

КУРСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК "ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ"

Ежеквартальный рецензируемый журнал

Основан в 1998 году

№ 2

2017

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор	–	В.А. Лазаренко, д.м.н., профессор
Зам. главного редактора	–	П.В. Ткаченко, д.м.н., доцент
Ответственный секретарь	–	И.И. Бобынцев, д.м.н., профессор

Члены редакционной коллегии:

А.В. Иванов,	д.м.н., профессор
В.П. Иванов,	д.м.н., профессор
П.В. Калущий,	д.м.н., профессор
И.Г. Комиссинская,	д.ф.н., профессор
В.Б. Ласков,	д.м.н., профессор
В.П. Михин,	д.м.н., профессор
В.Б. Никишина,	д. психол. наук, профессор
С.В. Поветкин,	д.м.н., профессор
А.В. Полоников,	д.м.н., профессор
Л.Е. Сипливая,	д.б.н., профессор
И.Г. Хмелевская,	д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

И.В. Гайворонский,	профессор (Санкт-Петербург)
В.К. Гостищев,	академик РАН (Москва)
К.Г. Гуревич,	профессор РАН (Москва)
И.И. Долгушин,	академик РАН (Челябинск)
А.А. Должиков,	профессор (Белгород)
А.В. Караулов,	академик РАН (Москва)
В.Г. Кукес,	академик РАН (Москва)
А. Лэнгле,	PhD, MD (Вена)
А.Ю. Миронов,	профессор (Москва)
М.З. Нариманян,	профессор (Ереван)
Г.В. Порядин,	член-корр. РАН (Москва)
Ю.К. Скрипкин,	академик РАН (Москва)

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикаций материалов докторских и кандидатских диссертаций.

Свидетельство о регистрации:
ПИ № 77-3066 от 10.04.2000 г.

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНТИ. Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodical Directory».



Адрес редакции:

305041, Курск, ул. К. Маркса, 3, редакция журнала
«Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»
Тел. (4712) 58-81-48
Факс (4712) 58-81-37
E-mail: kursk-vestnik@mail.ru
www.kursk-vestnik.ru

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» 48473

© Редколлегия Курского научно-практического вестника «Человек и его здоровье» (составитель), 2017 г.

KURSK SCIENTIFIC AND PRACTICAL BULLETIN

“MAN AND HIS HEALTH”

A quarterly reviewed journal

Established in 1998

№ 2

2017

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-chief	–	V.A. Lazarenko, PhD, MD, Full Professor
Deputy Chief editor	–	P.V. Tkachenko, PhD, MD, Associate Professor
Executive secretary	–	I.I. Bobyntsev, PhD, MD, Full Professor

The members of the editorial board:

A.V. Ivanov,	PhD, MD, Full Professor
V.P. Ivanov,	PhD, MD, Full Professor
P.V. Kalutsky,	PhD, MD, Full Professor
I.G. Komissinskaya,	PhD, Doctor of Pharmacy, Full Professor
V.B. Laskov,	PhD, MD, Full Professor
V.P. Mikhin,	PhD, MD, Full Professor
V.B. Nikishina,	PhD in Psychology, Full Professor
S.V. Povetkin,	PhD, MD, Full Professor
A.V. Polonikov,	PhD, MD, Full Professor
L.E. Siplivaya,	PhD in Biology, Full Professor
I.G. Khmlevskaya,	PhD, MD, Full Professor

STYLE COMMITTEE:

I.V. Gayvoronsky,	Professor (St. Petersburg)
V.K. Gostishchev,	academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow)
K.G. Gurevich,	Professor of the Russian Acad- emy of Sciences (Moscow)
I.I. Dolgushin,	academician of the Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk)
A.A. Dolzhikov,	Professor (Belgorod)
A.V. Karaulov,	academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow)
V.G. Kukes,	academician of the Russian Academy Of Sciences (Moscow)
A. Langle,	PhD, MD (Vienna)
A.Yu. Mironov,	Professor (Moscow)
M.Z. Narimanyan,	Professor (Yerevan)
G.V. Poryadin,	corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow)
Yu.K. Skripkin,	academician of the Russian Academy Of Sciences (Moscow)

The journal is included in the list of publications, recom-
mended for Doctoral and Phd theses by the Higher Attestation
Commission of Russian Federation

Registration certificate
ПИ № 77-3066 от 10.04.2000 г.



Editorial office address:

305041, K. Marx, 3, Kursk, Russia
Editorial office of the journal "Kursk Scientific and Practical
Bulletin «Man and his health»
Tel. (4712) 58-81-48
Fax (4712) 58-81-37
E-mail: kursk-vestnik@mail.ru
www.kursk-vestnik.ru

Subscription index in «Russian Press» catalogue 48473

© Editorial board of Kursk Scientific and Practical Bulletin
«Man and his health» (drafter), 2017

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Усанова Е.А., Чаусова С.В., Гуревич К.Г., Арутюнова Е.Э. Исследование функциональной активности полиморфноядерных лейкоцитов крови у пациентов с гнойно-воспалительными осложнениями при сахарном диабете II типа	5
Чешик А.А. Анализ заболеваемости лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами в Республике Беларусь	11
Колесник А.И., Докалин А.Ю., Солодилов И.М., Фролов Е.Б., Ангалева Е.М., Пирогов М.А., Рахимзянов Р.Ш. Ретроспективный анализ результатов консервативного и оперативного лечения больных с повреждениями таза	17
Иорданишвили А.К., Пономарев А.А., Коровин Н.В., Лысков Н.В. Осложнения после удаления зубов мудрости и их лечение	24
Кононов С.И., Маль Г.С., Уколова Л.А. Изучение взаимосвязей дезадаптивного процесса в липид-транспортной системе у пациентов с ишемической болезнью сердца	29
Барсуков В.С., Дудка В.Т. Некоторые фенотипические признаки как маркеры предрасположенности к раку желудка и толстого кишечника	36
Елисеева Ю.В., Дубровина Е.А., Елисеев Ю.Ю. Актуальные проблемы сохранения здоровья подростков в регионе: мониторинг и пути решения	39
Губин М.А., Иванов С.В., Громов А.Л., Водолазский Н.Ю. Характеристика фоновой патологии у пациентов с воспалительными заболеваниями лица и шеи	45
Михин В.П., Масленникова Ю.В., Лукьянов М.М., Кудряшов Е.В. Медикаментозная терапия больных ишемической болезнью сердца в сочетании с фибрилляцией предсердий в реальной медицинской практике (результаты регистра РЕКВАЗА ФП-Курск)	49
Нечипуренко Н.И., Пашковская И.Д., Ласков В.Б., Василевская Л.А., Ходулев В.И. Клинико-функциональные и метаболические нарушения и их коррекция у пациентов с дистальной сенсомоторной нейропатией	55
Момбеков А.О., Дергунов А.В., Войцицкий А.Н., Дергунов А.А., Войцицкий А.А. Роль иммунной и цитокиновых систем в патогенезе деформирующего артроза голеностопного сустава у больных в раннем и позднем восстановительном периоде после их лечения	65
Заикин Е.Ю., Лазаренко В.А., Калущий П.В., Калущий А.П. Иммунологическая эффективность традиционной терапии свищевой формы хронического парапроктита	71

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Ананьев Р.В., Бровкина И.Л., Прокопенко Л.Г., Прокопенко Н.Я. Эргопротекторное действие витаминов при токсическом поражении печени	74
--	----

CLINICAL MEDICINE

Usanova E.A., Chausova S.V., Gurevich K.G., Arutyunova E.E. Studying the functional activity of polymorphonuclear blood leukocytes in patients with purulent inflammatory complications in type II diabetes mellitus	5
Cheshik A.A. Hodgkin lymphoma and Non-Hodgkin lymphomas incidence rates in the Republic of Belarus	11
Kolesnik A.I., Dokalin A.Yu., Solodilov I.M., Frolov E.B., Angaleva E.M., Pirogov M.A., Rahimzhanov R.Sh. Retrospective analysis of therapeutic and surgical management outcomes in patients with hip injuries	17
Iordanishvili A.K., Ponomarev A.A., Korovin N.V., Lyskov N.V. Complications after wisdom teeth extraction and their treatment	24
Kononov S.I., Mal G.S., Ukolova L.A. Study of interrelations in the maladaptive process in lipid transport system in patients with coronary artery disease	29
Barsukov V.S., Dudka V.T. Some phenotypical signs as markers of predisposition to stomach and colon carcinoma	36
Eliseeva Yu.V., Dubrovina E.A., Eliseev Yu.Yu. Urgent problems of preserving teenagers' health in the region: monitoring and solutions	39
Gubin M.A., Ivanov S.V., Gromov A.L., Vodolazsky N.Yu. Description of background pathology in patients with inflammatory diseases of face and neck	45
Mikhin V.P., Maslennikova Yu.V., Lukyanov M.M., Kudryashov E.V. Drug therapy in patients with coronary heart disease in combination with atrial fibrillation in real medical practice (results of RECVASA AF-Kursk registry)	49
Nechipurenko N.I., Pashkouskaya I.D., Laskov V.B., Vasilevskaya L.A., Khodulev V.I. Clinical-functional and metabolic disturbances and their correction in patients with diabetic polyneuropathy	55
Mombekov A.O., Dergunov A.V., Voitsitskiy A.N., Dergunov A.A., Voitsitskiy A.A. Role of immune and cytokine systems in the pathogenesis of deforming ankle arthrosis in patients in the early and late recovery period after treatment	65
Zaikin E.Yu., Lazarenko V.A., Kalutsky P.V., Kalutsky A.P. Immunological efficacy of traditional therapy of fistulous forms of chronic paraproctitis	71

MEDICOBIOLOGICAL SCIENCES

Ananiev R.V., Brovkina I.L., Prokopenko L.G., Prokopenko N.Ja. Ergoprotective action of vitamins in toxic liver injury	74
--	----

Шестаков А.Л., Федоров Д.Н., Иванчик И.Я., Боева И.А., Битаров Т.Т. Сравнительная оценка стандартных, композитных и «облегченных» синтетических протезов, применяемых для герниопластики (экспериментальная работа).....	81
Рагулина В.А. Эндотелио- и кардиопротективные эффекты некоторых производных 3-гидроксипиридина на модели L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота.....	88
Гайворонский И.В., Гайворонская М.Г., Пономарев А.А., Фарафонова Ю.А. Особенности вертикальной и горизонтальной профилировки лица при ретенции верхних третьих моляров.....	93
Должиков А.А., Бобынцев И.И., Белых А.Е., Должикова И.Н. Стресс, кортикостероидные повреждения гиппокампа и нервно-психическая патология.....	98
Вахрушев И.В., Антонов Е.Н., Суббот А.М., Новиков И.А., Раева О.С., Ярыгин Н.В., Попов В.К., Ярыгин К.Н. Тканеинженерные конструкции для регенеративной медицины на основе мезенхимальных клеток пульпы молочного зуба и полимерных матриц нового поколения.....	106
Медведева М.В., Калущий П.В. Эффективность сочетанного использования полудана и гистохрома у животных с экспериментальным кератоконъюнктивитом в условиях воздействия магнитного поля различной напряженности.....	112

