R. Bagatell, M. Hainstock, M.C. Lowe et al. // Pediatr. Blood Cancer. – 2007. – Vol. 49, № 7. – P. 996-999.
7. Oztarhan K. The value of echocardiography versus cardiac troponin I levels in the early detection of antracycline cardiotoxicity in childhood acute leukemia prospective evaluation of 7-year-long clinical follow-up / K. Oztarhan, S. Guler, B. Aktas // Pediatr. Hematol. Oncol. – 2011. – Vol. 28, № 5. – P. 380-394.
8. Искендеров Д.Э. Оптимизация деятельности сердечно-сосудистой системы триметазином у больных острыми лейкозами при проведении программной химиотерапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.А. Искендеров. – Самара, 2005. – 24 с.
9. Mody R. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood



- acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study / R. Mody, S. Li, D.C. Dover // Blood. – 2008. – Vol. 111, № 12. – P. 5515-23.
10. Oeffinger K.C. Are survivors of acute lymphoblastic leukemia (ALL) at increased risk of cardiovascular disease? / K.C. Oeffinger // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2008. – Vol. 50, № 2. – P. 462-467.
11. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньшикова, Н.К. Зенков, В.З. Ланкин и др. – Новосибирск: АРТА, 2008. – 284 с.
12. Jomova K. Importance of iron chelation in free radical-induced oxidative stress and human disease / K. Jomova, M. Valko // *Curr. Pharm. Des.* – 2011. – Vol. 17, № 31. – P. 3460-3473.
13. Hoffbrand A.V. How I treat transfusional iron overload / A.V. Hoffbrand, A. Taher, M.D. Cappellini // *Blood*. – 2012. – Vol. 120, № 18. – P. 3657-3669.
14. Wood J.C. Diagnosis and management of transfusion iron overload: the role of imaging / J.C. Wood // *Am J Hematol*. – 2007. – Vol. 82, № 12. – P. 1132-11

ПОСТУПИЛА: 21.01.2015

УДК 616.831:546.21+616-053.31

А.В. Симонова

ВЛИЯНИЕ КИСЛОРОДНОГО СТАТУСА НА ПОКАЗАТЕЛИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У НОВОРОЖДЕННЫХ С ДЫХАТЕЛЬНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ

Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии,

Отдел анестезиологии и реанимации

Россия, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail: anuta84@hotmail.com.

Цель: анализ эффективности применения церебральной оксиметрии для оптимизации концентрации кислорода (FiO₂) во вдыхаемой смеси при применении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и влияния кислородного статуса на показатели оксидативного стресса у новорожденных.

Материалы и методы: обследовано 75 новорожденных, находящихся на ИВЛ. Пациентам основной группы (n=38) режимы ИВЛ и FiO₂ определялись под контролем церебральной оксиметрии. В контрольной группе режимы ИВЛ и FiO₂ устанавливались по данным парциального напряжения кислорода в капиллярной крови. Всем пациентам определялись пероксиды и продукты окисления белков в сыворотке крови.

Результаты: установлено снижение длительности ИВЛ, концентрации FiO₂, содержания маркеров оксидативного стресса у пациентов в исследуемой группе.

Выводы: церебральная оксиметрия при проведении ИВЛ позволяет оптимизировать кислородный статус, снизить риск развития оксидативного стресса у новорожденных в критических состояниях.

Ключевые слова: церебральная оксиметрия, оксидативный статус, новорожденные, искусственная вентиляция легких.

A. V. Simonova

EFFECT OF OXYGEN STATUS ON INDICATORS OF OXIDATIVE STRESS IN NEWBORNS WITH RESPIRATORY FAILURE, BEING ON MECHANICAL VENTILATION

Research Institute of Obstetrics and Pediatrics,

Department of Anesthesiology and Intensive Care

43 Mechnikova st., Rostov-on-Don, Russia, 344012. E-mail: anuta84@hotmail.com.

Purpose: to analyze the effectiveness of cerebral oximetry to optimize the oxygen concentration (FiO₂) in the inspired mixture in the application of artificial ventilation (AV) and the influence of oxygen status on indicators of oxidative stress in newborns.



Materials and Methods: total of 75 neonates receiving mechanical ventilation. Patients of the main group (n = 38) modes of mechanical ventilation and FiO₂ were determined under the control of cerebral oximetry. In the control group modes of mechanical ventilation and FiO₂ were set according to the partial oxygen pressure in the capillary blood. All patients were determined peroxide oxidation products and protein in serum.

Results: reduction in the duration of mechanical ventilation, the concentration FiO₂, levels of markers of oxidative stress in patients in the study group.

Summary: cerebral oximetry during mechanical ventilation to optimize the oxygen status, reduce the risk of oxidative stress in newborns in critical conditions.

Key words: cerebral oximetry, oxidative status, newborns, ventilation.

С момента первого вдоха у новорожденного ребенка наблюдается повышенная активность окислительно-восстановительных процессов. Это приводит к усилению перекисного окисления липидов и активации системы антиоксидантной защиты. Гипоксия, синдром дыхательных расстройств, диктующие необходимость использования высоких концентраций кислорода во время проведения реанимационных мероприятий, приводят к тому, что усиление перекисного окисления липидов не влечет адекватной активации антиоксидантной защиты у новорожденных. Возникающая ситуация повышает риск возникновения различных патологических состояний у данной группы пациентов [1]. Таким образом, адекватный мониторинг оксигенации органов и тканей у новорожденных с дыхательными расстройствами является первоочередной задачей при проведении искусственной вентиляции легких с различной концентрацией кислорода во вдыхаемой смеси. В настоящее время наряду с традиционными методами оценки эффективности оксигенации и газообмена такими как пульсоксиметрия, исследование газового состава артериальной крови, в практику внедряются методики, позволяющие судить об оксигенации головного мозга и состоянии церебрального тканевого дыхания [2]. Одним из таких методов является транскраниальная церебральная оксиметрия. Данный метод использует параинфракрасную технологию, основанную на близкой к инфракрасной спектроскопии (БИКС) и позволяет получить достоверную информацию о насыщении церебральной ткани кислородом, при различных патологических состояниях [3]. Точность метода подтверждена путём сравнения методики церебральной оксиметрии с другими известными методиками отображения, такими как позитронно-эмиссионная томография [4] и магнитно-резонансная томография [5]. Церебральная оксиметрия широко и эффективно применяется в педиатрической практике и неонатологии [6,7,8,9]. Однако, в доступной нам литературе, мы не обнаружили данных о применении церебральной оксиметрии для оптимизации концентрации кислорода во вдыхаемой смеси при применении искусственной вентиляции легких и влияния кислородного статуса на показатели оксидативного стресса у новорожденных с дыхательными расстройствами, что и стало целью настоящего исследования.

Цель исследования - анализировать эффективность применения церебральной оксиметрии для оптимизации концентрации кислорода (FiO₂) во вдыхаемой смеси при применении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и влиянии кислородного статуса на показатели оксидативного стресса у новорожденных.

Материалы и методы

Работа проводилась в соответствии с требованиями доказательной медицины на базе отделения реанимации и интенсивной терапии научно-исследовательского института акушерства и педиатрии г. Ростова-на-Дону. Родители подписывали информированное согласие на применение метода транскраниальной церебральной оксиметрии. На выполнение исследования получено одобрение этического комитета. В контролируемое рандомизированное исследование вошли 75 новорожденных в критических состояниях, находящиеся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Пациенты включались в исследование, если соответствовали следующим критериям: 1) имели респираторную патологию (мекониеально-аспирационный синдром, мекониеально-аспирационная пневмония, врожденная пневмония, ателектазы легких) и перинатальное поражение центральной нервной системы (ЦНС); 2) срок гестации соответствовал 38-41 неделям; 3) имели вес при рождении не менее 2500 г; 4) поступали в отделение реанимации на ИВЛ не позднее 28-х суток. Критериями исключения являлись: 1) наличие генетических аббераций; 2) наличие множественных врожденных пороков развития. Процедура рандомизации осуществлялась методом компьютерной программы генератора случайных чисел. Критерием выбора концентрации кислорода во вдыхаемой смеси и параметров ИВЛ в зависимости от показателей церебральной оксиметрии послужил четный личный номер, полученный в результате рандомизации. Всем детям измерялась степень насыщения кислорода в ткани мозга методом транскраниальной церебральной оксиметрии.

Пациентам 1 группы (n=38) режимы искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и концентрация кислорода во вдыхаемой смеси (FiO₂) определялись под контролем транскраниальной церебральной оксиметрии, таким образом, чтобы максимально приблизить показатели церебральной оксигенации к возрастной норме, составившей в левом полушарии головного мозга 79,2±4,06%, в правом полушарии 84,89±5,1% [10]. В контрольной группе подбор режимов ИВЛ и FiO₂ осуществлялся на основании парциального напряжения кислорода (pO₂) в капиллярной крови, составляющего по рекомендации ВОЗ- 60-80 мм.рт.ст. Показатели церебральной оксиметрии в данной группе не учитывались. Пациентам обеих групп проводилось определение пероксидов и продуктов окисления белков в сыворотке крови. Новорожденные I и II групп получали стандартную интенсивную терапию, соответствующую тяжести состояния и заболевания, принятую в реанимацион-



ном отделении. Всем детям проводилось динамическое клинико-лабораторное обследование, включающее:

- измерение степени насыщения кислородом ткани мозга методом транскраниальной церебральной оксиметрии при помощи церебрального оксиметра "Fore-sight" (США), ежедневно и при изменении параметров вентиляции;
- измерение периферической сатурации при помощи метода пульсоксиметрии круглосуточно на мониторах "Nihon Kohden" (Япония);
- определение параметров центральной гемодинамики (пульса, систолического, диастолического и среднего артериального давления) осциллометрическим методом на мониторах "Nihon Kohden" (Япония), круглосуточно;
- определение газов капиллярной крови при помощи газоанализатора "ABL" (Дания) 3 раза в сутки и по показаниям;
- определение показателей оксидативного стресса, а, в частности, пероксидов в сыворотке крови Oxystat (тестом BIOMEDICA GRUPPE (Германия)) и продуктов окисления белков (AOPP) в сыворотке крови набором AOPP, Immunodiagnostic (США) на 1, 5, 10 сутки наблюдения.

Статистический анализ полученных данных выполнялся с помощью пакета программ Statistica -6.0 (StatSoft, Windows XP). Результаты исследования оценивались методом вариационной статистики с использованием выборочного среднего, стандартного отклонения, средней квадратичной ошибки, доверительных интервалов, медианы и ошибки медианы. Статистическая мощность исследования составила 80% ($\alpha \leq 0,05$). Различия между группами считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В группе новорожденных, где подбор режимов ИВЛ и FiO₂ осуществлялся на основании показателей транс-

краниальной церебральной оксиметрии, средняя FiO₂ во вдыхаемой смеси составила 21%, в отличие от 55% у пациентов группы контроля. При этом у пациентов 1 группы на фоне нормальных показателей ТЦО рО₂ в капиллярной крови было несколько ниже нормы. У пациентов контрольной группы, в свою очередь, на фоне нормальных показателей рО₂ в капиллярной крови, наблюдались высокие показатели насыщения кислорода в ткани мозга (табл.1).

Таблица 1.

Сравнительная характеристика показателей оксигенации у пациентов в изучаемых группах

Показатели	Группа 1	Группа 2
Sct L (%)	81,36±2,06	86,47±2,63
Sct R (%)	82,54±1,32	86,91±3,04
SatO ₂ (%)	94,76±2,34	96,5±2,18
pO ₂ капп.(mm.Hg)	56,46±4,08	72,16±5,13
p	<0,05	<0,05

Примечания. Sct L (%) –насыщение ткани мозга кислородом в левом полушарии головного мозга, измеренное методом транскраниальной церебральной оксиметрии; Sct R (%) – насыщение ткани мозга кислородом в правом полушарии головного мозга, измеренное методом транскраниальной церебральной оксиметрии; Sat O₂(%) – сатурация, измеренная методом пульсоксиметрии; рO₂ капп. (mm.Hg) – парциальное напряжение кислорода в капиллярной крови; P – статистическая достоверность различия показателей.

Исследование активности маркеров оксидативного стресса выявило снижение содержания продуктов окисления белков (AOPP) в 4 раза, снижение пероксидов в 3 раза у пациентов в исследуемой группе, по сравнению с группой контроля к 10 суткам наблюдения (табл. 2).

Таблица 2.

Динамика активности маркеров оксидативного стресса у пациентов в обследуемых группах

Группы Пациентов	Oxystat (мкмоль/л)			AOPP(мкмоль/л)		
	1сутки	5сутки	10сутки	1сутки	5сутки	10сутки
1 группа (FiO ₂ =21%)	45,0±3,21	26,98±9,2	12,34±3,01	1453,087 ± 566,2	643,368 ±187,1	359,196±93,4
2 группа (FiO ₂ =55%)	41,6±4,7	28,0±7,1	24,0±2,13	1562,74 ±640,1	1041,84 ±619,1	1160,37±510,1
P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примечания. AOPP(advanced oxidation protein products) –отражает окислительное повреждение белков, наблюдаемое у пациентов при оксидативном стрессе (мкмоль/л); Oxystat (пероксиды) – отражает содержание перекисей липидов, что позволяет оценить непосредственно окислительный статус в биологических образцах (мкмоль/л); P – статистическая достоверность различия показателей



Что касается клинических исходов, получено достоверное снижение длительности ИВЛ, летальности и числа

осложнений (рентгенологически подтвержденные случаи пневмонии) у пациентов 1 группы (рис.1).

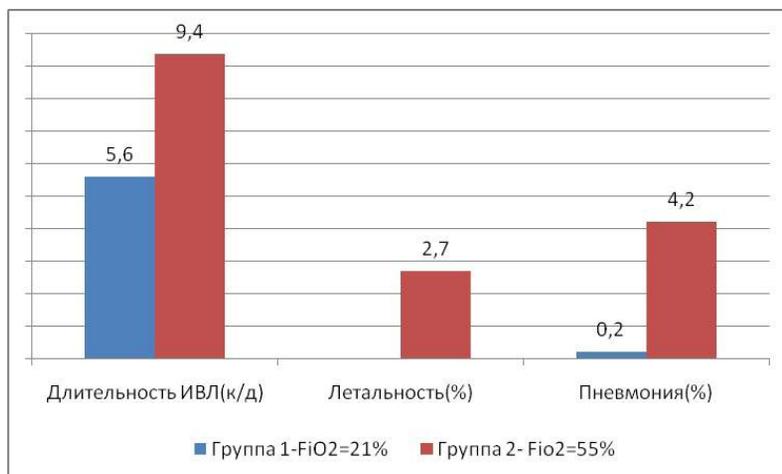


Рисунок 1. Клинические показатели в исследуемых группах детей в зависимости от метода контроля кислородного режима.

Выводы

Применение метода транскраниальной церебральной оксиметрии при проведении ИВЛ позволяет оптимизировать кислородный статус, снизить риск развития оксидативного стресса у новорожденных с дыхательными

расстройствами и улучшить прогноз и выживаемость у новорожденных в критических состояниях. Полученные данные позволяют рекомендовать применение данного метода для мониторинга кислородного статуса в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шевченко Л.И., Знаменская Т.К., Розова К.В. Состояние оксидантно – прооксидантной системы у здоровых новорожденных в периоде ранней неонатальной адаптации. Перинатология и педиатрия. 2008; 34(2): 42—43.
2. Nortje J, Gupta A.K. The role of tissue oxygen monitoring in patients with acute brain injury. British Journal of Anaesthesia. 2006; 97 (1): 95–106.
3. Ferrari M, Mottola L, Quaresima Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. V.CanJ Appl Physiol.2004 ;29(4): 463-87.
4. Ohmae E. Cerebral hemodynamics evaluation by near-infrared time-resolved spectroscopy: correlation with simultaneous positron emission tomography measurements. Neuroimage. 2006; 29(3): 697-705.
5. Strangman G. A quantitative comparison of simultaneous BOLD MRI and NIRS recordings during functional brain activation. Neuroimage. 2002 ;17(2):719-31.
6. Tax N., Urlesberger B., Binder C., Pocivalnik M., Morris N., Pichler G. The influence of perinatal asphyxia on peripheral oxygenation and perfusion in neonates. Early Human Development. 2013;89 (7): 483-6.
7. Wintermark P, Hansen A., Warfield S.K., Dukhovny D., Soul JS. Near –infrared spectroscopy versus magnetic resonance imaging to study brain perfusion in newborns with hypoxic –ischemic encephalopathy treated with hypothermia/ Neuroimage. 2013; 15; 85 Pt 1:287-93.
8. Bailey SM., Hendricks- Munoz KD., Mally P. Splanchnic – cerebral oxygenation ratio (SCOR) values in healthy term infants as measured by near –infrared spectroscopy (NIRS). Pediatric surgery international.2013; 29(6):591-5.
9. Hahn GH. Testing impact of perinatal inflammation on cerebral autoregulation in preterm neonates: evaluation of a noninvasive method. Dan. Med. J.2013; 60(4): B4628.
10. Эстрин В.В., Симонова А.В., Каушанская Е.Я. Транскраниальная оксиметрия у здоровых новорожденных. Российский вестник перинатологии и педиатрии .2011;56(3): 29-32.

ПОСТУПИЛА: 06.08.2015

С.С. Туманян¹, А.Н. Рымашевский¹, С.В. Туманян², О.В. Келлер¹

ПРЕЭКЛАМПСИЯ У ЖЕНЩИН С АЛИМЕНТАРНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И ТЕРАПИЯ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПЕРЕД РОДОРАЗРЕШЕНИЕМ

*Ростовский государственный медицинский университет,**¹Кафедра акушерства и гинекологии №1,**²Кафедра анестезиологии и реаниматологии**Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29. E-mail: sst89@mail.ru*

Цель: оценить влияние различных вариантов терапии преэклампсией (ПЭ) на дисфункцию почек у женщин с алиментарным ожирением (АО) перед родоразрешением.

Материалы и методы: проведено рандомизированное исследование 63 беременных с ПЭ и АО. Средний возраст – 27,4±1,6 лет. Первая группа – 31 женщина, которым проведена общепринятая терапия. Вторая – 32 женщины, терапия которых предусматривала коррекцию почечной дисфункции. Исследовали лептин, ренин-ангиотензиновую систему (РААС), ВНС, адаптацию кровообращения, почечную функцию.

Результаты: высокая концентрация лептина, активизация РААС, дисфункция эндотелия и ВНС усугубляют нарушения работы почек.

Заключение: проведение терапии, с учетом имеющейся почечной дисфункции, способствовало перестройке адаптации кровообращения, ВНС и РААС близкой к физиологической беременности, компенсации почечной дисфункции.

Ключевые слова: преэклампсия, ожирение, почечная дисфункция, лептин.

S.S. Tumanyan¹, A.N. Rymashevskiy¹, S.V. Tumanyan², O.V. Keller¹

PREEKLAMPSYA IN WOMEN WITH NUTRITIONAL OBESITY AND THERAPY OF RENAL DYSFUNCTION BEFORE DELIVERY

*Rostov State Medical University,**¹Department obstetrics and gynecology №1,**²Department of Anesthesiology and Intensive Care**29 Nakhichevanskiy st., Rostov-on-Don, Russia, 344022. E-mail: sst89@mail.ru*

Purpose: To evaluate the effect of different treatment options preeclampsia (PE) on renal dysfunction in women with alimentary obesity (AO) before delivery.

Materials and Methods: A randomized study of 63 pregnant women with PE and AO. The average age - 27,4 ± 1,6 years. The first group - 31 women who underwent conventional therapy. The second - 32 women, therapy provides for the correction of renal dysfunction. Examined leptin, renin-angiotensin system (RAAS), VNS, adaptation circulation, kidney function.

Results: The high concentration of leptin activation of the RAAS, endothelial dysfunction and VNS aggravate kidney damage.

Summary: conducting therapy, taking into account existing renal dysfunction contributed to the restructuring of the circulatory adaptation, VNS and RAAS close to normal pregnancy, compensation of renal dysfunction.

Keywords: preeclampsia, obesity, renal dysfunction, leptin.

Введение

В структуре причин перинатальной и материнской заболеваемости и смертности преэклампсия (ПЭ) продолжает сохранять весомые позиции. В общей популяции беременных женщин частота ПЭ удерживается на уровне 10–12 % [1]. Эти цифры в

несколько раз выше у пациенток с экстрагенитальной патологией, в частности, у женщин с алиментарным ожирением (АО). Так, у беременных риск развития ПЭ повышается в 2–3 раза, если их индекс массы тела (ИМТ) составляет более 30 кг/м², а увеличение этого показателя перед беременностью на 5–7 кг/м² удваивает риск возникновения ПЭ [2]. Это обусловлено тем, что в развитии



и исходах ПЭ немаловажную роль оказывают гормоны жировой ткани. В частности, у женщин с ПЭ увеличивается секреция лептина в плаценте по сравнению со здоровыми беременными. Установлено также, что подъем концентрации лептина на каждые 10 нг/мл увеличивает риск развития ПЭ на 30% [3]. На этом фоне прогрессирует дисфункция кровообращения и вегетативной нервной системы (ВНС). Активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), содействующая снижению реабсорбции Na и воды в организме, гиповолемии, развитию синдрома «ишемии-реперфузии» органов брюшной полости, малого таза и плаценты. Это сопровождается высокой уязвимостью функциональной способности почек, проявляющееся патологическим увеличением проницаемости клубочкового фильтра для белков плазмы и/или недостаточной их реабсорбции в почечных канальцах [4]. Однако, на сегодняшний день существующие в литературе данные у женщин с ПЭ и АО разрозненны, и не представляют целостную картину патогенетических взаимодействий ВНС, кровообращения, РААС с функциональным состоянием почек. Учитывая высокую частоту почечной дисфункции и перспективу ее дальнейшего прогрессирования у женщин с ПЭ и АО, можно предположить реакцию этой системы на родоразрешение. Поэтому не вызывает сомнения и актуальность оценки роли коррекции почечной дисфункции у этой категории женщин перед родоразрешением, что, по нашему мнению, представляет значительный интерес.

Цель исследования - оценить влияние различных вариантов терапии преэклампсией на дисфункцию почек у женщин с алиментарным ожирением перед родоразрешением.

Материалы и методы

С целью оценки качества оптимизации терапии ПЭ, проводимой перед родоразрешением на функцию почек проведено рандомизированное исследование 63 женщин с доношенной беременностью и АО. Первую группу составила 31 женщина с ПЭ средней степени тяжести и АО, которым проведена терапия, соответствующая современным общепринятым принципам и рекомендациям. С этой целью использовали нормоволемическую гемодилюцию, введение сернокислой магнезии, доза и скорость которой составляла не более 10,0 мл/час. В стандарт лечения, в зависимости от типа гемодинамики, входило также использование антагонистов кальция, вазодилататоров.

Вторую группу составили 32 женщины с ПЭ средней степени тяжести и АО, которым перед началом общепринятой терапии определяли клиренс осмотически свободной воды (СН₂O) как интегральный показатель осмотической функции почек и коллоидно-онкотическое давление (КОД). В зависимости от значений СН₂O и КОД (СН₂O ≤ -0,45 мл/мин, КОД ≤ 18 мм.рт.ст.), терапию начинали с внутривенного введения 6% гидроксэтилкрахмала (ГЭК) 130/4 со скоростью 350 мл/ч (в дозе 6,5 мл/кг/сутки). Сразу после окончания инфузии, начинали введение 25% раствора сернокислой магнезии шприцевым дозатором со скоростью 2,8 мл/ч (в дозе 0,75 мл/кг/сутки). Приоритет от 01.04.2014г. № 2014112746.

Средний возраст пациенток в обеих группах составил 27,4±1,6 лет. Критерии включения в исследование: формирование ПЭ во второй половине беременности, отсутствие в анамнезе органических поражений сердеч-

но-сосудистой системы, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, почек. Тяжесть ПЭ оценивали по шкале Goeke в модификации Г.М. Савельевой. Контрольная группа – 19 небеременных женщин в возрасте 26,4±1,4 лет. У всех женщин исследовали содержание гормонов РААС – ренина, ангиотензина II, альдостерона. Жировой обмен оценивали по концентрации лептина. Формирование системного воспалительного ответа оценивали с помощью β₂ – микроглобулина в плазме крови (β₂-МГп). Функциональная активность почек оценивалась по ее осмотической составляющей, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), по уровню β₂ – микроглобулина мочи (β₂-МГм), характеризующего тубулярный аппарат. С целью оценки адаптации системы кровообращения и вегетативной нервной системы в ответ на проводимую терапию использовали вегетативный индекс Кердо (ВИК), индекс функциональных изменений (ИФИ), среднее динамическое давление (СДД), тип саморегуляции кровообращения (ТСК). Расчет данных индексов производили по стандартным формулам.

Забор крови для биохимических исследований производили утром натощак в сухие пробирки BD Vacutainer (фирма «Becton Dickinson International», США). ИМТ оценивали по индексу Кетле. Содержание гормонов в плазме крови определяли стандартными наборами для иммуноферментного анализа: ренин, ангиотензин, лептин (DRG, Германия), альдостерон (DVC, Германия), β₂-микроглобулин (Orgentec, Германия). Оценку скорости клубочковой фильтрации (СКФ) осуществляли при помощи пробы Реберга-Тареева. Мочу собирали в виде двухчасовых порций, в каждой из которых определяли минутный диурез (V) и концентрацию креатинина, получая два значения скорости клубочковой фильтрации. Определяли осмолярность плазмы (Osmpl) и мочи (Osmu) – осмометром «Vapro 5600» («Wescor Inc», США) с последующим расчётом концентрационного коэффициента (КК), клиренса осмолярности (Cosm) и СН₂O. По стандартной формуле рассчитывалось коллоидно-онкотическое давление. Исследование выполнено всем женщинам до и после проведения лечебных мероприятий.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась программами «Excel-2013» («Microsoft», США) и «Statistica 6.0» («Statsoft», США). Для оценки межгрупповых различий использовали t-критерий Стьюдента, результаты считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что у женщин с ПЭ средней степени тяжести и АО до проведения терапии состояние РААС характеризовалось значительным ростом в крови уровня ренина, и как следствие концентрации ангиотензина II на 41,4% и 86,9% (P<0,05). Уровень альдостерона повышался на 33,5% (P<0,05), способствуя задержке воды в тканях. На этом фоне отмечалось нарушение функционального состояния почек у 87,3% пациенток в обеих группах. Указанные изменения РААС, активно влияя на прекапиллярные артериолы, способствовали существенному снижению СКФ на 44,9% (p<0,05), тем самым приводя к избыточной потере ионов Na²⁺. Выявлено также снижение КК на 24,4% (P<0,05), в большей степени за счет понижения осмолярности мочи на 24,3% (p<0,05) и в меньшей за счет осмолярности плазмы на 2,96% (p<0,05). Cosm при этом также уменьшался



на 59,9% ($p < 0,05$), главным образом, за счет сокращения минутного диуреза на 46,8% ($p < 0,05$). CH_2O понижался на 76,5% ($p < 0,05$), СКФ уменьшалась на 44,9% ($p < 0,05$), а концентрация креатинина возрастала на 100,4% ($p < 0,05$). На этом фоне обнаруживались изменения эндотелиальной дисфункции и тубулярного аппарата почек, проявляющееся как выраженным увеличением β_2 -МГп 170,7% ($p < 0,05$), так и резким увеличением его экскреции с мочой 190,8% ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что CH_2O и β_2 -МГ являются достаточно чувствительными тестами при нарушении выделительной и тубулярной функции почек у женщин. Указанные изменения происходили на фоне значительного увеличения концентрации лептина в крови на 159% ($p < 0,05$). Выявленные нарушения свидетельствовали о сочетании влияния РААС, системного воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции на нарушение тубулярной функции почек.

Результаты исследования исходных значений адаптационных реакций кровообращения в обеих группах у женщин с ПЭ и АО свидетельствовали о дезадаптации сердечно-сосудистой системы и преобладании ее прессорных влияний (табл. 1). Так, ТСК в 20,2% случаев ($p < 0,05$) устойчиво сохранял затратный сосудистый вариант, а значения ИФИ указывали на дезадаптацию системы кровообращения, выявленную в 84,7% случаев ($p < 0,05$). На этом фоне отмечалась трансформация вегетативных реакций, выражающаяся в усилении ваготонии, свидетельствуя о преобладании парасимпатического отдела ВНС в 82,5% случаев ($p < 0,05$) по сравнению с нормой беременности. СДД имело устойчивый рост и повышалось на 29,5% ($p < 0,05$).

Проведение различных вариантов терапии по-разному способствовало стабилизации парциальной и тубулярной функции почек. Так, у первой группы пациенток использование общепринятой терапии незначительно влияло на РААС и позволило улучшить осмотическую и тубулярную функцию почек лишь в 54,8% случаев. У этой категории женщин стабилизация функционального состояния почек подтверждалась увеличением темпа диуреза на 79% ($p < 0,05$) на фоне незначительного снижения уровня альдостерона на 10,5%. При этом $Cosm$ и CH_2O повышались на 78,6% ($p < 0,05$) и 93,5% ($p < 0,05$) соответственно. Хотя следует отметить, что повышение осмоляльности мочи и плазмы в это группе беременных оставалось статистически незначимо и составляло 0,63%

и 2,76%. КК также повышался незначительно - на 6,6%. На этом фоне уровень ренина и ангиотензина II снижался на 20,2% ($p < 0,05$) и 19,4%, а СКФ возрастала на 110,7% ($p < 0,05$). Это способствовало понижению концентрации креатинина на 21,5% ($p < 0,05$) и β_2 – МГп на 32,2%, а также увеличению его экскреции на 29,2% ($p < 0,05$). Концентрация лептина в плазме крови понижалась на 11,6%. На этом фоне значения ВИК указывали на умеренно сохраняющуюся ваготонию, а ТСК, хотя и достоверно снижался на 7,4% ($p < 0,05$) по сравнению с исходным фоном, оставался в пределах наиболее затратного сосудистого варианта. ИФИ и СДД также уменьшались соответственно на 18,7% и 7,4% ($p < 0,05$). Несмотря на положительную динамику реакций адаптации кровообращения, выявленные тенденции указывали на их нестойкий эффект и возможный срыв компенсаторно-приспособительных возможностей сердечно-сосудистой системы.

В группе женщин с ПЭ и АО на фоне терапии, учитывающей исходное состояние функции почек и КОД, адаптационные реакции системы кровообращения достаточно позитивно улучшались. Так, дисбаланс ВНС изменялся и компенсировался, стремясь от выраженной ваготонии в сторону эйтонии (табл. 1). СДД заметно снижался, составляя 15,3% ($p < 0,05$). ТСК уменьшалась на 13,1% ($p < 0,05$), менялась от более затратного сосудистого типа к менее затратному сердечно-сосудистому. Это подтверждал и ИФИ, снижаясь на 35% ($p < 0,05$), значения которого были более благоприятны чем перед началом терапии, свидетельствуя о достаточно стойкой адаптации сердечно-сосудистой системы после нее и удовлетворительной подготовке женщин к более безопасному родоразрешению.

В данной группе зарегистрировано нивелирование почечной дисфункции у 81,2% беременных. У этих пациенток отмечалось увеличение скорости отделения мочи на 109% ($p < 0,05$), за счет повышения осмоляльности мочи и плазмы на 23,8 ($p < 0,05$) и 4,77% ($p < 0,05$) соответственно на фоне достоверного снижения уровня альдостерона на 15,4% ($p < 0,05$). Концентрация ренина и ангиотензина II также снижалась на 35,6% ($p < 0,05$) и 30,5% ($p < 0,05$), сопровождаясь выраженным повышением СКФ на 185,7% ($p < 0,05$) на фоне понижения концентрации креатинина на 44,2% ($p < 0,05$) и β_2 – МГп, а также увеличения его экскреции на 55,3% ($p < 0,05$). $Cosm$ увеличивался на 151,4% ($p < 0,05$), а CH_2O – на 287% ($p < 0,05$), Кк повышался на 22,6% ($p < 0,05$). Лептин в плазме крови снижался на 29,1% ($p < 0,05$).

Таблица 1

Адаптационные реакции кровообращения и вегетативной нервной системы у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением после различных вариантов терапии ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа	Исходный фон	Женщины	
			Терапия	
			1 группа	2 группа
СДД (мм.рт.ст.)	84,5±3,2	109,4±2,3*	101,3±2,2**	92,7±2,4***
ВИК (ус.ед.)	±4,2±2,8	-13,1±2,1*	-10,6±2,1	-4,4±1,9***
ИФИ (ус.ед.)	2,35±0,5	4,34±0,3*	3,59±0,1	2,82±0,3***
ТСК (ус.ед.)	98±2,04	117,8±2,07*	109,6±2,03**	102,4±2,05***

Примечание: * – достоверно по отношению к исходному фону ($P < 0,05$)
 ** – достоверно по отношению к стандартной терапии ($P < 0,05$)
 *** – достоверно по отношению к модифицированной терапии ($P < 0,05$)



Выявленное повышение концентрации лептина у женщин с ПЭ и АО связаны не только с изменениями в телосложении, но и с вызванной беременностью лептиновой резистентностью, которая способствует дисфункции тубулярного аппарата почек [3,5]. Это подтверждено исследованиями ряда авторов, которые установили, что эффект лептина реализуется за счет рецепторов, расположенных во внутренней зоне мозгового вещества, канальцах и собирательных трубочках [6]. Также экспериментально было доказано, что экзогенное введение лептина приводит к формированию гломерулосклероза и развитию протеинурии [6]. Это подтверждается и обнаруженным нами значительным повышением уровня экскреции $\beta 2$ – МГ с мочой. В свою очередь зарегистрированное у женщин с ПЭ и АО развитие почечной дисфункции одновременно инициировалось как РААС, проявляющейся снижением СКФ и тубулярной функции почек, так и системным воспалительным ответом, и эндотелиальной дисфункцией. При этом запуск каскада системы РААС и повышение уровня АГ II, способствуя генерализованному вазоспазму, приводило к последующему прогрессированию почечной дисфункции. На этом фоне происходит формирование вторичного гиперальдостеронизма, который способствует не только снижению объема ОЦК и выходу жидкости в экстрацеллюлярное пространство, но и к прогрессированию ожирения [7]. Уменьшение CH_2O и увеличение экскреции $\beta 2$ – МГ как маркеров нарушения выделительной функции почек отмечаются раньше, чем повышение в крови концентрации традиционных биохимических индикаторов. На этом фоне в исследуемых группах отмечены значительные отклонения в формировании адаптационных процессов кровообращения. По данным [8], функциональное состояние ВНС при ПЭ характеризуется дисбалансом ее симпатических и парасимпатических отделов. В нашем исследовании у женщин с ПЭ и АО преобладала избыточная парасимпатикотония, отмеченная в 82,5% случаев. Вышеперечисленное, особенно у женщин с АО состояние которых сопровождалось снижением КОД и Osmpl , так же содействовало снижению функциональной способности почек. Прове-

дение терапии с учетом имеющейся почечной дисфункции способствовало перестройке адаптационно-приспособительных реакций кровообращения и РААС близкой к физиологической и направленной, в конечном итоге, на компенсацию почечной дисфункции у данной категории женщин. Следует также отметить, что использование раствора ГЭК 130/4 в составе терапевтического воздействия не выявило нефротоксического эффекта у данной категории беременных, а многочисленные исследования появившиеся в последнее время и посвященные отрицательному влиянию этих растворов на почки, касаются лишь больных с тяжелым сепсисом [9].