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

Гармонов С.Ю., Нугбиенью Л.К., Салахов И.А., Киселева Т.А., Бухаров С.В. Разработка методики хроматографического определения новокаинамида в слюне для оценки фенотипа ацетилирования организма человека.....	118
---	-----

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Карпов А.В., Никишина В.Б., Петраш Е.А. Социальная идентичность: метасистемный подход.....	124
Елизаров С.Г., Ахметзянова А.И. Нарушение идентичности сотрудников правоохранительных органов, имеющих опыт участия в контртеррористических действиях.....	135
Никишина В.Б., Петраш Е.А., Лукьянов В.В. Биологическая обратная связь как технология адаптации к использованию протезов при ампутации нижних конечностей.....	140

Shestakov A.L., Fedorov D.N., Ivanchik I.Ja., Boeva I.A., Bitarov T.T. Comparative evaluation of standard, composite and "light-weight" synthetic prostheses for hernioplasty (experimental work).....	81
Ragulina V.A. Endothelio- and cardioprotective effects of some 3-hydroxypyridine derivatives on the L-NAME-induced nitric oxide deficiency model.....	88
Gayvoronskiy I.V., Gayvoronskaya M.G., Ponomaryov A.A., Farafonova Yu.A. Features of vertical and horizontal face profiling in upper third molars retention.....	93
Dolzhikov A.A., Bobyntsev I.I., Belykh A.E., Dolzhikova I.N. Stress, corticosteroid damage of hippocampus and neuropsychological pathology.....	98
Vakhrushev I.V., Antonov E.N., Subbot A.M., Novikov I.A., Raeva O.S., Yarygin N.V., Popov V.K., Yarygin K.N. Tissue engineered constructs for regenerative medicine based on deciduous dental pulp mesenchymal cells and new-generation polymer matrices.....	106
Medvedeva M.V., Kalutsky P.V. Efficiency of combined use of poludan and histochrome in animals with experimental keratoconjunctivitis in terms of exposure to magnetic fields of different tensions.....	112

PHARMACEUTICAL SCIENCES

Garmonov S.Yu., Nugbienyo L.K., Salakhov I.A., Kiseleva T.A., Bukharov S.V. Method development for the chromatographic determination of novocainamide in saliva for acetylator phenotype evaluation in humans.....	118
--	-----

PSYCHOLOGICAL SCIENCES

Karpov A.V., Nikishina V.B., Petrash E.A. Social identity: metasystem approach.....	124
Elizarov S.G., Akhmetzyanova A.I. Identity disturbances of law enforcement officers with experience of participation in counter-terrorist actions.....	135
Nikishina V.B., Petrash E.A., Lukyanov V.V. Biological feedback as a technology of adaptation to using prosthesis after amputation of lower limbs.....	140

ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПОЛИМОРФНО-ЯДЕРНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ II ТИПА

© Усанова Е.А.¹, Чаусова С.В.¹, Гуревич К.Г.², Арутюнова Е.Э.¹

¹ Кафедра общей патологии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва;

² кафедра ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития» Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Москва

E-mail: usanova.alena@bk.ru

В статье оценивали фагоцитарную активность и эффект прайминга полиморфно-ядерных лейкоцитов крови (ПМЛ) при воздействии комплексного антигена *Streptococcus pyogenes* у пациентов с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями кожных покровов и мягких тканей на фоне сахарного диабета II типа (с синдромом диабетической стопы) и без него. Исследование функциональной активности ПМЛ крови пациентов осуществлялось с помощью метода стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции. Выявлено, что у пациентов с синдромом диабетической стопы наблюдается снижение фагоцитарной активности и ослабление эффекта прайминга ПМЛ крови по сравнению с пациентами, не имеющими нарушения углеводного обмена. Установлена отрицательная корреляция между фагоцитарной активностью, эффектом прайминга ПМЛ и уровнем гипергликемии в крови при синдроме диабетической стопы.

Ключевые слова: полиморфно-ядерные лейкоциты, фагоцитарная активность, прайминг, хемилюминесценция, синдром диабетической стопы, гипергликемия.

STUDYING THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF POLYMORPHONUCLEAR BLOOD LEUKOCYTES IN PATIENTS WITH PURULENT IN FLAMMATORY COPLICATIONS IN TYPE II DIABETES MELLITUS

Usanova E.A.¹, Chausova S.V.¹, Gurevich K.G.², Arutyunova E.E.¹

¹ Department of General Pathology of Medical-Biological Faculty of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ² Department "Healthy lifestyle – the key to successful development" of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

In the article we present the results of estimating the phagocytic activity and priming effect in the polymorphonuclear leukocytes of blood under the effect of *Streptococcus pyogenes* complex antigen in patients having acute purulent inflammatory diseases of skin and soft tissues against the background of type 2 diabetes (with diabetic foot syndrome) and without it. The examination of patient's blood was performed by the method of barium sulfate-stimulated luminol-amplified chemiluminescence. On the basis of the obtained results it has been found out that the patients with diabetic foot syndrome had the reduction in phagocytic activity and priming effect of polymorphonuclear leukocytes as compared to the patients with no carbohydrate metabolism disorders. The significant negative correlation between phagocytic activity, priming effect in the polymorphonuclear leukocytes and blood hyperglycemia in diabetic foot syndrome was detected.

Keywords: polymorphonuclear leukocytes, phagocytic activity, priming, chemiluminescence, diabetic foot syndrome, hyperglycemia.

Проблема сахарного диабета (СД) в настоящее время является весьма актуальной для здравоохранения РФ, поскольку во всем мире отмечается тенденция к увеличению частоты его возникновения, а также наблюдается частая инвалидизация пациентов трудоспособного возраста в связи с прогрессированием основных осложнений СД. Одним из наиболее тяжелых осложнений СД является поражение сосудов и нервов нижних конечностей с развитием синдрома диабетической стопы (СДС) с последующим присоединением гнойно-воспалительных осложнений. Общеизвестно, что на возникновение такого рода осложнений влияет много патогенетических факторов, в том числе и состояние фагоцитарного звена иммунитета. Показано, что при СД наблюдаются из-

менения функциональной активности полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПМЛ), проявляющиеся в снижении хемотаксической активности, изменении фагоцитарной активности, продукции лейкотриенов, секреции лизосомальных ферментов, а также изменении базального уровня внутриклеточного кальция [9; 10; 12; 14]. Вместе с тем в литературе обсуждается влияние сопутствующей СД гипергликемии и кетоацидоза на функциональную активность ПМЛ. Так, зарубежными авторами показано, что при СД на фоне высокой гипергликемии происходит угнетение фагоцитарной активности ПМЛ [8]. Однако другими исследователями установлено, что при СДС выявляется активация фагоцитарной функции ПМЛ, но при этом происходит угнетение реакции ПМЛ на

дополнительную стимуляцию латексом (по результатам НСТ-теста), снижение экспрессии молекул адгезии на их поверхности и способности формировать внеклеточные ловушки [3; 5]. Очевидно, что ПМЛ, являясь основными клетками врожденного иммунитета и имея какой-либо структурно-метаболический дефект, при СД способны участвовать в патогенезе его осложнений. Установлено, что ПМЛ играют важную роль в развитии диабетических ангиопатий, ретинопатий, а также диабетической нефропатии [1, 11, 13, 14]. Между тем данные об участии ПМЛ в развитии СДС и их роли в присоединении гнойно-воспалительных осложнений неоднозначны. Важно заметить, что при возникновении гнойно-воспалительного процесса в макроорганизме ПМЛ подвергаются предстимуляции (праймингу) еще в общем кровотоке под действием находящихся там различных факторов. Далее, мигрируя в очаг воспаления, они выполняют все свои эффекторные функции. От того как реализуются данные функции ПМЛ зависит течение и исход гнойно-воспалительного процесса. Следовательно, изучение праймирующей способности ПМЛ *in vitro* может уточнить роль ПМЛ в развитии гнойно-воспалительных осложнений при СДС.

Цель исследования: оценить фагоцитарную активность ПМЛ периферической крови и их праймирующую способность при воздействии *Streptococcus pyogenes* у пациентов с гнойно-воспалительными осложнениями при СДС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании принимали участие 54 человека (таблица 1). Все участники были разделены на три группы. 1-я группа являлась контрольной и состояла из 11 практически здоровых лиц в возрасте от 19 до 23 лет.

2-я группа включала 27 пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями кожных покровов и мягких тканей и состояла из пациентов с ограниченным гнойно-воспалительным процессом в виде абсцессов, карбункулов и фурункулов, а также пациентов с разлитым гнойно-воспалительным процессом в виде флегмон, инфицированных ран кожи и мягких тканей. В 3-ю группу вошли пациенты с СДС. Критерии включения в данную группу – сахарный диабет II типа в анамнезе, наличие СДС, высеивание *Streptococcus pyogenes* в гнойном отделяемом при микробиологическом исследовании. Критерий исключения – наличие других эндокринных, хронических воспалительных (ЛОР-органов, дыхательных путей, мочеполовых путей, ЖКТ) и онкологических заболеваний. Клинические формы СДС представлены в таблице 2.

Отмечалось преобладание нейроишемических (смешанных) форм СДС. Практически все пациенты имели тяжелую форму течения сахарного диабета (81,25%). Распределение пациентов по характеру гнойно-воспалительных осложнений представлено на рисунке 1.

Таблица 1

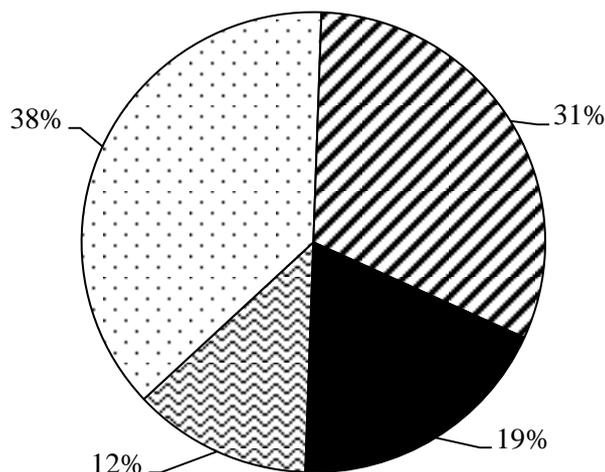
Общая характеристика лиц, включенных в исследование

Параметр характеристики	Группа	Здоровые доноры (группа 1)	Гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей (группа 2)		Синдром диабетической стопы (группа 3)
			абсцессы	флегмоны	
Количество человек (n)		11	27		16
			10	17	
Средний возраст, годы		19,90±0,56	40,67±7,82		57,75±2,68
			35,50±5,4	43,80±4,6	
Пол, м/ж		7/4	21/6		7/9
			5/5	16/1	
Длительность СД, годы		-	-		12,90±1,52
Концентрация глюкозы в крови, ммоль/л		4,60-5,41	4,50-5,60		7,00-15,00

Таблица 2

Распределение пациентов 3 группы по формам синдрома диабетической стопы

Форма синдрома диабетической стопы	n	%
Нейроишемическая (смешанная)	13	81,25%
Нейропатическая	3	18,75%
Ишемическая	0	0%



■ Абсцесс бедра, голени ▨ Флегмона стопы ▩ Влажная гангрена стопы ■ Смешанные формы

Рис. 1. Распределение пациентов 3-й группы по характеру гнойно-воспалительных осложнений при синдроме диабетической стопы.