Заключение

Таким образом, повышенные концентрации лептина у женщин с АО и ПЭ оказывают прямое повреждающее действие на тубулярный аппарат почек, способствуя усугублению почечной дисфункции. Наряду с этим выявленный запуск и активация РААС играет одну из ключевых позиций как в развитии данных осложнений, так и их дальнейшем прогрессировании. Последовательное взаимодействие компонентов РААС приводило к усугублению эндотелиальной дисфункции, т.к. известно, что помимо самих почек система РААС диффузно распространена во всех органах и тканях [10]. Указанные изменения происходили на фоне дезадаптации систем кровообращения и ВНС. Общепринятые современные принципы терапии позволяли уменьшить проявления дисбаланса ВНС и кровообращения, РААС и почечной дисфункции у 54,8% женщин с ПЭ средней степени тяжести и АО. Проведение терапии с учетом функциональной способности почек способствовало оптимизации баланса систем адаптации кровообращения, ВНС и РААС. Перестройка адаптационно-приспособительных реакций у данной категории беременных начинала соответствовать таковой, при нормальном течении родоразрешения и уменьшении проявлений почечной дисфункции у 81,2% женщин с ПЭ с АО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медведь, В.И. Преэклампсия в клинике экстрагенитальной патологии / В.И. Медведь, Е.М. Дуда // Почки. – 2013. – № 3(5). – С. 36-38.
2. Хромылев, А.В. Метаболический синдром и беременность / А.В. Хромылев // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 2. – С. 3-7.
3. Петунина, Н.А. Роль гормонов жировой ткани в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением / Н.А. Петунина, И.А. Кузина // Ожирение и метаболизм. – 2013. – № 1. – С. 3-8.
4. Мальцева, Н.В. Сравнительный анализ содержания $\alpha 2$ – микроглобулина и ассоциированного с беременностью протеина в крови и моче при нормальной беременности и гестозе / Н.В. Мальцева, В.Г. Левченко, В.Н. Зорина, А.А. Дубовик, Н.Н. Васильева // Бюллетень СО РАМН. – 2005. – №118 (4). – С. 119-126.
5. Мицич, Д. Роль лептина в нарушении репродуктивной функции при ожирении / Д. Мицич, Г. Цвийович, А. Кендерешки, М. Шумарац-Думанович, С. Зорич, Д. Пейкович, К. Маркович // Ожирение и метаболизм. – 2006. – № 3. – С. 2-8.
6. Misra, V.K. The Influence of Overweight and Obesity on Longitudinal Trends in Maternal Serum Leptin Levels During Pregnancy / V.K. Misra, S. Trudeau // Obesity. – 2011. – № 192. – P. 416–421.
7. Ingelsson, E. Multimarker approach to evaluate the incidence of the metabolic syndrome and longitudinal changes in metabolic risk factors: the Framingham offspring study / E. Ingelsson, M.J. Pencina, G.H. Tofler, et al. // Circulation. – 2007. – № 116. – P. 984–992.
8. Серов В.Н. Прогностическое значение состояния вегетативной нервной системы и артериальной гипертензии у беременных с гестозом / В.Н. Серов, И.И. Стольникова // Акusherство и гинекология. – 2006. – № 4. – С. 19-22.
9. Cornelius Jungheinrich md. The starch family: are they all equal? Pharmacokinetics and pharmacodynamics of hydroxyethyl starches / Cornelius Jungheinrich md // Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine. – 2007. – № 3 (9). – P. 152–163.
10. Papafragkaki, D.K. Obesity and renal disease: A possible role of leptin / D.K. Papafragkaki, T George // Hormones. – 2005. – № 4 (2). – P. 90–95.



Н.В. Ходарев, Н.Л. Жемчужнова, Е.В. Олемпиева, А.Н. Соколов, С.Г. Нешин

ВЛИЯНИЕ ОБЩЕЙ ВОЗДУШНОЙ КРИОТЕРАПИИ НА КИСЛОРОДТРАНСПОРТНУЮ ФУНКЦИЮ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

*Медико-санитарная часть УФСБ России по Ростовской области
344082, г.Ростов-на-Дону, ул. Б.Садовая, 31. E-mail: olempieva@yandex.ru.*

Цель: исследование влияния общей воздушной криотерапии на кислородтранспортную функцию крови пациентов с метаболическим синдромом.

Материалы и методы: включены 70 пациентов, средний возраст $45,3 \pm 3,7$ лет. Проведен анализ показателей газотранспортной функции крови пациентов с метаболическим синдромом до и после курса общей воздушной криотерапии.

Результаты: у пациентов с метаболическим синдромом выявлено наличие количественного и модуляционного типа адаптации кислородтранспортной функции крови и формирование компенсаторно-приспособительных реакций, обеспечивающих процессы диссоциации оксигемоглобина. После полного курса процедур ОВКТ у пациентов клинической группы отмечается перестройка кислородного метаболизма в виде снижения степени выраженности тканевой гипоксии и усиления процессов аэробного метаболизма эритроцитов.

Выводы: полученные результаты позволяют рекомендовать данный метод физиотерапевтического воздействия для пациентов с метаболическим синдромом с целью повышения уровня выносливости и сопротивляемости к гипоксическому фактору в условиях низких температур.

Ключевые слова: общая воздушная криотерапия, кровь, кислородтранспортная функция.

N.V. Hodarev, N.L. Ghemchyghnova, E.V. Olempieva, A.N. Sokolov, S.G. Nechin

THE IMPACT OF GENERAL AIR CRYOTHERAPY ON OXYGEN TRANSPORTING FUNCTION OF THE PATIENTS' BLOOD WITH METABOLIC SYNDROME

*Hospital medical military Federal Secret Burro
31 B.Sadovaya st., Rostov-on-Don, 344082. E-mail: olempieva@yandex.ru.*

Purpose: studying of the impact of the general air cryotherapy on oxygen transporting function of the patients' blood with metabolic syndrome.

Materials and Methods: 70 patients are included, average age is $45,3 \pm 3,7$ years. The analysis of the indicants of gas transporting function of the patients' blood with metabolic syndrome before and after the general air cryotherapy course was carried on.

Results: patients with metabolic syndrome revealed the presence of quantitative and modulation adaptation type oxygen transporting blood function and the formation of compensatory-adaptive reactions that support the processes of dissociation of oxyhemoglobin. After a full course of general air cryotherapy treatments the clinical group patients are noticed to have the restructuring of oxygen metabolism in the form of a reduction in the tissue hypoxia intensity and enhance of the erythrocytes' aerobic metabolism processes.

Summary: the obtained results allow to recommend this method of physiotherapeutic effect for patients with metabolic syndrome with the aim to increase endurance and resistance levels towards hypoxic factor in low temperatures conditions.

Key words: general air cryotherapy, blood, oxygen transporting function.



Введение

Метаболический синдром (МС) – комплекс патогенетически взаимосвязанных метаболических, кардиоваскулярных, цереброваскулярных нарушений, объединённых инсулинорезистентностью. МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии. Эксперты ВОЗ охарактеризовали метаболический синдром как «пандемию XXI века». Распространенность МС составляет 20-40%. У лиц с МС регистрируется существенное увеличение заболеваемости сердечно-сосудистой патологией и связанными с этим фатальными осложнениями. Основным клиническим признаком МС является абдоминальное ожирение (окружность талии/объём бёдер у мужчин более 0,9 и у женщин более 0,85). Дополнительные критерии – это артериальная гипертензия (АД более 140/90 мм.рт.ст.), повышение уровня ХСЛПНП более 3,0 ммоль/л, триглицеридов более 1,7 ммоль, уровня глюкозы натощак более 6,1 ммоль/л [1]. Наличие МС в 3-6 раз повышает риск развития как сахарного диабета 2 типа, так и артериальной гипертензии. МС ассоциируется с субклиническим поражением жизненно важных органов. Это проявляется в снижении фильтрационной функции почек, микроальбуминурии, повышении жесткости артерий, гипертрофии миокарда левого желудочка, диастолической дисфункции, увеличении размеров полости левого желудочка, утолщении стенки сонной артерии. Многие из этих нарушений проявляются независимо от наличия артериальной гипертензии. В то же время эти изменения являются обратимыми [2]. Так, при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных проявлений МС. Ведущие российские и зарубежные ученые, занимающиеся проблемой МС, склонны рассматривать его как предстadium атеросклероза и сахарного диабета 2 типа, что диктует необходимость поиска новых способов эффективной коррекции имеющихся нарушений у больных с метаболическим синдромом.

Сегодня все большее внимание врачей различного профиля привлекают неинвазивные немедикаментозные способы коррекции метаболических нарушений. К таким методам относится общая воздушная криотерапия (ОБКТ). Общая криотерапия – воздействие на организм человека жидкими или газообразными хладагентами для отведения тепла от всей поверхности тела человека для того, чтобы температура тканей снижалась в пределах их криоустойчивости и не происходило значимых сдвигов терморегуляции организма. Общая воздушная криотерапия – это кратковременное охлаждение всей поверхности тела ламинарным потоком сухого воздуха с температурой от -60°C до -120°C [3].

Особое значение имеет использование различных по длительности курсов криотерапии как для профилактики, так и для коррекции имеющихся метаболических нарушений при заболеваниях разного генеза. На сегодняшний день установлено, что влияние криотерапии на организм с позиций общей теории механизма лечебного действия физических факторов представляет собой нервно-рефлекторное действие, реализуемое через систему

взаимосвязанных звеньев: а) рефлекторное, включающее афферентные сигналы, воспринимающий центр и эфферентные сигналы; б) гуморально-гормональное: гуморальные агенты и нейрогормоны, продуцируемые эндокринными железами и нейронами; в) биохимические и биофизические реакции и метаболические процессы, протекающие на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях. По мнению большинства физиологов и клиницистов, криогенная аэротерапия является воплощением мечты великого канадского патолога Ганса Селье о технологиях «стресс-терапии» как о неспецифическом, немедикаментозном лечении болезней, основанном на бионическом подходе. По сути, речь идет об имитации и усовершенствовании естественных стрессорных адаптивных реакций [4]. Предполагается, что повторяющийся, кратковременно действующий стресс положительно влияет на состояние оси «гипоталамус–гипофиз–надпочечники», функциональное состояние центральной и вегетативной нервной систем и микроциркуляции, способствует быстрому включению механизмов срочной адаптации и функции «стресс»-лимитирующих систем [5].

Однако несмотря на широкий круг вопросов, касающихся воздействия ОБКТ, сегодня остается не установленным влияние низких температур на особенности кислородтранспортной функции крови пациентов с метаболическим синдромом. Важно указать, что исследования, направленные на изучение метаболического статуса, позволяющие понять природу патофизиологических сдвигов при воздействии на организм экстремальных факторов, позволяют выявить особенности перестройки компенсаторно-приспособительных реакций и оценить адаптивные возможности организма.

На основании литературных данных и полученных нами положительных результатов влияния общей воздушной криотерапии на обмен липидов у практически здоровых добровольцев мы использовали данную медицинскую технологию для коррекции гомеостаза у пациентов с метаболическим синдромом [7].

Цель исследования – анализ влияния общей воздушной криотерапии на особенности метаболизма кислородтранспортной функции крови пациентов с метаболическим синдромом.

Материалы и методы

На основании анамнеза заболевания и жизни, результатов кардиологического и эндокринологического обследования была сформирована клиническая группа пациентов (30 человек) с верифицированным диагнозом метаболический синдром, средний возраст которых составил $45,3 \pm 3,7$ лет. В контрольную группу вошли 40 практически здоровых добровольцев того же возраста. Пациенты клинической группы получали курс криотерапии по методике, включающей нахождение в предварительной камере при $t^{\circ} -60^{\circ}\text{C}$ в течение 30 секунд, затем в основной камере при $t^{\circ} -11^{\circ}\text{C}$ – -120°C в течение 180 секунд. Процедуры общей воздушной криотерапии пациентам с МС проводили под непосредственным врачебным контролем после проведения инструктажа и оценки общего состояния пациентов. Процедуры отпускались ежедневно в течение 10 дней на аппарате «CrioSpace Cabin» (Германия). Группы обследуемых были сформированы согласно правилам проведения клинических испытаний (GSP), по-



сле получения информированного согласия. Клинические исследования выполнены в соответствии с Хельсинской декларацией. Забор крови осуществлялся до начала курса общей воздушной криотерапии и на 10 сутки от начала воздействия. Для анализа влияния предложенной методики было проанализировано 500 анализов крови.

Материалом для исследования выбраны эритроциты венозной крови, взятые натошак из локтевой вены. Для достижения поставленной цели в эритроцитах определяли концентрацию 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) неэнзиматическим методом [7] пировиноградной кислоты (ПВК) по Бабаскину М.П. [8], молочной кислоты по Меньшикову В.В. [8].

Статистическую обработку полученных данных проводили общепринятыми методами с определением средней арифметической, ошибки средней с использованием программы STADIA версия 6.0 [9]. О достоверности показателей контрольной и клинических групп судили по величине t-критерия Стьюдента после проверки распределения на нормальность. Статистически достоверными считали отличия, соответствующие оценке ошибки вероятности $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Необходимую информацию о состоянии газотранспортной функции эритроцитов даёт изучение концентрации гемоглобина, составляющего молекулярную основу дыхательной функции крови. Оценивая параметры, отражающие особенности количественной адаптации мы обнаружили, что у пациентов клинической группы с МС до лечения имеет место повышение количества гемоглобина на 17,3% ($p < 0,05$), при этом отмечается менее значимое увеличение количества эритроцитов на 8,9% ($p < 0,05$) относительно контрольной группы. Полученные результаты свидетельствуют о сохранности количественного механизма адаптации у данной группы обследуемых лиц. Кроме того, установлено, что у пациентов с МС до лечения имеет место выраженный рост концентрации аллоsterического модулятора сродства гемоглобина к кислороду – концентрация 2,3-ДФГ увеличивается на 88,3% ($p < 0,01$) относительно контроля. Такие изменения концентрации 2,3-ДФГ свидетельствуют о напряжении модуляционного типа адаптации у пациентов клинической группы до лечения, направленного на оптимизацию процессов оксигенации органов и тканей.

Способность клеток утилизировать доставляемый молекулярный кислород мы оценивали по изменению количества субстратов углеводного обмена в эритроцитах, что может быть использовано для оценки устойчивости организма к стрессорному воздействию (табл. 1). В частности, отмечается достоверный рост концентрации ПВК на 23,5% ($p < 0,01$) и молочной кислоты на 85,5% ($p < 0,01$) относительно контрольной группы. Выявленные особенности метаболизма эритроцитов являются компенсаторно-приспособительной реакцией, так как рост количества 2,3-ДФГ в сочетании с выраженным метаболическим лактоацидозом направлены на стимуляцию процессов диссоциации оксигемоглобина, что обеспечивает адекватное протекание процессов биологического окисления у обследуемых пациентов в условиях гипоксии.

Известно, что степень выраженности тканевой гипоксии отражает коэффициент лактат/пировинат. Оценивая данный параметр у пациентов с метаболическим синдромом до физиотерапевтического воздействия было зарегистрировано его достоверное увеличение на 50,6% ($p < 0,05$) относительно контрольной группы. Можно полагать, что у пациентов с МС изменения гомеостаза свидетельствуют о сохранности количественного и модуляционного механизма адаптации в условиях выраженной гипоксии.

Что касается результатов, полученных после ОВКТ, то они были следующими. Так, количество гемоглобина и эритроцитов синхронно снижалось на 8,1% и 8,2% ($p < 0,05$) соответственно относительно показателей до лечения, что приближалось к значениям контрольной группы. При этом к концу лечения отмечалось снижение количества 2,3-ДФГ на 48,2% ($p < 0,05$) относительно данных до лечения, что было ниже значений контрольной группы на 2,4% ($p > 0,05$). Оценивая показатели углеводно-энергетического метаболизма по уровню субстратов углеводного обмена у пациентов с МС после курса ОВКТ, мы зарегистрировали достоверное выраженное снижение концентрации молочной кислоты на 60,4% ($p < 0,05$) на фоне отсутствия достоверных изменений в количестве ПВК (снижение на 4,3%) относительно данных до лечения. Причем полученные результаты имели разнонаправленный характер относительно контрольных значений: количество ПВК превышало контрольные значения на 18,1% ($p < 0,05$), тогда как количество молочной кислоты, напротив, снижалось на 26,4% ($p < 0,05$). Очевидно, что по мере тренировочного воздействия ОВКТ имеет место компенсация гипоксии, что проявляется утилизацией лактата и активацией аэробного гликолиза.

Необходимо отметить, что к концу курса физиотерапевтического лечения имело место значимое снижение степени выраженности тканевой гипоксии: коэффициент лактат/пировинат снизился на 58,6% ($p < 0,05$) относительно данных до лечения, что оказалось ниже показателей контрольной группы на 37,6% ($p < 0,05$). Выявленные перестройки метаболизма служат благоприятным прогностическим критерием эффективности лечебных мероприятий.

Заключение

Проведенное исследование свидетельствует о том, что наличие у пациентов метаболического синдрома характеризуется напряжением модуляционного типа адаптации кислородтранспортной функции крови и формированием компенсаторно-приспособительных реакций, обеспечивающих процессы диссоциации оксигемоглобина.

После полного курса процедур ОВКТ у пациентов клинической группы отмечается перестройка кислородного метаболизма в виде снижения степени выраженности тканевой гипоксии и усиления процессов аэробного метаболизма эритроцитов. Полученные результаты позволяют рекомендовать данный метод физиотерапевтического воздействия для пациентов с метаболическим синдромом с целью повышения уровня выносливости и сопротивляемости к гипоксическому фактору в условиях низких температур.



Таблица 1

Параметры кислородтранспортной функции крови пациентов с метаболическим синдромом до и после общей воздушной криотерапии (M±X)

Показатель	Контрольная группа (практически здоровые), n=40.	Клиническая группа 1 (до воздействия), n=30.	Клиническая группа 2 (после воздействия), n=30.
Дизайн исследования		1-е сутки	10-е сутки
Концентрация 2,3-дифосфолицерата, моль/л	6,14±0,74	11,56±0,231**	5,99±0,290#
Концентрация пировиноградной кислоты, ммоль/л	0,243±0,025	0,300±0,012**	0,287±0,012#
Концентрация молочной кислоты, ммоль/л	2,12±0,015	3,94±0,078**	1,56±0,062*#
Коэффициент лактат/пируват, усл.ед	8,72±0,344	13,13±0,525*	75,44±0,325*#
Концентрация гемоглобина, г/л	127,0±6,20	149,0±4,17*	137,0±3,25#
Количество эритроцитов, ×10 ¹² /л	4,5±0,15	4,9±0,19*	4,5±0,17#

Примечание. Достоверные различия соответствующих показателей относительно контрольной группы: * – P<0,05; ** – P<0,01; относительно фоновых показателей (до лечения): # – P<0,05; ## – P<0,01

ЛИТЕРАТУРА

1. Бицадзе Г.М. Повышение неспецифической резистентности организма военных летчиков путем комбинированного применения инфракрасных и криотермических воздействий // Вестник Рос.В.Мед.А. – 2009. – №2(26). – С. 45-47.
2. Дмитриенко Л.Б., Просветова Л.Н., Вериковская Н.В. Совершенствование модели управления процессов восстановительного лечения в санаторно-курортном учреждении // Системный анализ и управление в медицинских системах: журнал практической и теоретической биологии и медицины. – 2007. – Т.6, №4. – С. 23.
3. Пономаренко Г.Н., Улащик В.С., Зубовский Д.К. Спортивная физиотерапия. – СПб., 2009. – С. 318.
4. Чернышев И.С. Криогенный физиологический стресс – универсальный лечебный фактор. Иллюзии и реальность. – М., 2010. – с. 98.
5. Портнов В.В. Локальная воздушная криотерапия: механизм действия и применение в практике // Курортные ведомости. – 2009. – №2(53). – С. 62-64.
6. Ходарев Н.В., Олемпиева Е.В., Жемчужнова Н.Л. Влияние общей воздушной криотерапии на липидный спектр сыворотки крови. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 2012, №3. – с. 36-39.
7. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии. – СПб., 1999. – 656 с.
8. Данилова Л.А. Справочник по лабораторным методам исследования. – СПб.: Питер, 2003. – С. 738.
9. Кулайчев А.П. Методы и средства анализа данных в среде Windows Stadia 6.0. Москва: Информатика и компьютеры. – 1996. – 257 с.

ПОСТУПИЛА: 16.10.2014



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

СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВАРИКОЗНЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА

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 и провести клиническую апробацию нового хирургического способа остановки и профилактики кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени.

Материалы и методы: 18 больных циррозом печени оперированы оригинальным хирургическим способом, как в плановом порядке, так и по срочным показаниям. Оценку результатов оперативного лечения осуществляли на основании общих клинических, лабораторных и инструментальных исследований с использованием рентгенологических и эндоскопических методов.

Результаты: в раннем послеоперационном периоде рецидивов кровотечения не зарегистрировано. Прогрессирующая печеночная недостаточность стала причиной смерти 1 больного.

Заключение: непосредственные результаты клинического применения способа подтвердили его эффективность в остановке и профилактике повторных кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и кардиального отдела желудка.

Ключевые слова: цирроз печени, варикозное кровотечение.

A. Shapovalov^{1,2}, V. Korobka^{1,2}, M. Cherkasov²

THE METHOD OF SURGICAL TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF BLEEDING FROM VARICEAL OF THE ESOPHAGUS AND STOMACH

¹Rostov regional clinical hospital

170 Blagodatnaya str., Rostov-on-Don, 344015, Russia. E-mail: orph-rokb@yandex.ru

²Rostov State Medical University,

Department of Surgical Diseases FT and RS

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

Purpose: developing and clinical tested a new surgical method of treatment and prevention of gastro-esophageal variceal bleeding in patients with liver cirrhosis.

Materials and Methods: 18 patients with liver cirrhosis were operated scheduled and urgent indications by original surgical method. Results of surgical treatment were evaluated on the basis of common clinical, laboratory and instrumental studies using radiographic and endoscopic methods.

Results: in the early postoperative recurrence of bleeding none registered. One patient died because of progressive insufficiency of liver.

Summary: the immediate results of the clinical application of the method proved its effectiveness in the treatment and prevention of bleeding from varices of the esophagus and cardia of stomach.

Key words: cirrhosis, variceal bleeding.



Введение

Варикозное расширение вен (ВРВ) пищевода и желудка является частым клиническим проявлением цирроза печени (ЦП). Частота встречаемости вариксов в верхних отделах желудочно-кишечного тракта при компенсированных формах цирроза составляет от 30 до 40%, а при декомпенсированном ЦП достигает 60% [1, 2].

Формирование вариксов при ЦП вирусной этиологии в 30% клинических наблюдений происходит в течение 5 лет, тогда как при алкогольном циррозе варикоз обнаруживается уже спустя 2 года в половине случаев [3]. Через 10 лет около 90% больных ЦП имеют ВРВ пищевода-желудочного перехода [4].

Основной причиной смерти больных ЦП является кровотечение из ВРВ при их разрыве, которое неизбежно возникает примерно у 30% пациентов с ВРВ. Первый эпизод кровотечения для 20-80% больных является смертельным, однако среди выживших у 50-70% пациентов в течение нескольких дней возникает его рецидив. В течение двух лет с момента первого эпизода кровотечения выживаемость не превышает 40% [5, 6].

В настоящее время для профилактики и остановки кровотечений из ВРВ пищевода используются как медикаментозные, так и хирургические методы. Неэффективность медикаментозной терапии и эндоскопических методов нередко заставляет менять тактику и прибегать к способам хирургического лечения этой категории больных [7, 8]. Однако несмотря на то что в разное время предлагались различные виды операций (шунтирующие, разобщающие портальный кровоток и резекционные), результаты их применения остаются неудовлетворительными. Во многом это обусловлено их нерадикальностью или невозможностью в полной мере прервать патологический венозный азиго-портальный кровоток [9, 10].

Таким образом, неудовлетворенность результатами существующих способов профилактики и хирургического лечения кровотечений из ВРВ заставляет искать новые

хирургические методы, позволяющие не только останавливать, но и надежно профилактить рецидивные кровотечения у больных ЦП.

Цель исследования - разработка нового хирургического способа остановки и профилактики кровотечения из ВРВ пищевода и кардиального отдела желудка у больных с ЦП.

Материалы и методы

Разобщение коллатералей в области пищевода и желудка разработанным способом (патент РФ № 2412657, от 27.02.2011) выполнили 18 больным с ПГ, осложненной кровотечениями из ВРВ пищевода и кардиального отдела желудка. Из числа оперированных больных мужчин было 10 человек, женщин - 8. У 16 больных причиной ПГ был вирус-ассоциированный ЦП, у 1 больного - первичный билиарный ЦП, в 1 клиническом случае была диагностирована внепеченочная ПГ. В 9 клинических наблюдениях имел место ЦП класса А (по Child-Pugh), у 5 больных - ЦП класса В.

В 14 (78%) случаях оперативное вмешательство выполнялось в плановом порядке после консервативной остановки кровотечения и проведения предоперационной подготовки. Следует отметить, что в их число вошли 5 больных ранее оперированных по поводу рецидивных пищеводных кровотечений (после TIPS - 3 и эндоскопических методик остановки кровотечения - 2). В 4 (22%) случаях операцию выполняли по срочным показаниям на высоте пищевода-желудочного кровотечения при неэффективности консервативной терапии.

Комплекс диагностических мероприятий у «плановых» больных, наряду с лабораторными методами диагностики, включал: ультразвуковое исследование (УЗИ) и спиральную компьютерную томографию (СКТ) органов брюшной полости, СКТ-ангиографию, ЭФГДС и эндоскографию (ЭУС) (рис. 1).

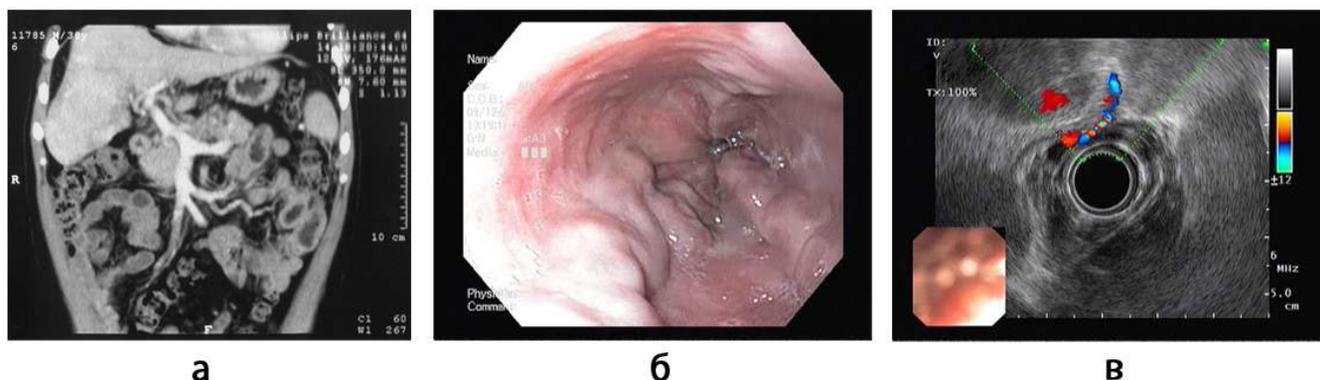


Рисунок 1. а – КТ-картина структурных изменений печени по типу цирротических с наличием регенераторных узлов, признаки портальной гипертензии с формированием порто-кавальных анастомозов. б – эндоскопическая картина ВРВ пищевода 3 ст. в – ЭУС картина с режиме доплеровского картирования – множественные вариксы эзофагокардиального перехода с формированием подслизистых коллатералей.

Как уже было отмечено, все больные были оперированы оригинальным способом. Сущностью разработанной методики является выполнение селективной проксимальной ваготомии, резекция пищевода-желудочного

перехода и кардиального отдела желудка, формирование эзофагогастроанастомоза на передней стенке желудка и создание арелфлюксной кардии. Основные этапы операции отражены на рис. 2.

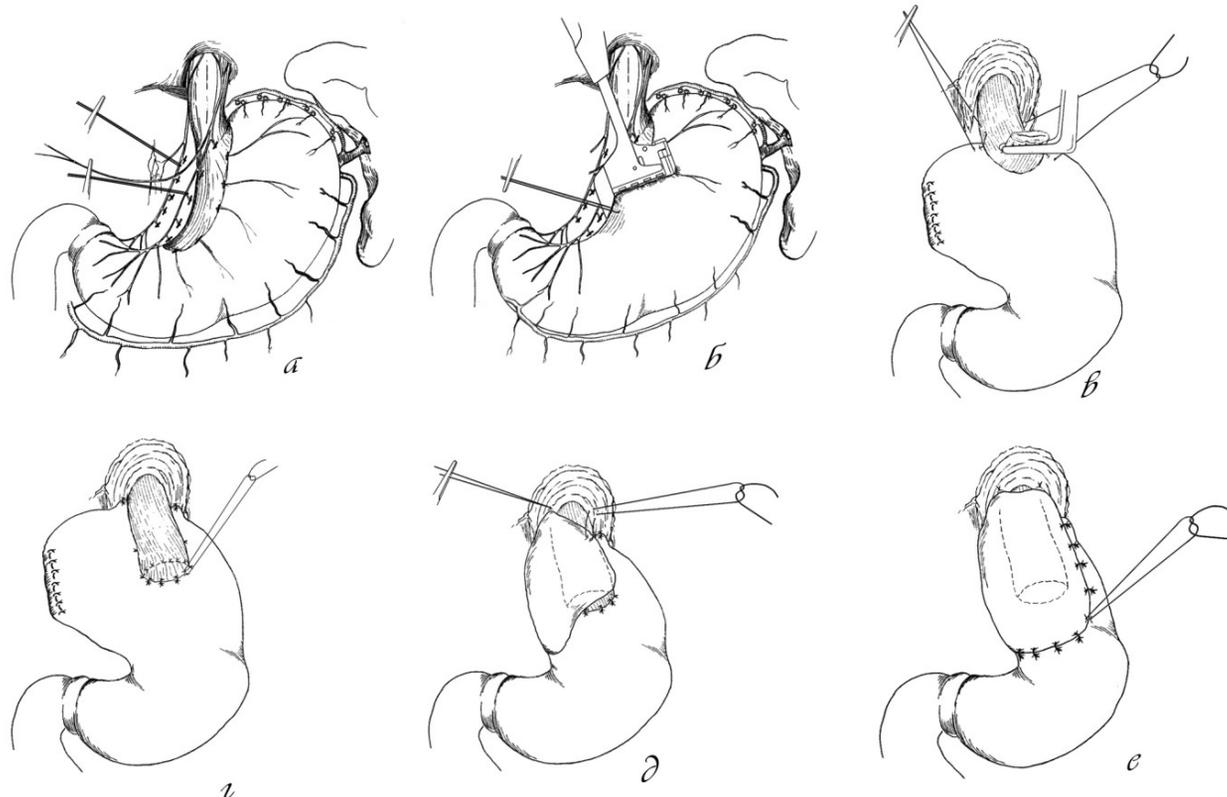


Рисунок 2. Основные этапы операции.

По стандартной методике выполняли верхнесрединную лапаротомию. Пищеводно-желудочный переход вместе с клетчаткой низводили для адекватной визуализации кардии и абдоминального отдела пищевода. Выделяли передний и задний стволы блуждающих нервов, после чего производили селективную проксимальную ваготомию, используя прецизионную технику. Далее мобилизовывали забрюшинную часть кардии и дно желудка с пересечением сосудов желудочно-селезеночной связки и ветвей левых желудочных артерии и вены. Мобилизацию абдоминального отдела пищевода осуществляли на протяжении 5-6 см выше кардиального жома с выделением, перевязкой и пересечением всех коллатералей (рис. 2а).

После мобилизационного этапа производили фиброгастродиафаноскопию с прицельной подсветкой передней стенки желудка для определения участка с менее выраженным сосудистым рисунком, который маркировали, после чего выполняли резекцию пищеводно-желудочного перехода и кардиального отдела желудка, используя линейный сшивающий аппарат (рис. 2б). Линию аппаратного шва культи желудка укрепляли вторым рядом серо-серозных швов.

Следующим этапом осуществляли ротацию желудка во фронтальной плоскости с целью сопоставления маркированной точки на желудке с культей пищевода и приступали к формированию связочного аппарата пищевода. По заднебоковым поверхностям пищевода, на расстоянии 4-5 см от линии резекции, с захватом мышечного слоя фиксировали 2 шва-связки, которые затем подшивали к правой и левой ножкам диафрагмы, ближе к их поясничной части. Эти же нити фиксировали к серозно-мышеч-

ному слою большой кривизны верхней трети тела желудка, после чего их завязывали (рис. 2в).

В ранее маркированной недесерозированной зоне на передней стенке желудка осуществляли гастротомию с последующим формированием двухрядного эзофаго-гастроанастомоза прецизионным швом (рис. 2г).

После формирования анастомоза, его вместе с абдоминальным отделом пищевода оборачивали оставшейся проксимальной частью желудка, которую подшивали и фиксировали двумя узловыми серозно-мышечными швами к переднебоковым поверхностям пищевода и ножкам диафрагмы (рис. 2д). Одиночными серозно-мышечными швами культи желудка фиксировали к большой кривизне и передней стенке ниже эзофаго-гастроанастомоза, чем завершали формирование арефлюксной кардии (рис. 2е).

Операцию заканчивали установкой назогастрального зонда с целью декомпрессии анастомоза, дренированием брюшной полости и послойным ушиванием послеоперационной раны.

Результаты и их обсуждение

Послеоперационный период у всех оперированных больных протекал гладко. Учитывая скопрометированность печени, всем больным в послеоперационном периоде назначали гепатопротекторы, проводили дезинтоксикационную и антибактериальную терапию. В течение первых 7 суток с целью парентерального питания назначали белковые препараты, осуществляли трансфузии плазмы. С 7 суток начинали зондовое питание.

С целью объективной оценки арефлюксности сформированного эзофагогастроанастомоза больным прово-



дили рентгеноскопию пищевода и желудка, а также осуществляли суточную рН-метрию. Полученные данные подтвердили отсутствие гастроэзофагеального рефлюкса. При рН-метрии суточное колебание показателя рН в пищеводе было в пределах $6,2 \pm 0,5$.

Рецидивных варикозных кровотечений в раннем послеоперационном периоде не зарегистрировано. Прогрессирующая в раннем послеоперационном периоде печеночная недостаточность стала причиной смерти 1 больного. Благоприятное течение послеоперационного периода позволило выписать большинство больных из

стационара к 30 суткам после вмешательства (средний показатель составил $20,9 \pm 6,8$ дней).