Обследование пациентов проводили по заданному алгоритму:

1. При поступлении пациента в стационар проводили сбор и анализ общего и диабетического анамнеза. Выбирали пациентов по критериям включения и исключения из исследования.

2. На основании информированного согласия пациента на 1-3-е сутки после поступления в стационар осуществляли забор крови и проводили определение фагоцитарной активности и праймирующей способности ПМЛ крови с помощью хемилюминесцентного анализа.

3. По материалам медицинских карт пациентов собирались данные микробиологического исследования биоматериала ран при проведении оперативного лечения на предмет наличия *Streptococcus pyogenes* в гнойном отделяемом.

Для определения фагоцитарной активности ПМЛ крови проводили измерение интенсивности стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции (Л-ХЛ) образцов гепаринизированной венозной крови на биохемилюминесцентном анализаторе БЛМ 3606 – 01 (СКТБ «Наука» КНЦ СО РАН, Россия). С помощью прилагаемого пакета компьютерных программ VLM - Ograb определяли основные параметры хемилюминесценции: интенсивность максимальной хемилюминесценции (I_{хл max}); время достижения максимальной вспышки хемилюминесценции (T_{max}).

Для определения праймирующей способности ПМЛ при воздействии *Streptococcus pyogenes* образцы гепаринизированной венозной крови (1×10^6 ПМЛ в пробе) предварительно инкубировали в термостате с различными концентрациями комплексного антигена в течение 60 минут при 37°C (5×10^4 - 1000×10^4 микробных клеток/мл в пробе). Далее регистрировали

Л-ХЛ и определяли ее основные параметры. Препарат комплексного антигена *Streptococcus pyogenes* для хемилюминесцентного анализа получали методом, описанным нами в ранее проведенных работах [6; 7]. Для выявления праймирующей способности ПМЛ при воздействии комплексного антигена *Streptococcus pyogenes* определяли дополнительные параметры ХЛ: интенсивность спонтанной хемилюминесценции (I_{хл спонт}); интенсивность стимулированной хемилюминесценции (I_{хл стим} = I_{хл max} – I_{хл спонт}). Вычисляли индекс прайминга (ИП), равный отношению интенсивности стимулированной Л-ХЛ опытной пробы (с комплексным антигеном *Streptococcus pyogenes*) к интенсивности стимулированной Л-ХЛ контрольной пробы (с физиологическим раствором). О наличии праймирующей способности у ПМЛ крови свидетельствовали значения ИП, превышающие 1,0. Полученные данные обрабатывались с использованием общепринятых статистических методов при помощи пакета статистических компьютерных программ «Statistica 7.0» (StatSoft, USA) и приложения Microsoft Word Exel 2016. При обработке результатов использовались параметрические методы статистики. Для проверки полученных данных на соответствие нормальному закону распределения использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Достоверность результатов определяли с помощью критерия Стьюдента. Все результаты выражались в виде среднего арифметического и ошибки среднего (M±m) и считались достоверно значимыми при p<0,05. Для оценки связи между интересующими параметрами определяли коэффициент корреляции Пирсона (r) и оценивали его достоверность.

Анализ параметров Л-ХЛ, характеризующих фагоцитарную активность ПМЛ крови и неспецифическую опсонизирующую активность плазмы крови в исследуемых группах лиц

Параметр Л-ХЛ, единицы измерения	Здоровые доноры (группа 1)	Гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей (группа 2)	Синдром диабетической стопы (группа 3)
I хл max, имс/сек	282,3±43,8	893,5±20,6*	573,5±76,2*#
T max, сек	2499,0±12,7	2203,0±11,2*	2964,0±16,0*#

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой 1; # – $p < 0,05$ по сравнению с группой 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что для завершенности процесса фагоцитоза ПМЛ крови необходимо выполнение определенных условий, в частности, чтобы бактериальные агенты, вызывающие гнойно-воспалительные процессы были опсонизированы плазменными факторами крови для возможности их поглощения, а также происходила полноценная генерация активных форм кислорода ПМЛ для осуществления бактерицидных функций. Хемилюминесцентный анализ может наиболее точно отражать данное функциональное состояние ПМЛ при гнойно-воспалительных процессах. Так показано, что такой параметр Л-ХЛ как I хл max прямо пропорционален количеству генерированных активных форм кислорода ПМЛ и отражает его фагоцитарную активность, а параметр Л-ХЛ T max характеризует опсонизирующую активность плазмы крови, что дает возможность оценивать гуморально-клеточные взаимодействия при фагоцитозе [2; 4].

При изучении параметров Л-ХЛ ПМЛ крови у лиц, включенных в исследование, нами было выявлено, что во всех группах пациентов (2-я и 3-я группа) наблюдается достоверное увеличение фагоцитарной активности ПМЛ крови по сравнению с контрольной группой (таблица 3).

Однако в группе с СДС данное увеличение было выражено в меньшей степени. При проведении корреляционного анализа между фагоцитарной активностью ПМЛ и концентрацией глюкозы в крови пациентов данной группы была выявлена тесная отрицательная взаимосвязь данных параметров ($r = -0,7802$; $p < 0,05$). Таким образом, можно отметить, что фагоцитарная активность при СДС достоверно снижена по сравнению с пациентами, имеющими нормальный углеводный обмен, и зависит от уровня гипергликемии у пациента. Данные факты свидетельствуют о том, что активация фагоцитарного звена иммунитета при гнойно-воспалительных осложнениях СДС происходит не в полной мере, имеется нарушение функциональной активности ПМЛ.

Также из таблицы 3 видно, что при СДС наблюдается увеличение параметра T max при воздействии неспецифическим стимулом, по сравнению с 1-й и 2-й группой, что свидетельствует о наличии дефектов в процессах опсонизации микроорганизма при фагоцитозе. Между тем при проведении корреляционного анализа между неспецифической опсонизирующей активностью плазмы крови при СДС и концентрацией глюкозы в крови пациентов данной группы тесной взаимосвязи между данными параметрами отмечено не было ($r = -0,4706$; $p < 0,05$).

При изучении праймирующей способности ПМЛ крови при воздействии комплексного антигена *Streptococcus pyogenes* было выявлено, что данный антигенный препарат дозозависимо влияет на ИП во всех исследуемых группах лиц (рисунок 2).

При воздействии высокими концентрациями комплексного антигена (1000×10^4 микробных клеток/мл) во всех группах наблюдается подавление эффекта прайминга у ПМЛ, на средних и низких концентрациях – ИП $> 1,0$; $p < 0,05$, причем в разных исследуемых группах эффект прайминга фиксируется на разном диапазоне концентраций. В контрольной группе праймирующими концентрациями являлись: 5 и 10×10^4 микробных клеток/мл. Во 2-й и 3-й группах эффект прайминга отмечался, начиная с концентрации 500×10^4 микробных клеток/мл. Данный факт также подтверждает, что при остром гнойно-воспалительном процессе *in vivo* ПМЛ праймируются еще в общем кровотоке и находятся в состоянии повышенной функциональной готовности по отношению к бактериальному агенту, вызывающему данный процесс. Между тем у пациентов с СДС этот эффект выражен слабее, по сравнению с пациентами 2-й группы, имеющими аналогичные распространенные гнойно-воспалительные процессы на фоне нормального углеводного обмена. Для подтверждения был проведен корреляционный анализ между ИП и концентрацией глюкозы в крови у пациентов 3-й группы, выявлена значительная отрицательная взаимосвязь данных параметров ($r = -0,7826$; $p < 0,05$).

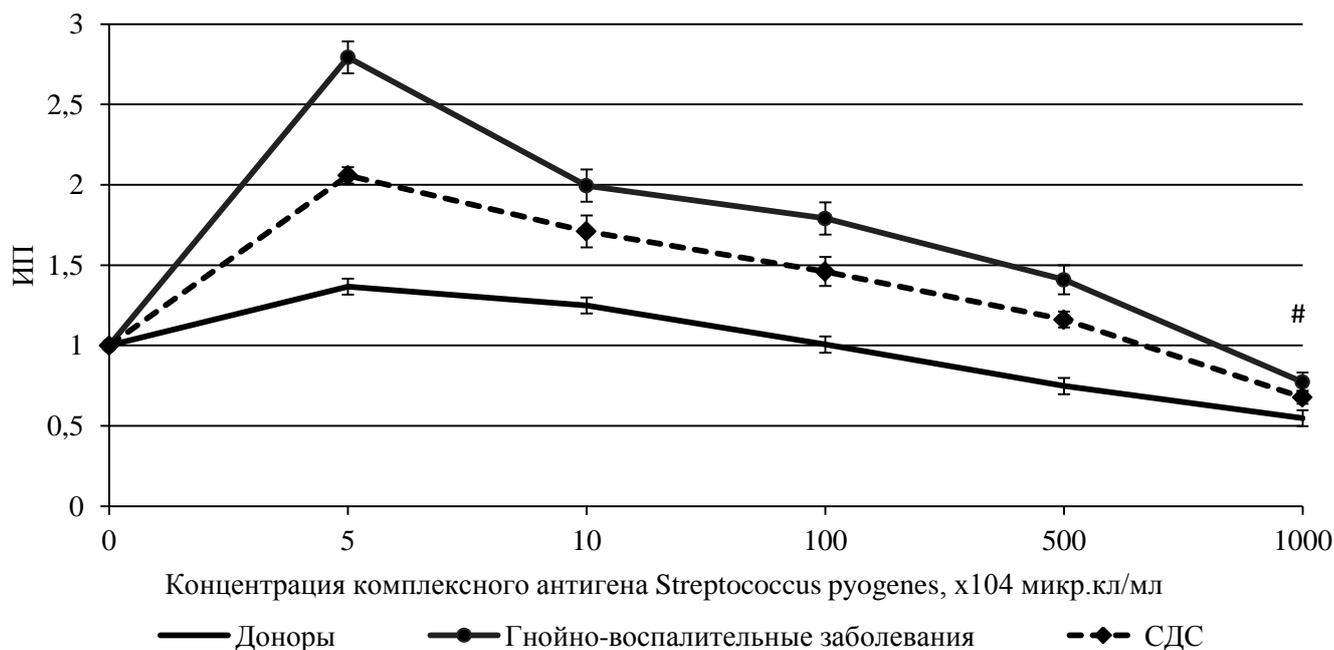


Рис. 2. Влияние комплексного антигена *Streptococcus pyogenes* на индекс прайминга у полиморфно-ядерных лейкоцитов крови в исследуемых группах лиц.

Примечание: # – $p > 0,05$ при сравнении данной точки кривой в 3-й группе больных с аналогичной точкой во 2-й группе больных.

При исследовании параметра T_{max} при воздействии праймирующей у доноров концентрацией комплексного антигена 10×10^4 микробных клеток/мл отмечалось достоверное увеличение данного параметра по сравнению с 1-й и 2-й группами, что говорило об изменении опсонизирующей активности плазмы крови в ответ на специфический стимул (*Streptococcus pyogenes*), а при определении корреляции отмечалась положительная взаимосвязь T_{max} с уровнем гипергликемии у 3-й группы ($r=0,5949$; $p < 0,05$). Таким образом, можно заключить, что при СДС происходит нарушение опсонизации *Streptococcus pyogenes*, которое напрямую зависит от уровня гипергликемии. Выявленное нарушение может способствовать неполноценному фагоцитозу микроорганизма и более тяжелому и затяжному течению гнойно-воспалительного процесса при СДС.

На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. При гнойно-воспалительных осложнениях СДС наблюдается снижение фагоцитарной активности ПМЛ крови, причем выявленному функциональному нарушению способствует гипергликемия.

2. Функциональная готовность ПМЛ крови по отношению к бактериальному агенту, вызывающему гнойно-воспалительные осложнения у пациентов с СДС, снижена по сравнению с пациентами, имеющими нормальный углеводный обмен.

3. У пациентов с гнойно-воспалительными осложнениями СДС выявлены нарушения гуморально-клеточного взаимодействия при фагоцитозе, проявляющиеся в снижении неспецифической опсонизирующей активности плазмы крови и наличии опсонин-фагоцитарных дефектов в отношении бактерии *Streptococcus pyogenes*, которые также коррелируют с уровнем гипергликемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.А., Креминская В.М. Патогенез ангиопатий при сахарном диабете // Сахарный диабет. – 1999. – № 1. – С. 2-8.
2. Владимиров Ю.А., Шерстнев М.П. Хемилюминесценция клеток // Итоги науки и техники. Серия Биофизика / под ред. М.Н. Мерзляка – М.: ВИНТИ, 1989. – Т. 24. – 176 с.
3. Долгушин И.И., Тарабрина Ю.О., Колесников О.Л., Колесникова А.А. Функциональное состояние клеток врожденного иммунитета у пациентов с синдромом диабетической стопы [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://articlekz.com/article/12027>, свободный (02.05.2017)
4. Клебанов Г.И., Владимиров Ю.А. Клеточные механизмы прайминга и активации фагоцитов // Успехи соврем. биологии. – 1999. – Т. 119, № 5. – С. 462-475.
5. Тарабрина Ю.О., Колесников О.Л., Колесникова А.А. О влиянии показателей обмена веществ на функциональную активность нейтрофилов у больных сахарным диабетом 2 типа // Вестник уральск. мед. акад. науки. – 2012. – № 4 (41). – С. 165.

6. Усанова Е.А., Чаусова С.В., Филатов О.Ю., Балякин Ю.В. Особенности кислородозависимого метаболизма и эффект прайминга полиморфно-ядерных лейкоцитов крови при воздействии комплексными препаратами антигенов *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli* // Сист. анализ и управл. в биомед. системах. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 461-467.
7. Усанова Е.А., Чаусова С.В., Арутюнова Е.Э., Балякин Ю.В., Гуревич К.Г. Изменение фагоцитарной активности и эффект прайминга полиморфно-ядерных лейкоцитов крови при синдроме диабетической стопы // Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2015. – № 2. – С. 49-52.
8. *Alba-Loureiro T.C., Munhoz C.D., Martins J.O., Cerchiaro G.A., Scavone C., Curi R., Sannomiya P.* Neutrophil function and metabolism in individuals with diabetes mellitus // *Braz J Med Biol Res.* – 2007. – Vol. 40, N 8. – P. 1037-1044 / – doi: 10.1590/S0100-879X2006005000143.
9. *Alexiewicz J.M., Kumar D., Smogorzewski M., Klin M., Massry S.G.* Polymorphonuclear leukocytes in non-insulin-dependent diabetes mellitus: abnormalities in metabolism and function // *Ann. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 123, N 12. – P. 919-924.
10. *Delamair M., Maugendre D., Moreno M., Le Goff M.C., Allanic H.* Impaired leukocyte functions in diabetic patients // *Diabet. Med.* – 1997. – Vol. 14, N 1. – P. 29-34.
11. *Hayasaka S., Zhang X., Cui H., Yanagisawa S., Chi Z., Hayasaka Y.* Chemokines and Sho (Zheng in Chinese) of Chinese-Korean-Japanese medicine in patients with diabetic vitreoretinopathy // *Am. J. Clin. Med.* – 2006. – Vol. 34, N 04. – P. 537-543.
12. *Kannan Y., Tokunaga M., Moriyama M., Kinoshita H., Nakamura Y.* Diabetic neutrophil dysfunction and troglitazone // *Clin. Exp. Immunol.* – 2004. – Vol. 137, N 2. – P. 263-271.
13. *Morii T., Fujita H., Narita T., Shimotomai T., Fujishima H., Yoshioka N., Imai H., Kakei M., Ito S.* Association of monocyte chemoattractant protein-1 with renal tubular damage in diabetic nephropathy // *J. Diabetes Complications.* – 2003. – Vol. 17, N 1. – P. 11-15.
14. *Tong P.C., Lee K.F., So W.Y., Ng M.H., Chan W.B., Lo M.K., Chan N.N., Chan J.C.* White blood cell count is associated with macro- and microvascular complications in Chinese patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27, N 1. – P. 216-222.

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА И НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

© Чешик А.А.

Государственный регистр лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Республика Беларусь

E-mail: acheshik@tut.by

Целью работы явилась оценка заболеваемости лимфомой Ходжкина (МКБ10: C81.0 – C81.9) и неходжкинскими лимфомами (МКБ10: C82.0 – C85.9, C96) в Республике Беларусь в 1991-2014 гг. В работе были проанализированы данные Белорусского республиканского канцер-регистра за период с 1991 г. по 2014 г. Рассчитаны грубые интенсивные (CR), повозрастные (AsR) и стандартизованные по возрасту (ASR) показатели заболеваемости (на 100 000 населения). Анализ динамик показателей проводился путем сравнения темпов среднегодового прироста (APC). За период с 1991 г. по 2014 год в Республике Беларусь зарегистрировано 6675 случаев лимфомы Ходжкина и 12404 случая неходжкинской лимфомы. Анализ CR и ASR показателей показал, что заболеваемость лимфомами у мужчин выше, чем у женщин, а у городских жителей выше, чем у сельских. Исключением стала ASR заболеваемость лимфомой Ходжкина, где она незначительно выше была у женщин.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, заболеваемость, стандартизованный показатель, грубый интенсивный показатель.

HODGKIN LYMPHOMA AND NON-HODGKIN LYMPHOMAS INCIDENCE RATES IN THE REPUBLIC OF BELARUS

Cheshik A.A.

State Register of Persons Exposed to Radiation as a Result of the Chernobyl Disaster of Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus

Hodgkin lymphoma and Non-Hodgkin lymphomas are those of the most expected malignant neoplasms, which could be associated with radiation impact. There have been no epidemiological studies, which would describe lymphoma rates in Belarus for the long time after the Chernobyl disaster. Thus the aim of this study was to estimate lymphomas rates in Belarus within 1991-2014. Data of Belorussian Cancer Registry were analyzed by calculation of crude rates (CR), age-specific rates (AsR) and age standardized rates (ASR). Trend analysis was realized by investigation of average annual percentage change (APC). There were found 6,675 cases of Hodgkin lymphoma (C81.0 – C81.9) and 12,404 of Non-Hodgkin lymphomas (C82.0 – C85.9, C96) in Belarus within 1991-2014. CR and ASR of lymphomas are higher in males than females, but the return ASR of Hodgkin lymphoma is higher in females than males. CR and ASR are higher for urban than rural residents. Trend analysis showed the growth of both crude and standardized incidence rates of Non-Hodgkin lymphomas (APC is about 3.4%), but the return APS of Hodgkin lymphoma made up (-0.2%).

Keywords: Hodgkin lymphoma and Non-Hodgkin lymphomas, standardized incidence rates, crude incidence rates.

По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР) [3] заболеваемость лимфомой Ходжкина (лимфогранулематоз) (далее – ЛГМ) в мировой популяции мужчин в 2012 году составила $1,1^0/0000$, у женщин – $0,7^0/0000$. В то же время отмечено, что показатель заболеваемости у мужчин в развивающихся странах ($0,8^0/0000$) почти в три раза ниже, чем у мужского населения развитых стран ($2,3^0/0000$). Среди женского населения различия в уровнях заболеваемости в развитых ($1,9^0/0000$) и развивающихся ($0,5^0/0000$) странах находятся примерно на том же уровне, что и у мужчин.

Заболеваемость неходжкинскими лимфомами (далее – НХЛ) в мировой популяции мужчин в 2012 году составила $6,0^0/0000$, у женщин – $4,1^0/0000$. Показатель заболеваемости у мужчин в развивающихся странах ($4,3^0/0000$) в 2,5 раза ниже, чем у

мужского населения развитых стран ($10,3^0/0000$). Среди женского населения различия в уровнях заболеваемости в развитых ($7,1^0/0000$) и развивающихся ($2,8^0/0000$) странах также находятся примерно на том же уровне, что и у мужчин.