При контрольном осмотре 15 больных, в сроки до 3 лет (средний показатель $17,5 \pm 8,0$ мес) состояние обследованных было удовлетворительным. Рецидивов кровотечения за этот период не наблюдалось. Следует отметить, что при контрольной эндоскопии у всех больных отмечалась положительная динамика (рис. 3). Запущение вен пищевода отмечалось у 6 (40,0%) больных, первую степень варикозного расширения имели 5 (33,3%) больных, у 4 (26,7%) больных имела место вторая степень варикоза.

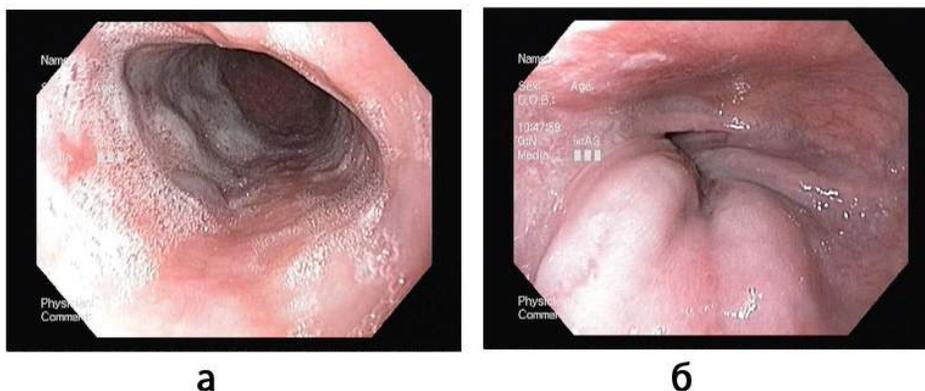


Рисунок 3. Эндоскопическая картина при осмотре пищевода (а) и зоны сформированного анастомоза с арефлюксной кардией (б) через 6 мес. после операции.

Все сформированные анастомозы имели удовлетворительную проходимость, при этом отсутствовали признаки рефлюкса содержимого желудка в пищевод и, как следствие, эрозивные изменения слизистой пищевода.

Заключение

Разработанный способ позволяет прерывать патологический венозный сброс крови из системы воротной вены

в вены пищевода за счет полного пересечения пищевода и резекции кардии, что позволяет эффективно останавливать и предупреждать варикозные кровотечения. Кроме того, выполнение селективной проксимальной ваготомии и коррекция эзофагокардиального перехода устраняют гастроэзофагеальный рефлюкс, что, в свою очередь, обеспечивает надежную профилактику воспалительных изменений слизистой пищевода и желудка, снижает частоту рецидивов пищеводно-желудочных кровотечений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жигалова, С.Б. Варикозное расширение вен желудка у больных с портальной гипертензией: диагностика и лечение / С.Б. Жигалова, А.Г. Шерцингер, А.Б. Мелкумов // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2010. – Т. 15, № 3. – С. 59-63.
2. De Franchis, R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension / R. de Franchis // *J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 53 (4). – P. 762-768.
3. Ивашкин, В.Т. Лечение осложнений цирроза печени: методические рекомендации для врачей / В.Т. Ивашкин, М.В. Мавская. – М.: Литтерра. – 2011. – 64 с.
4. McKay, R. Variceal bleeding / R. McKay, N.R. Webster // *Cont Ed Anaest.* – 2007. – Vol. 7(6). – P. 191-194.
5. Киценко, Е.А. Современное состояние проблемы кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка / Е.А. Киценко, А.Ю. Анисимов, А.И. Андреев // *Вестник современной клинической медицины*. – 2014. – Т. 7, № 5. – С. 89-98.
6. Augustin, S. Effectiveness of combined pharmacologic and ligation therapy in high-risk patients with acute esophageal variceal bleeding / S. Augustin, J. Altamirano, A. González [et al.] // *Am Jour Gastr.* – 2011. – Vol. 106(10). – P. 1787-1795.
7. Хоронько, Ю.В. Трансъюгулярное внутривенное портокавальное шунтирование: роль и место в комплексе мероприятий при лечении пищеводно-желудочных кровотечений цирротического генеза // Ю.В. Хоронько, М.Ф. Черкасов, М.И. Поляк [и др.] // *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. – 2011. – № 3. – С.33-38.
8. Debernardi Venon, W. Prospective randomized trial: endoscopic follow up 3 vs 6 months after esophageal variceal eradication by band ligation in cirrhosis // W. Debernardi Venon, C. Elia, D. Stradella [et al.] // *Eur J Intern Med.* – 2014. – Vol.25(7). – P.674-679.
9. Orloff, M.J. Fifty-three years' experience with randomized clinical trials of emergency portacaval shunt for bleeding esophageal varices in Cirrhosis: 1958-2011 / M.J. Orloff // *JAMA Surg.* – 2014. – Vol. 149, N. 2. – P.155-169.
10. Ерамышанцев, А.К. Портальная гипертензия / А.К. Ерамышанцев, А.Г. Шерцингер, Е.А. Киценко // В кн.: *Клиническая хирургия: национальное руководство: в 3 т. / под ред. В.С. Савельева, А.И. Кириенко*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. II. – С.644-665.



Л.А. Шовкун, И.М. Франчук, Е.Д. Кампос, А.В. Константинова, О.В. Ильина

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У КОНТАКТНЫХ ЛИЦ ИЗ ОЧАГОВ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

*Ростовский государственный медицинский университет,
Кафедра туберкулеза*

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

Цель: сравнительная оценка эффективности пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, Диаскинтеста®, QuantiFERON®TB Gold для идентификации активной и латентной туберкулезной инфекции у контактных лиц.

Материалы и методы: в исследование включены 220 человек из очагов туберкулезной инфекции. Всем контактным одновременно проводили пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробу с Диаскинтестом®. Тест in vitro QuantiFERON®TB Gold осуществлялся перед постановкой внутрикожных проб. Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с использованием программы Statistica 6,0 в системе Windows XP.

Результаты: проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л достоверно не отличалась у лиц с активным туберкулезом, остаточными посттуберкулезными изменениями и латентной туберкулезной инфекцией. Диаскинтест® и QuantiFERON®TB Gold имели статистически значимые различия в зависимости от группы обследуемых.

Заключение: проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л имеет низкую чувствительность и специфичность, недостаточно эффективна для выявления активной и латентной туберкулезной инфекции. Использование Диаскинтеста® и теста QuantiFERON®TB Gold позволяет выявить и идентифицировать туберкулезную инфекцию как активную, так и латентную.

Ключевые слова: туберкулез, проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, Диаскинтест®, QuantiFERON®TB Gold.

L.A. Shovkun, I.M. Franchuk, Ye.D. Kampos, A.V. Konstantinova, O.V. Ilyina

INNOVATIVE TECHNOLOGIES IN THE IMMUNOLOGICAL DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS IN CONTACTS OF THE CENTERS OF TUBERCULOSIS INFECTION

*Rostov State Medical University,
Department of tuberculosis*

29 Nakhichevanskiy st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: Lshovkun@mail.ru

Purpose: comparative estimation of the efficacy of Mantoux test with 2 TE PPD-L, Diaskintest®, and QuantiFERON®TBGold for identification of active and latent tuberculosis infection at contact persons.

Materials and Methods: the study included 220 people from tuberculosis infection foci. All contact persons underwent the Mantoux test with 2 TE PPD-L and the Diaskintest®. The in vitro QuantiFERON®TBGold test was done before the intracutaneous probes. The statistical manipulation of the obtained data was performed using the Statistica 6.0 package under Windows XP.

Results: the Mantoux test with 2 TE PPD-L was reliably not distinguished for persons with active tuberculosis, residual posttuberculosis changes, and latent tuberculosis infections. Diaskintest® and QuantiFERON®TBGold possessed statistically significant differences depending on the investigated group.

Summary: the Mantoux test with 2 TE PPD-L has low sensitivity and specificity, and not effective enough to detect active and latent tuberculosis infection. The usage of Diaskintest® and QuantiFERON®TBGold allows to detect and identify tuberculosis infection both active and latent.

Key words: tuberculosis, Mantoux test 2 TE PPD-L, Diaskintest®, QuantiFERON®TBGold.



Актуальность темы

В XXI в. туберкулёз остаётся глобальной проблемой для всего человечества. Это тяжёлое заболевание ежегодно уносит тысячи жизней, оставаясь одной из главных причин высокой смертности от инфекционных заболеваний [1,2]. Российская Федерация относится к тем странам, где регистрируется высокий уровень заболеваемости туберкулёзом. В настоящее время отмечается рост заболеваемости туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) к основным противотуберкулёзным препаратам, которые наиболее эффективны в лечении туберкулёзной инфекции [3].

Несмотря на некоторую стабилизацию распространения туберкулёзной инфекции в нашей стране, в целом, ситуация продолжает оставаться напряжённой, что связано с недостаточно эффективной профилактической работой в общей лечебной сети среди взрослого населения, несвоевременным выявлением тяжёлых клинических форм заболевания, ростом числа больных, выделяющих устойчивые штаммы микобактерий туберкулёза [3,4]. Напряжённая эпидемиологическая ситуация по туберкулёзу обусловлена не только инфекционным, но и социальным характером заболевания, что способствует росту заболеваемости лиц, проживающих в очагах туберкулёза. Наибольшую опасность представляют очаги, расположенные в коммунальных квартирах, общежитиях, домах гостиничного типа, потому что в таких очагах к контактным лицам относятся не только непосредственно проживающие с больным родственники, но и соседи, жители домов, которые расположены в общем дворе [4,5].

В этих условиях особенно актуальным является вопрос выявления туберкулёза у контактных лиц в очагах туберкулёзной инфекции. В настоящее время высок риск заражения в очагах туберкулёза, потому что увеличивается число скрытых источников инфекции, а также нарастают агрессивные свойства возбудителя – высокая вирулентность, лекарственная устойчивость. Наибольший риск заражения туберкулёзом сохраняется у лиц, находящихся в тесном семейном контакте с больными туберкулёзом, особенно хроническими формами, постоянными бактериовыделителями, в том числе, со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулёза. Одной из причин высокой заболеваемости в очагах является отказ от обследования и профилактического лечения контактных лиц, нарушение ими гигиенических и эпидемиологических требований. Большую эпидемиологическую опасность источников инфекции подтверждает высокий уровень заболеваемости туберкулёзом лиц из контактов с больными, особенно бактериовыделителями. По данным разных авторов, заболеваемость лиц из очагов туберкулёзной инфекции выше в 40-50 раз, поэтому важнейшей задачей фтизиатрии в сложившейся ситуации является предотвращение и своевременное выявление случаев заболевания туберкулёзом среди лиц, проживающих в очагах туберкулёза [3,4,6].

В связи с этим, разработка и внедрение в практику новых методов иммунологической диагностики туберкулёза, в том числе, латентной туберкулёзной инфекции, а также не инвазивных методик, является актуальной задачей фтизиатрии.

До недавнего времени кожный туберкулиновый тест (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л) был единственным доступным методом диагностики латентной туберкулёзной инфекции. Среди детского и подросткового населения по-

становку пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л проводят ежегодно. Пробу Манту с 2ТЕ ППД-Л следует применять и у взрослых контактных лиц из очагов туберкулёзной инфекции, по результатам которой осуществлять отбор для более глубокого обследования на туберкулёз [6]. Однако данная проба определяет лишь наличие или отсутствие туберкулёзной инфекции в организме, не подтверждая активный туберкулёз. У многих инфицированных лиц наблюдается отрицательная проба Манту с 2ТЕ ППД-Л. К этой группе относятся больные с нарушениями в иммунном статусе. У некоторых обследуемых, которые с высокой долей вероятности не являются инфицированными *M. tuberculosis*, выявляется высокая чувствительность к туберкулину и положительная реакция на туберкулиновый кожный тест после вакцинации бациллой Calmette-Guérin (BCG), после инфицирования микобактерией, отличной от комплекса *M. tuberculosis*, или же в силу других неопределённых факторов.

Недостаточная эффективность пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л обусловлена низкой чувствительностью и специфичностью, в связи с чем долгое время велся интенсивный поиск антигенных детерминант, присущих только *M.tuberculosis* и позволяющих дифференцировать вакцинальный иммунитет, развивающийся в результате вакцинации БЦЖ-М, иммунные реакции на непатогенные микобактерии и инфекцию вызванную *M.tuberculosis*. Обнаружить антигены, свойственные только *M.tuberculosis*, удалось лишь после завершения исследования по первичной структуре генома *M.tuberculosis*. Было установлено, что *M.tuberculosis* кодирует синтез двух секреторных белков ESAT-6 и CFP-10, которые отсутствуют у *M.bovis* и большинства непатогенных микобактерий. Новый препарат, разработанный группой специалистов НИИ молекулярной медицины Московской Медицинской Академии им. И.М. Сеченова, получил название ДИАСКИНТЕСТ®. Препарат представляет собой рекомбинантный белок CFP-10 - ESAT-6, продуцируемый *Escherichia coli*, предназначен для выявления гиперчувствительности замедленного типа [7]. Высокая чувствительность и специфичность Диаскинтеста® позволяет использовать кожную пробу с препаратом для проведения дифференциальной диагностики и уточнения активности туберкулёзных изменений [7,8]. Согласно исследованиям [7], при уточнении активности туберкулёзного процесса кожная проба с препаратом Диаскинтест® является эффективней пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л.

Новый иммунологический тест является доступным методом диагностики латентной туберкулёзной инфекции. Высокая чувствительность и специфичность Диаскинтеста® обуславливает его применение в группах высокого риска, в частности, в очагах туберкулёзной инфекции [9].

Однако использование Диаскинтеста® ограничено в тех случаях, когда у пациента диагностированы различные аллергические и кожные заболевания, а также недавно перенесённые инфекционные заболевания. Поэтому очевидно, что необходимо разрабатывать новые методы диагностики, которые были бы лишены недостатков кожных туберкулиновых тестов.

Одной из последних разработок в области диагностики туберкулёзной инфекции является тест QuantiFERON®-TB Gold. QuantiFERON®-TB Gold является непрямым тестом на присутствие инфекции *M. tuberculosis* (латентную туберкулёзную инфекцию, включая саму болезнь).

Данный тест основан на количественном определении интерферона INF-γ, высвобождаемого сенсибилизиро-



ванными Т-клетками, стимулированными *in vitro* специфическими АГ (ESAT-6, CFP-10, RD11) *M. tuberculosis*. Отсутствие необходимости контакта пациента с туберкулиновым антигеном позволяет использовать данный тест у пациентов с риском развития аллергической реакции.

Для выявления клеточного ответа используются антигены возбудителя, не содержащиеся в бацилле Calmette-Guerin (BCG). Таким образом, использование данного теста может гарантировать отсутствие перекрёстных реакций и как следствие, ложноположительных случаев диагностики как в случае использования кожного туберкулинового теста.

Цель исследования - сравнительная оценка эффективности пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, Диаскинтеста®, QuantiFERON®TB Gold для идентификации активной и латентной туберкулезной инфекции у контактных лиц.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ГБУ РО «Противотуберкулезный клинический диспансер» Ростовской области в 2014-2015 гг. В соответствии с поставленной целью и задачами в исследование были включены 220 человек, имевшие контакты с больными активным туберкулезом легких в очаге туберкулезной инфекции.

Всем участникам одновременно проводили пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробу с Диаскинтестом®. В левое предплечье вводили 0,1 мл (2 ТЕ) стандартного очищенного туберкулина ППД-Л, в правое предплечье – 0,1 мл (0,2 мкг) препарата Диаскинтест®. Результаты проб учитывали через 72 часа и оценивали согласно инструкции. Забор крови для проведения теста *in vitro* QuantiFERON®TB Gold осуществлялся перед постановкой внутрикожных проб во избежание бустерного эффекта. Тест QuantiFERON®TB Gold считали сомнительным при значении от 0 до 0,35 МЕ/мл, положительным при значении выше 0,35 МЕ/мл, гиперэргическим при значении >10,0 МЕ/мл.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием компьютерной программы Statistica 6,0 в системе Windows XP.

Рассчитывали среднее значение исследуемых показателей М (для абсолютных величин) и Р (для относительных величин), среднее квадратичное отклонение Q, ошибку репрезентативности для средних значений величин mM, ошибку репрезентативности для интенсивных показателей mP. Уровень статистической значимости различий (p) для абсолютных и относительных величин определяли с помощью теста Краскала-Уоллиса. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

При проверке результатов пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л через 72 часа, они оказались следующими: из 220 человек у 10 проба была отрицательной, у 18 – сомнительной, у 174 – положительной, у 18 – гиперэргической.

Результаты Диаскинтеста® отличались от результатов пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л. При проверке результатов было выявлено 145 отрицательных результатов, 4 – сомнительных, 64 – положительных, 6 – гиперэргических.

Тест QuantiFERON®TB Gold показал следующие результаты: отрицательных – 141, сомнительных – 5, положительных – 67 и 4 – гиперэргических.

Всем контактным было проведено флюорографическое обследование, в результате которого выявлено 19 (8,6% ± 1,9) человек, у которых были рентгенологические признаки активной туберкулезной инфекции.

Всем контактным, имевшим сомнительные положительные и гиперэргические результаты пробы Диаскинтеста® (74 (33,8% ± 3,2) человека), проводили обследование методом спиральной компьютерной томографии, которая выявила 32 человек (14,7 ± 2,4%), имевших рентгенологические признаки активной туберкулезной инфекции, и 15 человек (6,9 ± 1,7%) с остаточными посттуберкулезными изменениями.

Низкий процент выявления активной туберкулезной инфекции методом флюорографии по сравнению с методом спиральной компьютерной томографии, объясняется тем, что разрешающие возможности флюорографического метода обследования не позволяют выявить малые процессы.