Проведенный нами анализ литературных источников показал небольшое количество публикаций, характеризующих тенденции заболеваемости ЛГМ и НХЛ в Республике Беларусь в послеаварийный период. Знание особенностей заболеваемости этими заболеваниями в Беларуси важно для решения задач по оценке радиационно обусловленных рисков развития этих заболеваний у пострадавшего населения. В связи с этим целью данной работы было провести анализ заболеваемости ЛГМ и НХЛ в Республике Беларусь за период с 1991 г. по 2014 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе были проанализированы данные Белорусского республиканского канцер-регистра за период с 1991 г. по 2014 г. В данной работе устанавливались особенности заболеваемости лимфомой Ходжкина (МКБ10: С81.0 – С81.9) и неходжкинскими лимфомами (МКБ10: С82.0 – С85.9, С96). В работе была использована международная классификация болезней 10 пересмотра. Были рассчитаны грубые интенсивные (CR), повозрастные (AsR) и стандартизованные по возрасту (ASR, World стандарт) показатели заболеваемости (на 100 000 населения). Статистическая обработка материала проводилась в пакете Excel с использованием сравнения 95% доверительных интервалов (95%ДИ), рассчитанных с использованием z-критерия и стандартной ошибки показателя (SE) [1, 2]. Анализ динамик показателей заболеваемости проводился путем сравнения темпов среднегодового прироста (APC) с использованием пакета Joinpoint Regression Program 3.4.3.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В структуре заболеваемости населения Беларуси злокачественными новообразованиями ЛГМ на протяжении 1991-2014 годов составляла порядка 0,7-1,0% как у мужчин, так и у женщин, а НХЛ 1,4% у мужчин и женщин соответственно.

За период с 1991 г. по 2014 г. в Республике Беларусь зарегистрировано 6675 случаев ЛГМ и 12404 случая НХЛ. Соотношение числа заболевших ЛГМ мужчин и женщин за это время составило 0,92/1 и НХЛ 1,02/1 соответственно.

На рисунке 1 приведены повозрастные показатели заболеваемости ЛГМ в Республике Беларусь за период с 1991 г. по 2014 г. Как видно из рисунка, случаи заболеваемости ЛГМ отмечаются уже в детском возрасте как у лиц женского, так и мужского пола. С течением возраста отмечается увеличение заболеваемости с достижением максимума в возрастной группе 20-24 лет у мужчин ($4,4 \pm 0,44^{0/0000}$) и в 25-29 лет у женщин ($6,2 \pm 0,53^{0/0000}$). После 30 лет наблюдается спад заболеваемости с последующим ростом. После 45 лет риск заболеть ЛГМ увеличивается, достигая второго максимума заболеваемости в возрасте 70-74 года у мужчин ($2,9 \pm 0,1^{0/0000}$) и у женщин ($2,8 \pm 0,09^{0/0000}$). После 75 лет заболеваемость ЛГМ начинает снижаться.

Показатели заболеваемости ЛГМ незначительно выше у мужчин, чем у женщин, статистически значимо в возрастных группах 0-9, 15-34, 45-74 и в 80-84 лет ($p < 0,05$).

На рисунке 2 приведены повозрастные показатели заболеваемости НХЛ в Республике Беларусь за период с 1991 г. по 2014 г.

Анализ повозрастных показателей заболеваемости НХЛ показал, что небольшой пик заболеваемости отмечается в возрасте 5-9 лет, после чего риск заболеть НХЛ увеличивается с возрастом, достигая максимума в возрастной группе 75-79 лет у мужчин ($25,1 \pm 2,33^{0/0000}$) и у женщин ($16,7 \pm 1,21^{0/0000}$). После 80 лет заболеваемость НХЛ начинает снижаться.

Показатели заболеваемости НХЛ статистически значимо выше у мужчин, чем у женщин, во всех возрастных группах ($p < 0,05$), за исключением возрастной группы 20-24 года ($p = 0,34$).

За период с 1991 по 2014 годы в Республике Беларусь зарегистрировано 6675 случаев ЛГМ. Соотношение числа заболевших мужчин и женщин за это время составило 0,92/1.

В течение всего периода с 1991 г. по 2014 г. не наблюдалось значительных изменений количества ежегодно выявляемых случаев лимфомы Ходжкина на территории РБ (среднегодовой темп прироста составил $-0,2$ ($-0,6$ – $0,26$) ($p > 0,05$)).

В отличие от ЛГМ, у НХЛ в течение всего периода наблюдался рост числа ежегодно заболевших НХЛ на территории РБ. Так, число ежегодно регистрируемых новых случаев заболевания в 1991 году составило 339 (192 у мужчин и 147 у женщин), а в 2014 – 721 случай (345 у мужчин и 376 у женщин) (среднегодовой темп прироста составил $3,2$ ($2,74$ – $3,6$)% ($p < 0,05$)).

В таблице 1 приведены динамики грубых интенсивных и стандартизованных показателей заболеваемости ЛГМ и НХЛ мужчин и женщин, городских и сельских жителей.

Динамика грубого интенсивного показателя заболеваемости ЛГМ имеет статистически значимый положительный среднегодовой темп прироста у женщин 0,7%, и отрицательный у мужчин $-0,2\%$. Так, грубый интенсивный показатель заболеваемости у женщин незначительно вырос с $2,6 \pm 0,43^{0/0000}$ в 1991 г. до $2,8 \pm 0,46^{0/0000}$ в 2014 г. (APC = $0,7$ ($0,14$ – $1,24$)% ($p < 0,05$)). При этом у городских жителей не наблюдалось значительного изменения заболеваемости ЛГМ (APC = $0,4$ ($-0,31$ – $1,08$)% ($p > 0,05$)), у жителей села отмечался слабый рост заболеваемости с $2,3 \pm 0,69^{0/0000}$ в 1991 до $2,9 \pm 0,98^{0/0000}$ в 2014 г. (APC = $1,4$ ($0,14$ – $2,63$)% ($p < 0,05$)). У мужчин не отмечалось изменений показателя заболеваемости ЛГМ (APC = $-0,2$ ($-0,78$ – $0,35$)% ($p > 0,05$)), заболеваемость колебалась в пределах $2,6 \pm 0,48$ – $3,6 \pm 0,54^{0/0000}$ за весь период наблюдения. Данная тенденция прослеживалась как у городских жителей ($2,5 \pm 0,54^{0/0000}$ – $3,5 \pm 0,65^{0/0000}$ (APC = 0 ($-0,7$ – $0,68$)% ($p > 0,05$)), так и сельских жителей ($2,8 \pm 1,01^{0/0000}$ – $3,7 \pm 0,95^{0/0000}$ (APC = $-0,9$ ($-1,82$ – $0,05$)% ($p > 0,05$)).

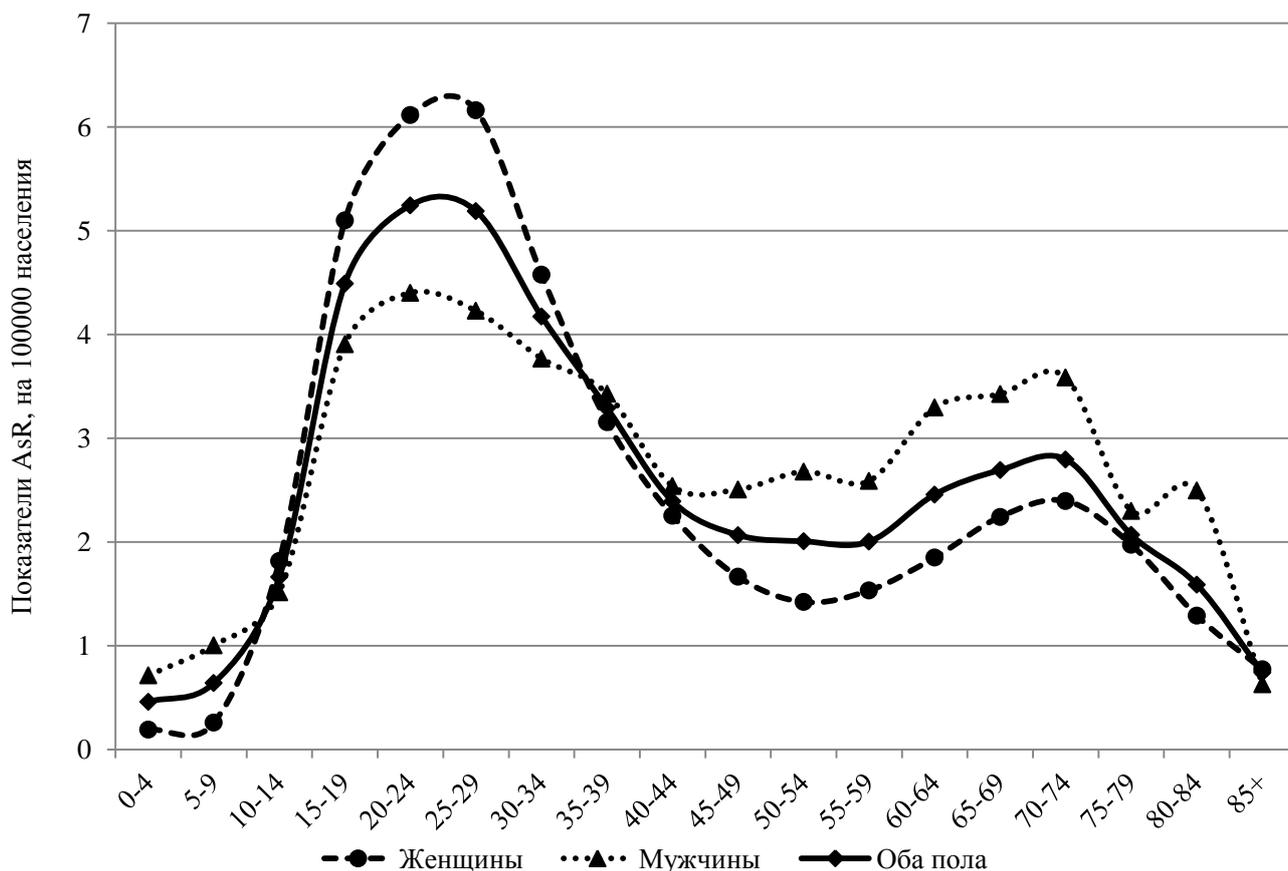


Рис. 1. Повозрастные показатели заболеваемости (AsR 95%ДИ) ЛГМ в Республике Беларусь за период с 1991 г. по 2014 г.