Анализ частоты результатов иммунологических проб представлен в табл. 1.

Таблица 1

Результаты иммунологических проб у контактных лиц из очагов туберкулезной инфекции (n=220)

№	Результат	Иммунологический тест (%)		
		проба Манту с 2ТЕ ППД-Л	Диаскинтест®	QuantiFERON®TBGold
1	Отрицательный	**4,5±1,4*	66,2±3,2*	**64,4±3,2
2	Сомнительный	**8,1±1,8*	1,8±0,9*	**2,2±1,0
3	Положительный	**79,3 ± 2,7*	29,0±3,1*	**31,3± 3,1
4	Гиперэргический	**8,1±1,8*	3,0±1,2*	**2,1±1,0

* – уровень статистической значимости различий показателей внутри группы – $p < 0,05$

** – уровень статистической значимости различий показателей между основной группой и группой сравнения – $p < 0,05$

У 2 человек (0,5 ± 0,4%), имевших отрицательную реакцию на Диаскинтест®, были выявлены признаки активного туберкулезного процесса, у прочих обследованных из этой группы патологических изменений выявлено не было. Отсутствие положительной реакции на Диаскинтест® у лиц с активной туберкулезной инфекцией – явление отрицательной анергии – возникает у больных с выраженными нарушениями иммунного статуса.

У лиц с активным туберкулезом органов дыхания (34 человека) удельный вес отрицательных результатов пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л составил 8,8 ± 4,9 % (3 человека), Диаскинтеста® 5,8 ± 4,0 % (2 человека), QuantiFERON®TB Gold 5,8 ± 4,0 % (2 человека), удельный вес гиперэргических результатов - 14,7 ± 6,1 % (5 человек), 23,5 ± 7,3 % (8 человек), 20,5 ± 6,9% (7 человек) соответственно. Больший удельный вес гиперэргических реакций по результатам проб Диа-



скинтест® и QuantiFERON®TB Gold свидетельствует о более высокой чувствительности и специфичности этих тестов по сравнению с реакцией Манту.

У лиц с остаточными посттуберкулезными изменениями (15 человек) отмечено отрицательных результатов пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л у 13,3 ± 9,1% (2 человека), Диаскинтеста® - у 20,0 ± 10,7 % (3 человека), QuantiFERON®TB Gold - у 33,3 ± 12,6% (5 человек). Частота гиперэргических реакций по результатам пробы Манту составила 20,0 ± 10,7 % (3 человека), Диаскинтеста® - 6,7 ± 6,7 % (1 человек), 0% - QuantiFERON®TB Gold. Снижение частоты гиперэргических реакций по результатам Диаскинтеста® и теста QuantiFERON®TB Gold у лиц с остаточными изменениями перенесенного туберкулеза свидетельствует об угасании

иммунного ответа и может быть критерием активности процесса (табл. 2).

У лиц, не имевших рентгенологических признаков активного или неактивного туберкулеза (171 человек), удельный вес отрицательных реакций составил: на пробу Манту с 2ТЕ ППД-Л – 2,3 ± 1,1 % (4 человека), на Диаскинтест 81,3 ± 3,0 % (139 человек), на QuantiFERON®TB Gold - 77,8 ± 3,2 % (133 человека); удельный вес гиперэргических реакций 5,8 ± 1,8 % (10 человек), 0 %, 0 % соответственно. Отсутствие гиперэргических реакций на Диаскинтест® и тест QuantiFERON®TB Gold у контактных лиц, не имевших рентгенологических признаков активного или неактивного туберкулеза, свидетельствует об эффективности этих тестов для выявления как активной, так и латентной туберкулезной инфекции.

Таблица 2

Результаты иммунологических проб в зависимости от данных рентгенологического обследования

№	Иммунологический тест	Активный туберкулез	Неактивный туберкулез	Норма
1	Проба Манту с 2ТЕ ППД-Л (папула, мм)	12,4 ± 0,6	10,8 ± 0,04	11,8 ± 0,02
2	Диаскинтест® (папула, мм)	14,0 ± 0,08*	11,0 ± 0,02*	4,0 ± 0,01 *
3	QuantiFERON®TB Gold (МЕ/мл)	7,6 ± 0,9*	4,2 ± 0,5*	0,6 ± 0,3*

* – уровень статистической значимости различий показателей внутри группы – $p < 0,05$

** – уровень статистической значимости различий показателей между основной группой и группой сравнения – $p < 0,05$

Таким образом, результаты пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л достоверно не отличались у лиц имевших признаки активного туберкулеза, остаточных посттуберкулезных изменений и не имевших патологических изменений по результатам лучевой диагностики, в то время как результаты Диаскинтеста® и QuantiFERON®TB Gold имели статистически значимые различия в зависимости от группы обследуемых. Обнаружена прямая коррелятивная связь между размером папулы на Диаскинтест® и количественным результатом QuantiFERON®TB Gold ($r = 0,64$, $p < 0,001$) у лиц с активным туберкулезом, при этом связи между размером папулы на пробу Манту с 2ТЕ ППД-Л и результатами Диаскинтеста® и QuantiFERON®TB Gold обнаружено не было. У пациентов с остаточными посттуберкулезными изменениями и не имевших патологических изменений также не было выявлено коррелятивной связи между количествен-

ными результатами иммунологических проб.

Выводы

Проба Манту с 2ТЕ ППД-Л имеет низкую чувствительность и специфичность, вследствие чего недостаточно эффективна для выявления активной и латентной туберкулезной инфекции.

Использование Диаскинтеста® и теста QuantiFERON®-TB Gold значительно эффективнее, чем проба Манту с 2ТЕ ППД-Л, позволяет выявить и идентифицировать туберкулезную инфекцию как активную, так и латентную.

Рекомендовать внедрение в практику использования Диаскинтеста® и теста QuantiFERON®-TB Gold для обследования контактных лиц из очагов туберкулезной инфекции для своевременной диагностики туберкулеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. EuroTB. Surveillance of tuberculosis in Europe: report on tuberculosis cases notified in 2003. Saint-Maurice, Institut de Veille Sanitaire, 2005 (http://www.eurotb.org/rapporst_2003.htm, accessed 7 August 2006).
2. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. Geneva, WHO, 2006 (WHO/HTM/2006.326)
3. Шилова М.В. Эпидемиологическая обстановка по туберкулезу в Российской Федерации к началу 2009 г. // Туберкулез и болезни органов дыхания. – 2010. - № 5 – с. 14-21
4. Мордык А.В., Пузырева Л.В. Заболеваемость туберкулезом контактных лиц в очагах туберкулезной инфекции на территории Омской области // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. - № 5. – с. 52-55
5. Корначев А.С., Семин Н.А., Голубев Д.Н. Роль современных факторов в эпидемиологическом процессе туберкулеза в России // Эпидемиология и вакцинопрофилактика – 2007. - № 1 – с. 16-2
6. Федеральный закон № 77-ФЗ «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» от 18.06.2001 г.
7. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. Под ред. М.А. Пальцева. Москва, «Медицина», 2010, С.14.
8. Медников Б.Л., Слогодкая Л.В. Кожная проба с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® (аллерген туберкулезный рекомбинантный 0,2 мкг в 0,1 мл раствор для внутрикожного введения) для идентификации туберкулезной инфекции. Пособие для врачей. Москва, 2009, 28 с.
9. Приказ Министерства Здравоохранения № 951 от 29.12.2014 года «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания»



Н. И. Волкова¹, Р.А. Цой², С.Н. Щемелев²

ПОИСК ВНУТРЕННИХ РЕЗЕРВОВ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОЕЧНОГО ФОНДА

¹Ростовский государственный медицинский университет
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29.

²Ростовский государственный экономический университет
Россия, 344002, г. Ростов-на-Дону, ул. Большая Садовая, д. 69.

В статье представлены результаты научно-исследовательской работы по анализу структуры и эффективности работы коечного фонда клиники Ростовского государственного медицинского университета. Выявлен невыраженный системный подход к реорганизации коечного фонда. Рассчитан экономический эффект от сокращения средней длительности госпитализации. При этом расчет базировался на применении фактических, плановых и нормативных показателей деятельности стационаров.

Ключевые слова: коечный фонд, реорганизация, экономический эффект.

N.I. Volkova¹, R.A. Tsoy², S.N. Shchemelev²

SEARCH FOR INTERNAL RESERVES MORE EFFICIENT USE OF HOSPITAL BEDS

*Rostov State Medical University
29 Nakhichevanckiy st., Rostov-on-Don, 344022, Russia.*

*Rostov State Economic University
69 B. Sadovaya st., Rostov-on-Don, 344022, Russia.*

The paper presents results of research on the analysis of the structure and performance of hospital beds hospital Rostov State Medical University. Identified unexpressed systematic approach to the reorganization of hospital beds. Calculated the economic effect of reducing the average duration of hospitalization. The calculation was based on the use of actual, planned and standard indicators of hospital performance.

Keywords: bedspace, reorganization, economic effect.

Введение

Президент на заседании президиума Госсовета «О задачах субъектов Российской Федерации по повышению доступности и качества медицинской помощи», проведенном в июле 2013 г., отметил, что «...нужно смелее отказываться от неэффективных методов управления, когда средства направляются на содержание койко-мест»¹. Поэтому наряду с реорганизацией в системе медицинской помощи, развитием стационаро-замещающих технологий, расширением профилактических

мер и паллиативной помощи, которые могут снизить затратность здравоохранения, необходимо повсеместное внедрение в деятельность лечебно-профилактических учреждений принципов и моделей управления, направленных на повышения качества оказываемой медицинской помощи.

Реструктуризация стационарной помощи подразумевает прежде всего не сокращение коечного фонда, а его оптимизацию: «акцент сделан на развитие дневных стационаров, что позволяет концентрировать наши усилия на этих важных ресурсосберегающих направлениях»². За

¹Стенограмма Заседания президиума Госсовета о повышении доступности и качества медицинской помощи в регионах 30 июля 2013 г. Режим доступа: <http://www.kremlin.ru/transcripts/18973> (Дата обращения: 5.11.2014 г.).

²Интервью министра здравоохранения РФ В. Скворцовой. Режим доступа: <http://www.gazeta.ru/social/2013/10/22/5719777.shtml> (Дата обращения: 5.11.2014 г.).



счет интенсификации работы коек острого периода они будут высвобождаться и перепрофилироваться в койки для долечивания и реабилитации.

В данной статье мы не будем поднимать очевидную проблему недофинансирования учреждений здравоохранения - мы сосредоточимся на поисках внутренних резервов финансирования клиники Ростовского государственного медицинского университета.

Материалы и методы

Нами была проанализирована статистическая отчетность Ростовского государственного медицинского университета за 2011-2013 гг., в частности, форма №30 и форма №14 и 14-ДС. Для начала мы провели анализ работы коечного фонда клиники за 2011-2013 гг. по следующим показателям:

1. Среднее число дней занятости койки в году.
2. Использование пропускной способности стационара

3. Оборот койки.
4. Средняя длительность пребывания больного на койке в стационаре.
5. Среднее время простоя койки.

1. *Среднегодовая занятость койки* (среднее число дней работы койки в году) исчисляется по следующей формуле:

$$\frac{\text{Число койко-дней, фактически проведенных больными в стационаре за год}}{\text{Число среднегодовых коек}} \quad (1)$$

Расчет уровня использования коечного фонда (см. Таблица 1) показал, что среднегодовая занятость койки круглосуточного пребывания в клинике за период 2011-2013 гг. постоянно растет, так в 2011 г. данный показатель составил 231,6 дня, в 2012-262,0 дня, в 2013 г. – 281,6 дня.

Таблица 1

Коечный фонд РостГМУ и его использование

Профиль коек	Среднегодовое число коек			Проведено пациентами койко-дней			Занятость коек, дней в году			Средняя длительность пребывания		
	2011	2012	2013	2011	2012	2013	2011	2012	2013	2011	2012	2013
Всего, из них	860	822	711	199183	215342	200215	231,6	262,0	281,6	14,2	13,9	12,6
гинекологические для взрослых	54	48	30	13698	12643	9249	253,7	263,4	308,3	11,0	9,1	7,9
гастроэнтерологические для взрослых	30	30	30	10019	9691	12436	334,0	323,0	414,5	15,9	15,5	12,7
гематологические для взрослых	45	45	45	15928	14912	16332	354,0	331,4	362,9	17,5	16,4	14,3
дерматологические для взрослых	51	30	30	13170	9772	4919	258,2	325,7	164,0	20,0	19,5	17,6
кардиологические для взрослых	25	25	25	8112	8205	8607	324,5	328,2	344,3	15,5	14,8	12,5
неврологические для взрослых	10	56	45	3207	18367	17636	320,7	328,0	391,9	16,0	15,4	14,1
нефрологические для взрослых	25	25	25	8949	8003	8929	358,0	320,1	357,2	15,8	16,1	13,3
онкологические для взрослых		5	20				0,0	0,0	0,0	-	-	-
офтальмологические для взрослых	82	71	40	15047	22050	7845	183,5	310,6	196,1	10,3	11,1	7,8
педиатрические соматические	45	45	45	15224	15703	15859	338,3	349,0	352,4	16,5	15,7	15,5
психиатрические для взрослых	103	124	108		8860	9195	-	71,5	85,1	-	30,2	23,7
ревматологические для взрослых	25	25	25	8112	8206	8606	324,5	328,2	344,2	15,3	14,5	12,5
ортопедические для взрослых	41	45	45	10891	14717	15478	265,6	327,0	344,0	16,0	16,8	14,0
урологические для взрослых	48	60	45	14924	14047	11132	310,9	234,1	247,4	12,7	13,2	11,7
хирургические для взрослых	85	55	40	12709	10144	11426	149,5	184,4	285,7	10,7	9,0	10,2
нейрохирургические для взрослых	115	59	41	26668	15878	15620	231,9	269,1	381,0	14,1	12,7	10,8
кардиохирургические	20	22	22	6610	7177	7422	330,5	326,2	337,4	13,4	13,1	13,9
сосудистой хирургии	31	32	30	8227	10500	10959	265,4	328,1	365,3	15,9	15,6	13,9
эндокринологические для взрослых	20	20	20	6693	6467	8565	334,7	323,4	428,3	16,0	14,4	12,3
Кроме того, койки дневного пребывания		7	29		1684	5407		240,6	186,4	-	17,2	12,2



Занятость койки дневного пребывания составила 186,4 дня (240,6 дней в 2012 г.), т.е. койки использовались с меньшей, чем в 2012 г., нагрузкой. Дневной стационар на 29 коек, из них 14 коек гинекологического профиля (пролечено 36 больных, 356 койко-дней, среднее время лечения 9,89 дней) и 15 – неврологического (409 больных,

5051 койко-дней в 2013 г., средний срок пребывания больного составил 12,35 дня.

Койки некоторых профилей работают сверх максимального норматива и занятость коек превышает 365 дней, т.е. количество календарных дней в году:



Рисунок 1. Динамика занятости коек в самых загруженных отделениях.

В то же время, анализ показал, что в клинике есть отделения, где уровень занятости значительно ниже реко-

мендуемых (рис. 2).



Рисунок 2. Динамика занятости коек в самых незагруженных отделениях, в днях.

В 2013 г. 8 отделений из 19 не выполнили норматив по уровню заполняемости койки. Таким образом, фактическое положение дел указывает на существующие вну-

тренние резервы по улучшению использования коечного фонда в анализируемом стационаре.



2. Использование пропускной способности стационара:

число койко-дней, проведенных больными в стационаре * 100% / плановое число койко-дней (2)

Анализ данных, представленных в табл. 2, показывает, что несмотря на положительную тенденцию мощности стационара используются не полностью. Коечный фонд клиники в 2011 г. использовался на 68,1% от нормативного значения, в 2012 г. уже на 77,1%, в 2013 году показатель вырос на 14,7% по сравнению с 2011 г.

Таблица 2

Использование пропускной способности стационара

Профиль коек	Фактическая пропускная способность		
	2011	2012	2013
Всего, из них	68,1%	77,1%	82,8%
гинекологические для взрослых	74,6%	77,5%	90,7%
гастроэнтерологические для взрослых	98,2%	95,0%	121,9%
гематологические для взрослых	104,1%	97,5%	106,7%
дерматологические для взрослых	76,0%	95,8%	48,2%
кардиологические для взрослых	95,4%	96,5%	101,3%
неврологические для взрослых	94,3%	96,5%	115,3%
нефрологические для взрослых	105,3%	94,2%	105,0%
офтальмологические для взрослых	54,0%	91,3%	57,7%
педиатрические соматические	99,5%	102,6%	103,7%
психиатрические для взрослых	0,0%	21,0%	25,0%
ревматологические для взрослых	95,4%	96,5%	101,2%
ортопедические для взрослых	78,1%	96,2%	101,2%
урологические для взрослых	91,4%	68,9%	72,8%
хирургические для взрослых	44,0%	54,2%	84,0%
нейрохирургические для взрослых	68,2%	79,2%	112,1%
кардиохирургические	97,2%	95,9%	99,2%
сосудистой хирургии	78,1%	96,5%	107,4%
эндокринологические для взрослых	98,4%	95,1%	126,0%
Кроме того, койки дневного пребывания		70,8%	54,8%

Наименьшую загрузку имеют койки следующих профилей: психиатрические (25%), дерматологические (48,2%), офтальмологические (57,7%), урологические (72,8%).

С перегрузкой работают детские койки (103,7%), нефрологические (105%), неврологические (105,3%), гематологические (106,7%), койки сосудистой хирургии (107,4%) и нейрохирургические (112,1%). По гастроэнтерологическим и эндокринологическим койкам перегрузка составляет соответственно 21,9% и 26%, что в количественном исчислении означает нехватку 7 и 5 кроватей соответствующих профилей.

По педиатрическим и гематологическим койкам перегрузка наблюдалась 2 года из 3-х в наблюдаемом периоде.

3. Средняя длительность пребывания 1 больного в стационаре исчисляется по следующей формуле:

Число койко-дней, проведенных больными в стационаре, в течение года / Число больных, выписанных из стационара (выписанных и умерших) (3)

Анализ средней длительности пребывания 1 больного в стационаре Ростовского Государственного Медицинского Университета показывает, что, в целом, по клинике показатель либо совпадает, либо ниже рекомендованного уровня. Аналогичная ситуация по кардиологическим, психиатрическим, ревматологическим, ортопедическим и эндокринологическим койкам.

В ряде профилей коек длительность пребывания выше рекомендуемого уровня в течение всего наблюдаемого периода: дерматологические, неврологические, нефрологические, педиатрические, урологические и все койки хирургических профилей. Кроме того, по кардиохирургическим койкам наблюдается даже увеличение времени пребывания больного в 2013 г. по сравнению с 2012 г. на 0,8 суток, что превышает норматив на 2,9 дня.

4. Оборот койки рассчитывается по следующей формуле:

Среднегодовая занятость койки / Средняя длительность пребывания больного в стационаре (4)



Анализ оборота коек показал, что по клинике в целом наблюдается рост данного показателя, так в 2011 г. на одну койку приходилось 17,7 больных, в 2012 г. количество пролеченных выросло на 1,2, в 2013 г. данный показатель возрос ещё на 18,5%.

Следует выделить следующие профили коек, по которым прирост показателя оборота оказался наиболее значительным:

гастроэнтерологические для взрослых	-	60,1%
эндокринологические для взрослых	-	72,2%
гинекологические для взрослых	-	83,1%
хирургические для взрослых	-	150,4%
реанимационные койки	-	211,3%
нейрохирургические для взрослых	-	260,8%

В то же время, снижение показателя наблюдалось по следующим профилям коек: дерматологические для взрослых, офтальмологические для взрослых, урологические для взрослых, кардиохирургические.

5. Время простоя койки

$$\text{Простой койки} = \frac{365 - \text{Фактическая занятость койки}}{\text{Оборот койки}} \quad (5)$$

Показатель позволяет определить среднее число дней незанятости койки от момента выписки предыдущего больного до поступления следующего больного. Среднее время простоя койки колеблется от 0,5 до 3 дней, но может быть и выше, например для родильных коек – до 13–14 дней.

Расчеты показали, что койки дерматологического и психиатрического профилей отличаются как низкой степенью занятости и оборотом, так и максимальным вре-

менем простоя, 21,6 и 77,9 дней в 2013 г. соответственно. Причем существенное превышение времени простоя над средним значением по койкам этих профилей наблюдается в течение 2 лет из трех на протяжении 2011–2013 гг.

По другим профилям нормативное время простоя койки, связанное с приемом нового больного, равное 1 дню, не выполняется в связи с перегрузкой коечного фонда. Это гастроэнтерологические, неврологические, нейрохирургические и эндокринологические койки. Эти данные свидетельствуют о нерациональном использовании коечного фонда клиники.

Результаты и их обсуждение

Теперь можно просчитать экономические результаты деятельности, которые определяются коэффициентом «экономический эффект от сокращения средней длительности госпитализации»

$$\text{Эффект} = (T_{\text{пл}} - T_{\text{факт}}) \times \Pi \times \text{Ц} \quad (6)$$

где $T_{\text{пл}}$ – средняя длительность госпитализации плановая;

$T_{\text{факт}}$ – средняя длительность госпитализации фактическая;

Π – фактическое количество пролеченных больных,

Ц – стоимость 1 койко-дня круглосуточного стационара.

Стоимость одного койко-дня в 2011 и 2012 гг. рассчитывались в соответствии со средними нормативами финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи¹ и поправочными коэффициентами стоимости одного койко-дня госпитализации по профилям отделений и уровням оказания медицинской помощи².

Стоимость одного койко-дня в 2013 году рассчитывалась в соответствии со структурой оплаченных койко-дней по видам источников финансирования (см. Рис. 3).

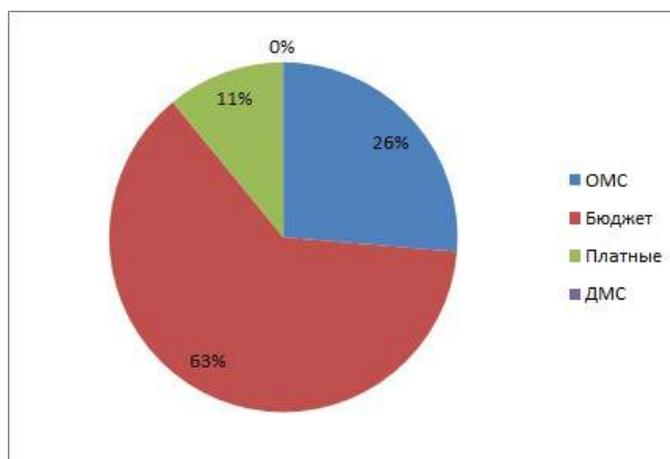


Рисунок 3. Структура койко-дней по видам источников финансирования в 2013 г.³

Постановление Правительства РФ от 04.10.2010 N 782 «О Программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2011 год»; Постановление Правительства РФ от 21.10.2011 N 856 (ред. от 04.09.2012) «О Программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2012 год».

Письмо Министерства здравоохранения РФ от 17 декабря 2010 г. N 20-2/10/2-12028 «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2011 год»; Письмо Министерства здравоохранения РФ от 22 декабря 2011 г. N 20-2/10/1-8234 «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2012 год» форма 30 «СВЕДЕНИЯ О МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ за 2013 год» РостГМУ, таблица 3102.



$$1657*0,63+1756,2*0,26+1678*0,11 = 1684,2 \text{ рубля}$$

Расчет стоимости 1 койко-дня в 2011-2012 гг. по профилям коек проводился с учетом поправочного коэффициента [4, 5] по следующей формуле:

$$K_{попр} * \text{базовая стоимость (1380,6 руб)} \quad (8)$$

Расчет стоимости 1 койко-дня в 2013 г. по профилям коек проводился по следующей формуле:

$$1657*0,63+1756,2*0,26+0,11* \text{гр. «Стоимость 1 койко-дня» табл.6 по соответствующему профилю коек} \quad (9)$$

В случае отсутствия данного профиля в платном отделении бралась базовая стоимость – 1684,2 рубля.

Таким образом, согласно расчетам, приведенным в табл. 7, экономический эффект от сокращения средней длительности госпитализации в 2013 г. мог составить 13 081 608,6 рублей.



Таблица 7

Расчет экономического эффекта от сокращения средней длительности госпитализации

Профиль коек	Рекомендуемые средние сроки лечения, Тпл			Средняя длительность пребывания, Тфакт			Стоимость 1 койко-дня, руб.			Поправочные коэффициенты	Выписано пациентов			Экономический эффект		
	2011[4]	2012[5]	2013[6]	2011	2012	2013	2011[1]	2012[2]	2013[3]		2011	2012	2013	2011	2012	2013
Всего, из них	14,2	14,2	13,7	14,2	13,9	12,6	1380,6	1380,6	1684,2	2011[4]-2012[5]	14043	15496	15934	0,0	6 418 133,3	29 519 829,8
гинекологические	6,1	6,1	6,1	11	9,1	7,9	1686,13	1686,1	1666,6	1,2213	1244	1389	1168	-10 277 954,4	-7 026 090,3	-3 503 895,9
гастроэнтерологические	15,2	14,2	13,9	15,9	15,5	12,7	1680,47	1680,5	1672,5	1,2172	632	625	979	-743 438,3	-1 365 378,9	1 964 851,2
гематологические	16	16	15,5	17,5	16,4	14,3	1969,01	1969	1679,5	1,4262	912	907	1142	-2 693 608,0	-714 357,5	2 301 544,3
дерматологические	14,3	14,3	11,3	20	19,5	17,6	1506,79	1506,8	1684,2	1,0914	660	500	279	-5 668 532,1	-3 917 645,8	-2 960 336,7
кардиологические	17,5	17,5	13,5	15,5	14,8	12,5	1543,23	1543,2	1656,8	1,1178	525	555	687	1 620 396,4	2 312 537,2	1 138 231,9
неврологические	15,3	15,3	13,7	16	15,4	14,1	1687,51	1687,5	1684,2	1,2223	201	1191	1255	-237 432,3	-200 982,1	-845 473,6
нефрологические	9,7	9,7	10,5	15,8	16,1	13,3	1748,39	1748,4	1677,4	1,2664	567	496	672	-6 047 162,9	-5 550 095,1	-3 156 195,1
офтальмологические	8,4	8,4	7,9	10,3	11,1	7,8	1831,78	1831,8	1659,8	1,3268	1458	1982	1000	-5 074 397,2	-9 802 587,9	165 975,6
педиатрические соматические	9	9	9,5	16,5	15,7	15,5	1634,35	1634,4	1684,2	1,1838	923	1002	1023	-11 313 817,5	-10 972 074,0	-10 337 683,6
психиатрические	79,5	79,5	74,6	0	30,2	23,7	1390,68	1390,7	1684,2	1,0073	0	293	388	0,0	20 088 210,1	33 261 808,6
ревматологические	20,4	20,4	15,6	15,3	14,5	12,5	1684,75	1684,7	1684,2	1,2203	530	564	687	4 553 868,9	5 606 161,4	3 586 862,9
ортопедические	20	20	15,6	16	16,8	14	1722,57	1722,6	1710,4	1,2477	680	875	1105	4 685 403,0	4 823 208,9	3 023 987,9
урологические	9,5	9,5	9,5	12,7	13,2	11,7	1751,98	1752	1705,3	1,269	1174	1063	955	-6 581 843,7	-6 890 718,0	-3 582 796,3
хирургические	8,3	8,3	8,9	10,7	9	10,2	1931,18	1931,2	1690,5	1,3988	1191	1133	1120	-5 520 094,3	-1 531 621,5	-2 461 323,2
нейрохирургические	8,8	8,8	9,4	14,1	12,7	10,8	1889,21	1889,2	1699,2	1,3684	1896	1254	1452	-18 984 324,0	-9 239 385,3	-3 454 097,7
кардиохирургические	13,6	12,4	11,4	13,4	13,1	13,9	3897,43	3897,4	1683,39	2,823	493	546	534	384 287,0	-1 489 599,2	-2 247 325,4
сосудистой хирургии	14,1	13,55	13,1	15,9	15,6	13,9	2408,73	2408,7	1886,6	1,7447	517	671	791	-2 241 566,8	-3 313 332,4	-1 193 822,5
эндокринологические	16,4	16,4	13,5	16	14,4	12,3	1836,75	1836,8	1651,5	1,3304	419	450	697	307 839,3	1 653 075,2	1 381 296,4
ИТОГО														-63 832 376,8	-27 530 675,1	13 081 608,6



Заключение

Клиника медуниверситета располагает достаточными внутренними резервами для улучшения финансового положения. Прежде всего, речь должна идти об ускорении темпов реструктуризации службы, поскольку нынешнее соотношение в объемах финансирования больничной и внебольничной медицинской помощи не удовлетворяет требованиям структурной перестройки в отрасли.

Кроме того, необходимо повысить эффективность деятельности круглосуточной стационарной помощи, т.к. нерациональное использование коечного фонда приводит к нецелесообразному расходованию финансовых средств. Дальнейшее ускорение этих процессов зависит от изменения нормативной базы в области финансирования стационарной помощи и более решительного внедрения стационарозамещающих форм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российская Федерация. Постановление Правительства РФ от 04.10.2010 N 782 «О Программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2011 год»
2. Российская Федерация. Постановление Правительства РФ от 21.10.2011 N 856 (ред. от 04.09.2012) «О Программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2012 год»
3. Российская Федерация. Постановление Правительства РФ от 22.10.2012 N 1074 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов»
4. Российская Федерация. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 17 декабря 2010 г. N 20-2/10/2-12028 «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2011 год»
5. Российская Федерация. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 22 декабря 2011 г. N 20-2/10/1-8234 «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2012 год»
6. Российская Федерация. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 25 декабря 2012 г. N 11-9/10/2-5718 «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов»
7. Бобровский И. Н. Анализ деятельности учреждений здравоохранения и здоровья населения: учебно-методическое пособие. – Ставрополь: изд-во: СГМА. – 2006. – С. 46
8. Статистические формы №30 «СВЕДЕНИЯ О МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ за 2011-2013 год» РостГМУ
9. Статистические формы №14 «СВЕДЕНИЯ О ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СТАЦИОНАРА за 2011-2013 год» РостГМУ

ПОСТУПИЛА: 16.12.2014

А.Е. Захарова¹, В.Ф. Кулаков²

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

¹Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова

Привольная ул., 58, Москва, 109153, Россия.

²Московский клинический научный центр
ш. Энтузиастов, 86, Москва, 111123, Россия.

Представлены данные литературы, свидетельствующие о том, что прогноз течения острого инфаркта миокарда зависит от комплекса факторов: особенностей клинических проявлений заболевания, возрастных и гендерных характеристик больного, корректности и оперативности диагностики и лечения заболевания.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, факторы риска.

А.Е. Zacharova¹, V.F. Kulakov²

THE CLINICAL ASPECTS OF PROGNOSIS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

¹ Station of emergency medical assistance to them. AS Puchkov.

58 Privolnaya str., Moscow, 109153, Russia.

²Moscow Clinical Research Center.

86 w. Enthusiasts, Moscow, 111123, Russia.

The prognosis of acute myocardial infarction depends upon a complex of factors: clinical manifestations of the disease, age and gender characteristics of a patient, the correctness and efficiency of diagnosis and treatment of the disease.

Keywords: acute myocardial infarction, risk factors.

Прогнозирование течения ургентных ситуаций, обусловленных развитием острого коронарного синдрома, в настоящее время является одной из значимых организационных задач. Методология прогнозирования риска возникновения жизнеугрожающих осложнений во многом определяет результаты лечения в целом и представляет собой многофакторный анализ возраста, пола, анамнестических данных, свидетельствующих о предшествующих эпизодах возникновения острых коронарных синдромов, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, пораженных коронарных сосудов [1, 2]. Очевидно, корректность диагностики проявлений острого коронарного синдрома имеет существенное значение при определении тяжести состояния больного [3,4].

Показано наличие гендерных особенностей клинических проявлений острого инфаркта миокарда, вплоть до существенно больших показателей госпитальной летальности. R. Birkemeier [2014] приводит данные о двух-

кратном увеличении летальности в стационаре у женщин, по сравнению с мужчинами (10% против 5%) [5]. Имеются доказательства различий между интенсивностью болевого синдрома и эмоциональной окраски женщин и теми же параметрами у мужчин, а также большей средней продолжительности догоспитального периода у женщин [5].

Однако исследования F. Fath-Ordoubadi опровергают существующее в литературе мнение о большем риске развития неблагоприятного исхода у женщин по сравнению с мужчинами. Был проведен анализ в группе из 1640 больных (1268 мужчин (77%) и 372 женщин (23%) с ОКС. Особо следует отметить, что указанное исследование являлось международным мультицентровым и включало 125 лечебных учреждений. Было установлено, что женщины были, в среднем, на 5 лет старше мужчин, что в определенной степени повлияло на распространенность сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет, почечная недостаточность). Однако, указанные различия не носили значимого характера. Ис-



следователями были установлены некоторые тенденции большей смертности в группе женщин. Установлено, что случаи смерти вследствие заболеваний сердечно-сосудистой системы в течение первого года имели место в 1,3% в группе мужчин и в 2,7% случаев в группе женщин; указанный показатель в течение второго года наблюдения составил 5,7% и 7,3% соответственно [2].

Наличие сахарного диабета называется независимым фактором риска неблагоприятного течения ИБС [6]. Приводятся данные о худших результатах стентирования и иных коронарных хирургических вмешательств у указанного контингента больных [7]. Вместе с тем, имеются свидетельства о том, что на прогноз течения заболевания влияет не столько наличие сахарного диабета, сколько корректность его лечения [8].

Установлено влияние почечных факторов на течение ИБС с сопутствующей почечной патологией [9-11].

Обострение течения бронхиальной астмы указывается в качестве причины возникновения критической ситуации с развитием кардиогенного шока и жизнеугрожающих форм нарушения ритма вследствие спонтанного спазма нескольких венечных артерий [12]. Большим числом работ показано, что разносторонние патофизиологические процессы, в том числе воспаление, нарушение функционирования парасимпатической системы, повышенные уровни циркулирующего эндотелина, тромбосана А2, серотонина, оказывают патологическое протективное воздействие на развитие спазма коронарных артерий у больных бронхиальной астмой; более того, ангинозный приступ у указанного контингента больных имеет более злокачественное течение по сравнению с пациентами без сопутствующих бронхо-легочных заболеваний [12-13].