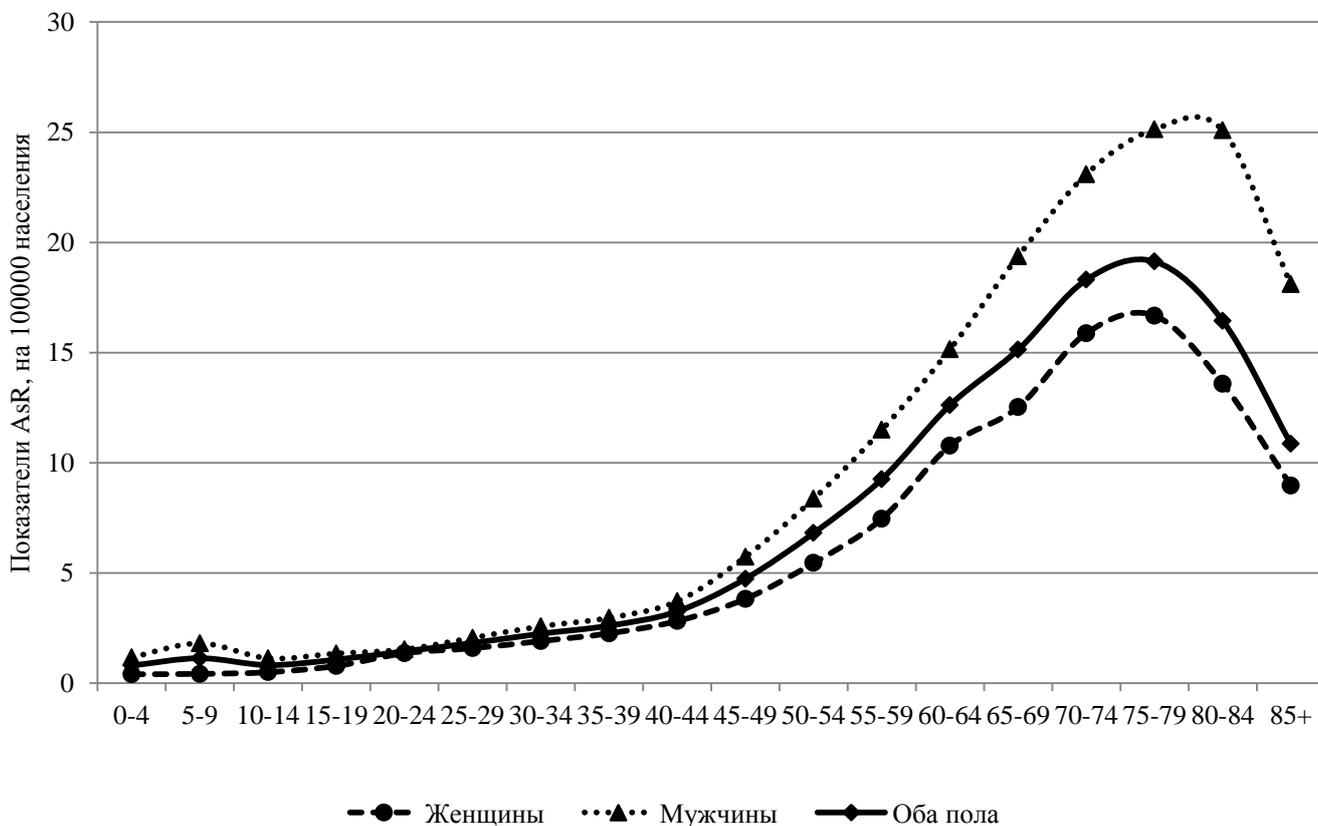


Рис. 2. Повозрастные показатели заболеваемости (AsR 95%ДИ) НХЛ в Республике Беларусь за период с 1991 г. по 2014 г.

Динамики грубых интенсивных и стандартизованных показателей заболеваемости ЛГМ и НХЛ мужчин и женщин, городских и сельских жителей, темпы среднегодового прироста

Локализация (МКБ-10)	Пол/ место жительства	Грубый интенсивный показатель заболеваемости на 100 000 населения $\pm x \times Se$				Стандартизованный показатель заболеваемости на 100 000 населения $\pm x \times Se$			
		годы				годы			
		1991	2001	2014	АРС (95%ДИ)	1991	2001	2014	АРС (95%ДИ)
Лимфома Ходжкина (С81.0-С81.9)	Женщины/ все	2,6 $\pm 0,43$	2,7 $\pm 0,45$	2,8 $\pm 0,46$	0,7 (0,14-1,24)*	2,6 $\pm 0,49$	2,7 $\pm 0,61$	2,9 $\pm 0,96$	0,5 (-0,03-0,97)
	Женщины/ город	2,8 $\pm 0,55$	3,1 $\pm 0,57$	2,8 $\pm 0,52$	0,4 (-0,31-1,08)	2,6 $\pm 0,42$	2,9 $\pm 1,23$	2,7 $\pm 1,35$	0,2 (-0,51-0,81)
	Женщины/ село	2,3 $\pm 0,69$	1,8 $\pm 0,67$	2,9 $\pm 0,98$	1,4 (0,14-2,63)*	2,6 $\pm 0,89$	2 $\pm 0,7$	4,4 $\pm 1,69$	1,7 (0,31-3,12)*
	Мужчины/ все	3,6 $\pm 0,54$	3 $\pm 0,5$	2,6 $\pm 0,48$	-0,2 (-0,78-0,35)	3,5 $\pm 0,42$	2,7 $\pm 3,09$	2,3 $\pm 1,52$	-0,7 (-1,24-0,06)*
	Мужчины/ город	3,5 $\pm 0,65$	3,2 $\pm 0,61$	2,5 $\pm 0,54$	0 (-0,7-0,68)	3,6 $\pm 0,5$	2,9 $\pm 6,01$	2,2 $\pm 1,41$	-0,6 (-1,33-0,12)
	Мужчины/ село	3,7 $\pm 0,95$	2,5 $\pm 0,84$	2,8 $\pm 1,01$	-0,9 (-1,82-0,05)	3,5 $\pm 0,77$	2,3 $\pm 2,62$	3 $\pm 3,37$	-0,9 (-1,92-0,12)
Неходжкинские лимфомы (С82.0-С85.9,С96)	Женщины/ все	2,7 $\pm 0,44$	4,4 $\pm 0,57$	7,4 $\pm 0,75$	4,1 (3,47-4,72)*	2 $\pm 0,25$	2,7 $\pm 0,27$	4,1 $\pm 0,55$	2,8 (2,2-3,44)*
	Женщины/ город	2,6 $\pm 0,52$	4,2 $\pm 0,66$	7,1 $\pm 0,84$	4,1 (3,36-4,86)*	2,3 $\pm 0,31$	2,9 $\pm 0,32$	4,3 $\pm 0,82$	2,3 (1,62-3,06)*
	Женщины/ село	3 $\pm 0,8$	4,8 $\pm 1,09$	8,4 $\pm 1,68$	4,1 (3,1-5,02)*	2,1 $\pm 0,56$	2,3 $\pm 0,52$	3,7 $\pm 0,72$	3 (1,87-4,13)*
	Мужчины/ все	4 $\pm 0,57$	5,2 $\pm 0,65$	7,8 $\pm 0,83$	3,1 (2,61-3,57)*	3,8 $\pm 0,35$	4,5 $\pm 0,42$	6 $\pm 1,76$	2,2 (1,75-2,7)*
	Мужчины/ город	3,9 $\pm 0,68$	5,2 $\pm 0,78$	7,8 $\pm 0,94$	3,1 (2,63-3,61)*	4,4 $\pm 0,45$	5,1 $\pm 0,53$	6,3 $\pm 2,4$	1,7 (1,26-2,22)*
	Мужчины/ село	4,3 $\pm 1,03$	5,1 $\pm 1,19$	8,1 $\pm 1,72$	3 (2,13-3,96)*	3,3 $\pm 0,63$	3,7 $\pm 0,72$	5,5 $\pm 2,48$	2,6 (1,54-3,7)*

Примечание: * – $p < 0,05$.

При этом заболеваемость ЛГМ на протяжении всего периода наблюдения у мужчин незначительно выше, чем у женщин, а у городских жителей была выше, чем у сельских. Статистически значимые различия ($p < 0,05$) грубых интенсивных показателей заболеваемости ЛГМ у мужчин и женщин отмечаются в 1991 и 1999 гг. наблюдения. В то же время статистически значимые различия ($p < 0,05$) грубых интенсивных показателей заболеваемости ЛГМ у мужчин, городских и сельских жителей отмечались в 2007, 2010 и 2012 гг. и у женщин в 1998, 2000-2004, 2007, 2009 и 2012 гг.

Как видно из таблицы динамики стандартизованных показателей заболеваемости, ЛГМ имеют отличия от динамик грубых интенсивных показателей. Статистически значимый спад показателей ASR отмечается для мужчин -0,7 %, при этом для женщин села отмечается статистически значимый рост (АРС=1,7 (0,31-3,12))%. Стандартизованные показатели заболеваемости у мужчин снизились с

3,5 $\pm 0,42$ ⁰/₀₀₀₀ в 1991 г. до 2,3 $\pm 1,52$ ⁰/₀₀₀₀ в 2014 г. (АРС = -0,7 (-1,24-0,06)% ($p < 0,05$)). При этом как у городских жителей не наблюдалось значительного изменения заболеваемости 3,6 $\pm 0,5$ ⁰/₀₀₀₀ – 2,2 $\pm 1,41$ ⁰/₀₀₀₀ (АРС = -0,6 (-1,33-0,12)% ($p > 0,05$)) так и у сельских – 3,5 $\pm 0,77$ ⁰/₀₀₀₀ 3 $\pm 3,37$ ⁰/₀₀₀₀ (АРС = -0,9 (-1,92-0,12)% ($p > 0,05$)). У женщин не отмечалось значительных изменений показателя заболеваемости ЛГМ (АРС = 0,5 (-0,03-0,97)% ($p > 0,05$)), она колебалась в пределах 2,3 $\pm 0,54$ – 3,1 $\pm 0,99$ ⁰/₀₀₀₀. У городских жителей заболеваемость также колебалась в пределах 2,3 $\pm 1,13$ – 3,3 $\pm 1,99$ ⁰/₀₀₀₀ (АРС = 0,2 (-0,51-0,81)% ($p > 0,05$)). Однако у сельских жителей она выросла с 2,6 $\pm 0,89$ ⁰/₀₀₀₀ в 1991 до 4,4 $\pm 1,69$ ⁰/₀₀₀₀ в 2014 г. (АРС = 1,7 (0,31-3,12)% ($p < 0,05$)). Следует отметить, что в отличие от грубых интенсивных показателей заболеваемости, стандартизованные по возрасту показатели незначительно выше у женщин, чем у мужчин. А показатель ASR, как и грубый интенсивный показатель городских, незначи-

тельно выше, чем у сельских жителей, как у мужчин, так и у женщин.

Статистически значимых различий ($p < 0,05$) стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости между мужчинами и женщинами отмечено не было. В то же время статистически значимые различия отмечались между заболеваемостью городских и сельских женщин ($p = 0,018$) только в 2000-2004 гг.

Динамика грубого интенсивного показателя заболеваемости НХЛ имеет положительные статистически значимые среднегодовые темпы прироста порядка 3% у мужчин и 4% у женщин, жителей города и села. Так, показатель заболеваемости у мужчин вырос с $4,0 \pm 0,57^{0/0000}$ в 1991 г. до $7,8 \pm 0,83^{0/0000}$ в 2014 г. (АРС = 3,1 (2,61–3,57)% ($p < 0,05$), (у городских с $3,9 \pm 0,68^{0/0000}$ в 1991 г. до $7,8 \pm 0,94^{0/0000}$ в 2014 г. (АРС = 3,1 (2,63–3,61)% ($p < 0,05$) и сельских с $4,3 \pm 1,03^{0/0000}$ в 1991 г. до $8,1 \pm 1,72^{0/0000}$ в 2014 г. (АРС = 3 (2,13–3,96)% ($p < 0,05$)). При этом у женщин показатель заболеваемости вырос с $2,7 \pm 0,44^{0/0000}$ в 1991 г. до $7,4 \pm 0,75^{0/0000}$ в 2014 г. (АРС = 4,1 (3,47–4,72)% ($p < 0,05$), (у городских с $2,6 \pm 0,52^{0/0000}$ в 1991 г. до $7,1 \pm 0,84^{0/0000}$ в 2014 г. (АРС = 4,1 (3,36–4,86)% ($p < 0,05$) и сельских с $3,0 \pm 0,8^{0/0000}$ в 1991-г. до $8,4 \pm 1,68^{0/0000}$ в 2014 г. (АРС = 4,1 (3,1–5,02)% ($p < 0,05$)). При этом следует отметить, что грубый интенсивный показатель заболеваемости НХЛ на протяжении всего периода наблюдения выше у мужчин, чем у женщин, и оставался на одном уровне как у мужчин города и села, так и у женщин.

Статистически значимые различия ($p < 0,05$) грубых интенсивных показателей заболеваемости лейкозами у мужчин и женщин отмечаются в 1991, 1993, 1995, 1996, 1997, 2002, 2004, 2005, 2006, 2011 гг. В то же время статистически значимые различия ($p < 0,05$) грубых интенсивных показателей заболеваемости лейкозами у мужчин, городских и сельских жителей отмечались в 2003 и 2013 гг. и у женщин в 2013 году.

Как видно из таблицы динамики стандартизованных показателей НХЛ, все они, так же как и грубые интенсивные показатели, имеют статистически значимый рост. Так, стандартизованный показатель заболеваемости у мужчин вырос с $3,8 \pm 0,35^{0/0000}$ в 1991 г. до $6 \pm 1,76^{0/0000}$ в 2014 г. (АРС = 2,2 (1,75–2,7)% ($p < 0,05$), (у городских с $4,4 \pm 0,45^{0/0000}$ в 1991 г. до $6,3 \pm 2,4^{0/0000}$ в 2014 г. (АРС = 1,7 (1,26–2,22)% ($p < 0,05$) и сельских с $3,3 \pm 0,63^{0/0000}$ в 1991 г. до $5,5 \pm 2,48^{0/0000}$ в 2014 г. (АРС = 2,6 (1,54–3,7)% ($p < 0,05$)). При этом у женщин показатель заболеваемости вырос с $2 \pm 0,25^{0/0000}$ в 1991 г. до $4,1 \pm 0,55^{0/0000}$ в 2014 г. (АРС = 2,8 (2,2–3,44)% ($p < 0,05$), (у городских с $2,3 \pm 0,31^{0/0000}$ в 1991 г. до $4,3 \pm 0,82^{0/0000}$ в 2014 г.

(АРС = 2,3 (1,62–3,06)% ($p < 0,05$) и сельских с $2,1 \pm 0,56^{0/0000}$ в 1991 г. до $3,7 \pm 0,72^{0/0000}$ в 2014 г. (АРС = 3 (1,87–4,13)% ($p < 0,05$)). Следует отметить, что в отличие от грубых интенсивных показателей заболеваемости стандартизованные по возрасту показатели выше у городских, чем у сельских жителей, у мужчин и незначительно у женщин. При этом стандартизованный показатель заболеваемости, как и при сравнении грубых показателей, выше у мужчин, чем у женщин.

Статистически значимые различия ($p < 0,05$) стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости между мужчинами и женщинами отмечались во все годы наблюдения, а также между городскими и сельскими жителями, за исключением у женщин только в 2005-2009 гг. ($p = 0,101$) и у мужчин в 2010-2014 гг. ($p = 0,165$).

Таким образом, проведенный анализ заболеваемости за период с 1991 г. по 2014 г. позволяет сделать выводы о росте заболеваемости неходжкинскими лимфомами у населения Республики Беларусь в послеварийный период со статистически значимым среднегодовым темпом прироста порядка 3,4% ($p < 0,05$). Тогда как в количестве ежегодно выявляемых случаев лимфомы Ходжкина на территории Республики Беларусь значительных изменений не наблюдалось (среднегодовой темп прироста составил $-0,2$ ($-0,6-0,26$) ($p > 0,05$)).

Анализ повозрастных показателей заболеваемости показал, что случаи заболеваемости ЛГМ отмечаются уже в детском возрасте как у лиц женского, так и мужского пола. С течением возраста отмечается увеличение заболеваемости с достижением максимума в возрастной группе 20-24 лет у мужчин ($4,4 \pm 0,44^{0/0000}$) и в 25-29 лет у женщин ($6,2 \pm 0,53^{0/0000}$). После 30 лет наблюдается спад заболеваемости с последующим ростом. После 45 лет риск заболеть ЛГМ увеличивается, достигая второго максимума заболеваемости в возрасте 70-74 года у мужчин ($2,9 \pm 0,1^{0/0000}$) и у женщин ($2,8 \pm 0,09^{0/0000}$). После 75 лет заболеваемость лимфомой Ходжкина начинает снижаться.

При анализе повозрастных показателей заболеваемости НХЛ было установлено, что небольшой пик заболеваемости отмечается в возрасте 5-9 лет, после чего риск заболеть НХЛ увеличивается с возрастом, достигая максимума в возрастной группе 75-79 лет у мужчин ($25,1 \pm 2,33^{0/0000}$) и у женщин ($16,7 \pm 1,21^{0/0000}$). После 80 лет заболеваемость НХЛ начинает снижаться.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости ЛГМ на протяжении всего периода наблюдения у мужчин незначительно выше, чем у женщин, а у городских жителей был выше, чем у сельских. Грубый интенсивный показатель заболеваемости НХЛ выше был у мужчин, чем у жен-

щин, и оставался на одном уровне как у мужчин города и села, так и у женщин соответственно.

Анализ стандартизованных по возрасту показателей ЛГМ показал, что заболеваемость незначительно выше у женщин, чем у мужчин, а у городских жителей незначительно выше, чем у сельских как у мужчин, так и у женщин. При этом стандартизованный показатель заболеваемости НХЛ выше у мужчин, чем у женщин. У мужчин и женщин жителей города выше, чем у сельских жителей.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Моисеев П.И., Велякин И.В., Демидчик Ю.Е.* Эпидемиология злокачественных новообразований: принципы и методы // Руководство по онкологии: учебник / под ред. О.Г. Суконко. – Минск, 2015. – С. 51-82.
2. *Breslow N.E., Day N.E.* Statistical methods in cancer research. Volume II--The design and analysis of cohort studies. – Lyon : IARC, 1987. – Vol. 2. – 404 p.
3. Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [Electronic resource] / International Agency for Research of cancer. – France, 2012. – mode of access: <http://globocan.iarc.fr>. – date of access: 12.01.2016.

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КОНСЕРВАТИВНОГО И ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПОВРЕЖДЕНИЯМИ ТАЗА

© Колесник А.И.¹, Докалин А.Ю.², Солодилов И.М.³, Фролов Е.Б.⁴,
Ангалева Е.М.¹, Пирогов М.А.¹, Рахимзянов Р.Ш.¹

¹ Кафедра хирургических болезней факультета постдипломного образования
Курского государственного медицинского университета, Курск;

² Курская областная клиническая больница, Курск; ³ Городская клиническая больница № 4, Курск;

⁴ Областная детская клиническая больница, Белгород

E-mail: ko-lesnik@mail.ru

Представлена структура повреждений таза и вертлужной впадины по данным анализа медицинской документации 112 больных. Почти у трети пострадавших – у 34 чел. (30,4%) были диагностированы повреждения нижних отделов мочевыводящих путей, в том числе мочевого пузыря – 22 (64,7%), уретры – 12 (35,3%). Переломы костей таза составили 54 случая (48,2%). Переломы таза типа А наблюдались у 9 пациентов (16,7%), типа В – у 36 (66,6%) и типа С – у 9 (16,7%). Переломы вертлужной впадины составили 58 случаев (51,8%), в том числе, переломы типа А отмечены у 35 чел. (60,3%), типа В – у 20 (34,5%) и типа С – у 3 чел. (5,2%). В группе больных с переломами таза (n = 54) оперировано 31 чел. (57,4%). С переломами вертлужной впадины оперировано 20 (35,5%) больных. Тактика лечения переломов таза и вертлужной впадины определялась тяжестью состояния пострадавших, типом перелома таза, вертлужной впадины и наличием сопутствующих повреждений.

Ключевые слова: переломы таза и вертлужной впадины, оперативное лечение, металлоостеосинтез, С – рама, стержневой аппарат.

RESTROSPECTIVE ANALYSIS OF THERAPEUTIC AND SURGICAL MANAGEMENT OUTCOMES IN PATIENTS WITH HIP INJURIES

Kolesnik A.I.¹, Dokalin A.Yu.², Solodilov I.M.³, Frolov E.B.⁴, Angaleva E.M.¹, Pirogov M.A.¹, Rahimzhanov R.Sh.¹

¹ Surgical Diseases Department of Postgraduate Education Faculty of Kursk State Medical University, Kursk;

² Kursk Regional Clinical Hospital, Kursk; ³ City Clinical Hospital N 4, Kursk;

⁴ Regional Children's Clinical Hospital, Belgorod

The structure of hip and acetabulum injuries is shown according to medical histories of 112 patients. Almost a third of patients – 34 cases (30.4%) were diagnosed the injuries of lower portions of urinary tracts, in particular – the bladder – 22 cases (64.7%), and the urethra-12 cases (35.3%). Pelvic fractures made up 54 cases (48.2%). The type A pelvic fractures were observed in 9 patients (16.7%), the type B- in 36 patients (66.6%), and the type C – in 9 patients (16.7%). Acetabulum fractures made up 58 cases (51.8%), *inter alia* the type A fractures were diagnosed in 35 patients (60.3%), the type B – in 20 patients (34.5%), and the type C – in 3 patients (5.2%). 31 patients (57.4%) were operated on among the patients with pelvic fractures (n=54), and 20 patients with acetabulum fractures were operated on. The approach of managing hip and acetabulum fractures was due to the severity of patient's condition, the type of pelvic and acetabulum fracture, as well as concomitant injuries.

Keywords: pelvic and acetabulum fractures, surgical treatment, metal osteosynthesis, C-frame, pin apparatus.

Актуальность диагностики и лечения переломов костей таз обусловлена тремя основными факторами – увеличением количества этой травмы, ростом дорожного травматизма с усилением тяжести травмы [1, 4, 8, 12, 18]. Переломы костей таза в структуре травм опорно-двигательного аппарата составляют от 5 до 25% всех переломов, при сочетанных травмах их число варьирует от 30 до 58%, и у 15-30,7% пациентов сопровождаются кровопотерей и травматическим шоком [2, 7, 14, 17, 19]. Среди травм по частоте в значительной степени доминирует автодорожная – 70,4%, кататравма занимает второе место – 21,3% [3, 10, 16, 21].