Очевидно, что, являясь отражением тяжести повреждения миокарда, характер реакции системы гемодинамики во многом определяет прогноз течения острого инфаркта миокарда. Изложенное приобретает особое значение в условиях выраженных гемодинамических, гемореологических и метаболических нарушений, имеющих место при кардиогенном шоке [14]. По нашему мнению, высокую актуальность содержит заключение результатов исследований S.Ostenfeld [2014] о том, что кардиогенный шок является самостоятельным фактором неблагоприятного прогноза, однако эпизод острой остановки кровообращения не должен рассматриваться в качестве самостоятельного фактора. Указанное заключение было сформулировано на основании анализа показателей семидневной летальности в группе больных ОИМ, осложненным кардиогенным шоком, а также в группе больных, у которых на фоне кардиогенного шока была зафиксирована острая остановка кровообращения: в первой группе летальность составила 56%, во второй – 63%. Исследователи подчеркивают отсутствие существенных различий показателя семидневной выживаемости, что диктует необходимость выполнения полного лечебного и диагностического комплекса у больных, перенесших острую остановку кровообращения. Риск выполнения инвазивных процедур в последней группе больных соответствовал риску, определяемому у больных в состоянии кардиогенного шока [15]. По опубликованным M. Schoos [2015] данным, выживаемость в течение 30 суток больных, перенесших острую остановку кровообращения на фоне urgentных сердечно-сосудистых заболеваний, достигает 11,6% [16].

Общеизвестно, что кардиогенный шок характеризуется неадекватной перфузией тканей вследствие нарушений

функций сердца [14]. Смертность больных в состоянии кардиогенного шока при терапевтическом подходе их ведения исключительно высока и превышает 70-80%. Согласно существующим протоколам лечения, реваскуляризация миокарда должна быть выполнена не позднее 36 часов после начала кардиогенного шока [17]. При использовании хирургических методов лечения внутрибольничная летальность больных, находящихся в состоянии кардиогенного шока, составляет около 30% [18].

Очевидные признаки тромбоза коронарной артерии имеют место в 50% случаев. Показано, что наличие окклюзии является фактором, в значительной степени увеличивающим риск неблагоприятного исхода инфаркта миокарда. В частности, P.Ong и коллеги [2011] свидетельствуют о том, что в группе больных, ангинозный статус которых был обусловлен вазоспазмом, не было выявлено ни одного случая летальных исходов, обусловленных острым инфарктом миокарда (авторы указывают на один случай смерти больного от некардиологической причины). Летальность в группе больных, у которых при ангиографическом исследовании были диагностированы окклюзионные поражения коронарных сосудов, составила 14,9%: 11,1% вследствие причин, обусловленных инфарктом миокарда, 4,8% вследствие некардиологических причин [19].

Течение острого инфаркта миокарда при отсутствии окклюзии коронарных артерий имеет более благоприятный характер. Приводятся данные о том, что постоянная или рецидивирующая форма стенокардии являлась показанием к выполнению повторной ангиографии в 10% случаях у больных с поражением коронарных артерий и 3,9% случаев у больных, тяжесть состояния которых была обусловлена развитием спазма коронарных сосудов [19].

Следует отметить, что установлены расовые различия в частоте возникновения спазма коронарных артерий. В частности, указанный патологический процесс наблюдается у коренного населения Японии и Кореи чаще, чем у европейцев [20, 21].

Патогенетические предпосылки к спазму коронарных артерий имеют место у лиц со сниженной базальной секрецией оксида азота (NO) вследствие эндотелиальной дисфункции, патологически повышенной сократительной способностью гладкой мускулатуры сосудистой стенки, дисбалансом функционирования вегетативной нервной деятельности, дефицитом магния. Генетические факторы риска связаны с полиморфизмом гена эндотелиальной NO-синтазы (NOS), параоксоназы и других генов. Следует отметить, что перечисленные патологические изменения косвенно способствуют повышенному тромбообразованию, что, безусловно, влияет на прогноз течения ишемической болезни сердца. Также к факторам риска относят анатомические особенности строения артериальной и венозной сетей сердца, присущие лицам с определенными соматотипами [22-24]. Медикаментозная коррекция повышенной склонности к спазму коронарных сосудов осуществляется за счет назначения больным блокаторов кальциевых каналов и пролонгированных нитратов. Вместе с тем, до настоящего времени не разработаны методы лекарственной профилактики, позволяющие полностью избежать возникновения указанного патологического процесса [20-21].

Диагностика повреждений миокарда при ишемической болезни сердца осуществляется с использованием таких методов, как мультиспиральная компьютерная



коронарная ангиография, магнитно-резонансная томография сердца и сосудов, стресс-эхокардиография, перфузионная стинциграфия, позиционно-эмиссионная томография, применение методов гибридной визуализации путем единовременной регистрации двух изображений. Неинвазивное определение степени ишемии миокарда позволяет определить дальнейшую тактику ведения больного [25-30]. Доступны к широкому применению в рутинной практике методы диагностики, характеризующиеся высокой степенью информативности. К числу указанных методов относится позиционно-эмиссионная томография (чувствительность метода 92%, специфичность метода 85 %) [28].

Чтобы оценить тяжесть состояния больного и прогнозирования риска возникновения жизнеугрожающих осложнений, используются следующие шкалы: EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), SYNTAX Score calculator, National Cardiac Data Registry (NCDR) risk score for prediction of mortality(США) [31-33]. Для больных и ИБС существенным является своевременное выявление больных, относящихся в группе высокого риска развития тромбоэмболии легочной артерии [34, 35].

Все перечисленные шкалы имеют определенные ограничения практического применения: ни одна из прогнозных моделей не позволяет определить приоритетные методы лечения. Таким образом, протокол лечебных мероприятий разрабатывается индивидуально с учетом клинических, лабораторных и инструментальных дан-

ных, характеризующих степень органических повреждений при остром инфаркте миокарда.

Как было отмечено ранее, хирургические методы лечения обеспечивают существенно лучший прогноз течения заболевания. Показанием к использованию чрезкожных коронарных вмешательств являются следующие состояния: артериальная гипотензия (включая кардиогенный шок), поражение инфаркт-связанной артерии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST, острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, поражение одной или двух коронарных артерий, рецидивирующий рестеноз. Отсроченная реваскуляризация допустима при клинических состояниях, обусловленных поражением коронарных артерий у больных с хронической сердечной недостаточностью при высоком и крайне высоком рисках развития сердечно-сосудистых осложнений, наличием почечной недостаточности (клиренс креатинина < 60 мл/мин), поражением нескольких коронарных артерий у больных без гипотензии, выявление факторов высокого риска выполнения чрезкожных коронарных вмешательств [36]. Большим числом работ показана эффективность использования системного тромболитика на догоспитальном этапе [37-39].

Таким образом, представленные данные литературы свидетельствуют о том, что прогноз течения острого инфаркта миокарда зависит от комплекса факторов: особенностей клинических проявлений заболевания, возрастных и гендерных характеристик больного, корректности и оперативности диагностики и лечения заболевания

ЛИТЕРАТУРА

1. Bawamia B., Mehran R., Qiu W., Kunadian V. Risk scores in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention: a review. *Am Heart J.* 2013 Apr;165(4):441-50. doi: 10.1016/j.ahj.2012.12.020.
2. Fath-Ordoubadi F., Barac Y., Abergel E., Danzi G., Kerner A., Nikolsky E., Halabi M., Mamas M., El-Omar M., Fraser D., Roguin A. Gender impact on prognosis of acute coronary syndrome patients treated with drug-eluting stents. *Am J Cardiol.* 2012 Sep 1;110(5):636-42. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.04.03.
3. Ермолаев А.А., Плавун Н.Ф., Спиридонова Е.А., Бараташвили В.Л., Стажадзе Л.Л. Факторы гипердиагностики тромбоэмболии легочной артерии на догоспитальном этапе. *Терапевтический архив.* 2012. Т. 84. № 4. С. 17-22.
4. Ермолаев А.А., Плавун Н.Ф., Спиридонова Е.А., Бараташвили В.Л., Стажадзе Л.Л. Анализ причин гиподиагностики тромбоэмболии легочной артерии на догоспитальном этапе. *Кардиология.* 2012. Т. 52. № 6. С. 40-47.
5. Birkemeyer R., Schneider H., Rillig A., Ebeling J., Akin I., Kische S., Paranskaya L., Jung W., Ince H., Nienaber C. Do gender differences in primary PCI mortality represent a different adherence to guideline recommended therapy? a multicenter observation. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014; 14: 71. doi: 10.1186/1471-2261-14-71 PMID: PMC4061506/
6. Qin S., Zhou Y., Jiang H., Hu B., Tao L., Xie M. The Association of Diabetes Mellitus with Clinical Outcomes after Coronary Stenting: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2013; 8(9): e72710. doi: 10.1371/journal.pone.0072710 . PMID: PMC3774683/
7. Ma S., Yang D., Zhang X., Tang B., Li D. Comparison of restenosis rate with sirolimus-eluting stent in STEMI patients with and without diabetes at 6-month angiographic follow-up. *Acta Cardiol.* 2011, 66: 603-606.
8. Zhang F., Dong L., Ge J. Meta-analysis of five randomized clinical trials comparing sirolimus- versus paclitaxel-eluting stents in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2010, 105: 64-68.
9. Батюшин М.М., Левицкая Е.С., Терентьев В.П., Дюжиков А.А., Хрипун А.В. Оценка влияния почечных факторов риска и параметров коронарной атеросклеротической бляшки на вероятность развития рецидива стенокардии у больных, подвергшихся реваскуляризации миокарда *Клиническая нефрология.* 2012. - № 3. - С. 30-33.
10. Батюшин М.М., Левицкая Е.С., Терентьев В.П., Дюжиков А.А., Поддубный А.В. Оценка влияния «почечных» факторов риска и параметров коронарной бляшки на сердечно-сосудистый прогноз у больных с ишемической болезнью сердца *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011. - № 4. - С. 59-62.
11. Батюшин М.М., Левицкая Е.С., Сависько А.А., Хрипун А.В., Закусилов Д.И. Анализ почечных факторов риска и параметров коронарной бляшки у пациентов с ИБС, подвергшихся разным видам хирургической реваскуляризации миокарда *Сердце.* 2011. - № 3. - С. 141-145.
12. Thomson V., Tariq O., Al Hadhi H. Malignant multivessel coronary spasm complicated by myocardial infarction, transient complete heart block, ventricular fibrillation, cardiogenic shock and ischemic stroke. *Oman Med J.* 2014 Jul;29(4):296-8. doi: 10.5001/omj.2014.77.
13. Tacey G., Kocaman S., Balcioglu S., Tanindi A., Ozdemir M., Cemri M. Coronary vasospastic crisis leading to cardiogenic shock and recurrent ventricular fibrillation in a patient with long-standing asthma. *J Cardiol* 2008;52(3):300-304 10.1016/j.jjcc.2008.06.003.
14. Мороз В.В., Бобринская И.Г., Васильев В.Ю., Спиридонова Е.А., Тишков Е.А., Суракин В.С. Шок. Учебно-методическое пособие. Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН. Москва, 2011.
15. Ostefeld S., Lindholm M., Kjaergaard J., Bro-Jeppesen J., Møller J., Wanscher M., Hassager C. Prognostic implication of out-of-hospital cardiac arrest in patients with cardiogenic shock and



- acute myocardial infarction. Resuscitation. 2014, 2;87C:57-62. doi: 10.1016/j.resuscitation.2014.11.010.
16. Schoos M., Sejersten M., Baber U., Treschow P., Madsen M., Hvelplund A., Kelbæk H., Mehran R., Clemmensen P. Outcomes of patients calling emergency medical services for suspected acute cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2015, 1;115(1):13-20. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.09.042.
 17. Dubey L., Sharma S., Gautam M., Gautam S., Guruprasad S., Subramanyam G. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction--a review. *Acta Cardiol.* 2011 Dec;66(6):691-9.
 18. Minha S., Barbash M., Dvir D., Ben-Dor I., Loh J., Pendyala L., Satler L., Pichard A., Torguson R., Waksman R. Correlates for mortality in patients presented with acute myocardial infarct complicated by cardiogenic shock. *Cardiovasc Revasc Med.* 2014;15(1):13-7. doi: 10.1016/j.carrev.2013.08.012.
 19. Ong P., Athanasiadis A., Borgulya G., Voehringer M., Sechtem U. 3-year follow-up of patients with coronary artery spasm as cause of acute coronary syndrome: the CASPAR (coronary artery spasm in patients with acute coronary syndrome) study follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jan 11;57(2):147-52. doi: 10.1016/j.jacc.2010.08.626.
 20. Kusama Y., Kodani E., Nakagomi A., Otsuka T., Atarashi H., Kishida H., Mizuno K. Variant angina and coronary artery spasm: the clinical spectrum, pathophysiology, and management. *J Nippon Med Sch.* 2011;78(1):4-12.
 21. Yasue H., Nakagawa H., Itoh T., Harada E., Mizuno Y. Coronary artery spasm--clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment. *J Cardiol.* 2008;51(1):2-17. doi: 10.1016/j.jjcc.2008.01.001.
 22. Чаплыгина Е.В., Корниенко Н.А., Каплунова О.А., Корниенко А.А. Особенности анатомического строения заднего отдела правого предсердия у людей различных конституциональных типов. *Морфология.* 2013. Т. 144. № 6. С. 032-035.
 23. Чаплыгина Е.В., Каплунова О.А., Варегин М.П., Евтушенко А.В., Корниенко А.А., Корниенко Н.А., Муканян С.С. Вариативная анатомия артерий и вен сердца. *Журнал фундаментальной медицины и биологии.* 2013. № 3. С. 50-55.
 24. Чаплыгина Е.В., Корниенко Н.А., Каплунова О.А. Варианты анатомического строения устья венечного синуса человека. *Астраханский медицинский журнал.* 2013. Т. 8. № 1. С. 299-302.
 25. Pijls N., van Schaardenburgh P., Manoharan G., Boersma E., Bech J., van't Veer M., Bar F., Hoorntje J., Koolen J., Wijns W., de Bruyne B. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2105-2111.
 26. Beanlands R., Nichol G., Huszti E., Humen D., Racine N., Freeman M., Gulenchyn K., Garrard L., deKemp R., Guo A., Ruddy T., Benard F., Lamy A., Iwanochko R. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2002-2012.
 27. Nandalur K., Dwamena B., Choudhri A., Nandalur M., Carlos R. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1343-1353.
 28. Bateman T., Heller G., McGhie A., Friedman J., Case J., Bryngelson J., Hertenstein G., Moutray K., Reid K, Cullom S. Diagnostic accuracy of rest/ stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT. *J Nucl Cardiol* 2006;13:24-33.
 29. Botman K., Pijls N., Bech J., Aarnoudse W., Peels K., van Straten B., Penn O., Michels H., Bonnier H., Koolen J. Percutaneous coronary intervention or bypass surgery in multivessel disease? A tailored approach based on coronary pressure measurement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63:184-191.
 30. Tonino P., de Bruyne B., Pijls N., Siebert U., Ikeno F., Veer M., Klauss V., Manoharan G., Engstrom T., Oldroyd K., Ver Lee P., MacCarthy P., Fearon W. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213-224.
 31. Peterson E., Dai D., DeLong E., Brennan J., Singh M., Rao S., Shaw R., Roe M., Ho K., Klein L., Krone R., Weintraub W., Brindis R., Rumsfeld J., Spertus J. Contemporary Mortality Risk Prediction for Percutaneous Coronary Intervention: Results from 588,398 Procedures in the National Cardiovascular Data Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 55(18), 2010 pp. 1923-1932.
 32. Rodes-Cabau J., Deblois J., Bertrand O., Mohammadi S., Curtis J., Larose E., Dagenais F., Dery J., Mathieu P., Rousseau M., Barbeau G., Baillet R., Gleeton O., Perron J., Nguyen C., Roy L., Doyle D., De Larocheiere R., Bogaty P., Voisine P. Nonrandomized comparison of coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for the treatment of unprotected left main coronary artery disease in octogenarians. *Circulation.* 2008;118:2374-2381.
 33. Min S., Park D., Yun S., Kim Y., Lee J., Kang S., Lee S., Lee C., Kim J., Park S., Park S. Major predictors of long-term clinical outcomes after coronary revascularization in patients with unprotected left main coronary disease: analysis from the MAIN-COMPARE study. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:127-133.
 34. Ермолаев А.А., Плавунов Н.Ф., Спиридонова Е.А., Лагутин М.Б., Стажадзе Л.Л., Бараташвили В.Л. Прогнозная модель для диагностики тромбоэмболии легочной артерии на догоспитальном этапе. *Вестник интенсивной терапии.* 2012. № 2. С. 53-63.
 35. Стажадзе Л.Л., Плавунов Н.Ф., Спиридонова Е.А., Ермолаев А.А., Гусак А.В., Борисенко Л.Б., Габарашвили Д.Н. Применение клинических алгоритмов оценки вероятности тромбоэмболии легочной артерии на догоспитальном этапе. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2011. № 2. С. 57-62.
 36. Рекомендации по реваскуляризации миокарда (Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS)). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2011; Приложение к №3. 62 стр.
 37. Баранов А.Л., Пустовой В.С., Грибова Н.Д., Филимонов Е.В., Духовный А.Л., Барышко Н.Н., Баранова Т.И., Сафонова И.А. Стратегии реперфузии миокарда и тромболитическая терапия на догоспитальном этапе в Хабаровске. *Здравоохранение Дальнего Востока,* 2014.-N 2.-С.22-25.
 38. Аверков О.В., Павликова Е.П., Тюлькина Е.Е. Место системного тромболизиса в современной реперфузионной терапии инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал,* 2014.-N 9.-С.77-83.
 39. Урванцева И.А., Саламатина Л.В., Андреева И.А., Милованова Е.В., Мамедова С.И., Ибрагимов О.Р., Сеитов А.А. Острый коронарный синдром: региональный опыт оказания неотложной помощи на догоспитальном этапе в Ханты-Мансийском автономном округе — Югра. *Кардиология,* 2013.-N 11.-С.17-20.

ПОСТУПИЛА: 16.12.2014

Уважаемые авторы!

Обращаем Ваше внимание на то, что с 2016 года статьи будут публиковаться согласно новым требованиям. Требования будут опубликованы 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