В структуре политравмы одними из наиболее тяжелых повреждений считаются множественные

и сочетанные повреждения тазового кольца, при которых, по данным различных авторов, летальность доходит до 75,0%, а инвалидность – до 59,0% [6, 15, 20, 22]. Летальность при множественных и сочетанных повреждениях тазового кольца составляет от 10 до 75% [5, 9, 10, 16]. Повреждения тазового кольца составляют 78-80% [6, 15, 21], переломы вертлужной впадины – 18-20% [7, 12, 13, 14, 15]. По данным различных авторов, повреждения таза согласно классификации АО/ASIF типа А встречаются в 50–70%, тип В – в 15–37,5% и тип С – 6,3–47,4% случаев. Переломы дна и крыши вертлужной впадины были у 8,7–23,4% пострадавших [7, 8, 13, 14].

Сопутствующие повреждения наблюдаются у 60% пациентов с нестабильными повреждениями таза и только у 30% – со стабильными [10, 18, 19, 20, 21, 22]. Отмечается высокий (от 30 до 66,7%) процент выхода больных на инвалидность после тяжелой травмы таза [6, 7].

По данным разных источников лечение «стабильных» переломов (тип А), как правило, было консервативным. Больным с переломами костей таза типа В и С проводилось оперативное лечение, которое заключалось в открытой репозиции с последующим металлоостеосинтезом (МОС), или наложении стержневых аппаратов, С-рамы [2, 3, 4, 5, 7, 11]. За последние годы отмечается значительное увеличение частоты переломов костей таза [5, 6, 11].

Цель исследования – изучение структуры переломов таза и анализ результатов консервативного и оперативного лечения больных по данным травматолого-ортопедического отделения БМУ «Курская областная клиническая больница» за 2004-2015 годы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 112 больных, находившихся на стационарном лечении в травматолого-ортопедическом отделении БМУ «Курская областная клиническая больница» за 2004 – 2015 годы.

В возрасте до 45 лет было 73,2% (82) больных, от 45 до 60 лет – 16,1% (18), от 60 до 75 лет – 10,7% (12). Средний возраст пострадавших был 32 ± 6 лет. В структуре больных преобладали мужчины – 75 чел. (67,0%).

Основными механизмами переломов костей таза являлись ДТП (73,2%) и кататравма (24,1%), роды составили 2,7%.

Сроки поступления в стационар от момента травмы распределились следующим образом: в течение первых суток поступили 56 (50,0%) пострадавших, от 2 до 4 сут. – 16 чел. (14,3%), от 5 до 9 сут. – 23 чел. (20,5%) и от 10 до 59 сут. – 17 чел. (15,2%). Структура поступления пострадавших определяется спецификой нашего лечебного учреждения, куда поступают главным образом пострадавшие из центральных районных больниц, где оказывается первичная (противошоковая) квалифицированная медицинская помощь.

Почти у трети пострадавших – у 34 чел. (30,4%) были диагностированы повреждения нижних отделов мочевыводящих путей, в том числе мочевого пузыря – 22 (64,7%), уретры – 12 (35,3%). Для диагностики повреждений этих органов при поступлении выполнялись УЗИ, уретероцистоскопия, ретроградная цистография.

У всех пострадавших имелись другие сопутствующие повреждения: ушибы и вывихи выявлены у 31,3% больных, переломы длинных трубчатых костей – у 30,4% пострадавших, повреждения ЦНС – в 17,0% случаев, повреждения внутренних органов – у 13,4% больных, раны мягких тканей составили 8,9%.

В структуре сопутствующих заболеваний чаще всего отмечена разнообразная патология сердечно-сосудистой системы – 66 чел. (58,9%), у половины пациентов встречались заболевания дыхательной системы – 56 чел. (50,0%), заболевания желудочно-кишечного тракта выявлены почти у трети – 40 чел. (35,7%).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все повреждения таза и вертлужной впадины мы классифицировали по АО/ASIF (классификация по Tile) [8] (табл. 1).

Переломы костей таза составили 54 случая (48,2%). По нашим данным, из общего количества переломов таза тип А (стабильные с минимальным смещением и без нарушения целостности тазового кольца) наблюдался у 9 пациентов (16,7%), тип В (ротационно-нестабильные) – у 36 (66,6%) и тип С (повреждения с ротационной и вертикальной нестабильностью) – у 9 (16,7%).

Переломы вертлужной впадины (ВП) составили 58 случаев (51,8%), в том числе, переломы типа А отмечены у 35 чел. (60,3%), типа В – у 20 (34,5%) и тип С – у 3 чел. (5,2%).

Тактика лечения больных с переломами таза осуществлялась согласно классификации АО/ASIF.

Больным с повреждением мочевого пузыря в экстренном порядке выполнялись ревизия и ушивание пузыря с дренированием забрюшинного пространства. По показаниям таз фиксировали С-рамой или стержневым аппаратом.

При повреждении уретры первичный шов и эпицистостомия выполнены 4 больным. В остальных (8) случаях выполнялись эпицистостомия и катетеризация мочевого пузыря. В группе больных с переломами таза (n=54) оперирован 31 чел. (57,4%).

Больные с переломами таза типа А в 6 случаях (66,7%) лечились консервативно ортопедическим режимом с применением бандажей, 3 больным (33,3%) выполнена открытая репозиция и металлоостеосинтез (МОС) винтами и пластинами (таблица 2). Операции выполнялись в течение первой недели после госпитализации. В группе больных с переломами типа В лечение вначале проводилось скелетным вытяжением в течение 4-6 нед. с последующей фиксацией таза бандажами в 16 случаях (44,5%) (табл. 2, 3).

Таблица 1

Распределение больных с переломами костей таза и ВП в зависимости от типа и кода перелома по АО

Тип перелома по АО	Код перелома	Количество наблюдений	Всего
Тип А	А 1	3	9/16,7%
	А 2	6	
Тип В	В 1	25	36/66,6%
	В 2.1.	7	
	В 2.2.	4	
Тип С	С 1.1.	4	9/16,7%
	С 1.2.	3	
	С 1.3.	2	
Всего		54/48, 2%	54/48, 2%
Переломы вертлужной впадины			
Тип А	А 1.1.	10	35/60,3%
	А 2.2.	1	
	А 3.1	1	
	А 3.2.	1	
Тип В	В 1.2.	1	20/34,58%
	В 1.3.	1	
	В 2.2.	1	
	В 3.3.	1	
Тип С	С 1.2.	1	3/5,2%
	С.2.3.	1	
	С.3.2.	1	
Всего		58/51,8%	58/51,8%
Итого			112/100%

Таблица 2

Структура оперативных вмешательств у больных с переломами костей таза

Тип перелома по АО	Оперативные вмешательства	Количество	
		Больных	Оперировано
Тип А	Открытая репозиция и МОС* винтами и пластинами	9	3
Тип В	Наложение стержневого аппарата или С-рамы	36	7
	Открытая репозиция и МОС винтами и пластинами		11+** 2
Тип С	Наложение стержневого аппарата или С-рамы	9	4
	Открытая репозиция и МОС винтами и пластинами		1+ 3
Всего:		54	31

Примечание: * – металлоостеосинтез; +** – оперативные вмешательства после снятия стержневого аппарата или С-рамы.

В 7 случаях (19,4%) были наложены стержневой аппарат или С-рама. В последующем в двух случаях аппарат был снят и выполнена открытая репозиция и МОС пластинами и винтами. В 13 случаях (36,1%) осуществлена открытая репозиция и МОС пластинами и винтами. Все операции выполнялись в течение 7-14 сут. после госпитализации.

У больных с переломами типа С (клинический пример 1) (рис. 1) скелетное вытяжение было основным методом лечения больных. В 4 случаях (33,3%) наложен стержневой аппарат, при этом в одном случае выполнена последующая открытая репозиция и МОС пластинами и винтами. Открытая репозиция и МОС пластинами и винтами по

первичным показаниям осуществлена в 3 случаях (табл. 2, 3).

Клинический пример № 1. Больная П., 36 лет. Диагноз при поступлении: сочетанная травма. ТОЧМТ. Перелом костей основания черепа, верхней челюсти. Ушиб головного мозга тяжелой степени. Перелом костей таза (тип С1) (рис. 1 А). Закрытый вертикальный перелом крестца справа со смещением, перелом лонных и седалищных костей с обеих сторон со смещением. Закрытый перелом левой бедренной кости на уровне нижней трети со смещением. Закрытый перелом костей правой голени со смещением. Шок 2-3-й степени. В анестезиолого-реанимационном отделении после стабилизации гемодинамики кости таза фиксированы стержневым аппаратом (рис. 1 Б).



А



Б

Рис. 1. Больная П., 36 лет. А – фоторентгенограмма больной П.; Б – фото больной П. с наложенным на таз фиксирующим стержневым аппаратом.



А



Б



В



Г

Рис. 2. Больной Е., 51 год. А – на СКТ срезе отмечается первый вертикальный перелом крыла левой подвздошной кости со смещением отломков. Б – на СКТ срезе отмечается второй вертикальный перелом крыла левой подвздошной кости. В – на СКТ срезе отмечается перелом крыши ВП левой подвздошной кости (продолжение перелома крыла левой подвздошной кости). Г – фоторентгенограмма больного Е. после МОС винтами и реконструктивной пластиной перелома ВП и левой подвздошной кости.



Рис. 3. Больной Л., 21 год. А – на фоторентгенограмме задне-верхний вывих левого бедра с переломом верхнего края левой ВП. Б – 3D реконструкция переломом верхнего края левой ВП. В – МОС винтами и реконструктивной пластиной перелома заднего края ВП.

Таблица 3

Распределение оперативных вмешательств на тазе с учетом хирургического доступа, типа и кода перелома

Тип перелома по АО	Код перелома	Доступы к переломам таза				Всего	
		подвздошно-паховый	парасакральный	Пфанненштиля	другие	доступ.	операц.
Тип А	А 1				1	1	3
	А 2	2				2	
Тип В	В 1		5	10		15	20
	В 2.1.				7	7*	
	В 2.2.		2	2		4	
Тип С	С 1.1.				4	4*	8
	С 1.2.		1	2		3	
	С 1.3.		2	2		4	
Всего		2	10	16	12	40	31
Итого			40			40	31

Примечание: * – наложение стержневого аппарата или С-рамы.

Таблица 4

Распределение больных с переломами ВП в зависимости от хирургического доступа, типа и кода перелома

Тип перелома по АО	Код перелома	Доступы к переломам таза				Всего	
		подвздошно-паховый	подвздошно-паховый + Кохера-Лангенбека	Кохера-Лангенбека	другие	доступ.	операц.
Тип А	А 1.1.			10		10	13
	А 2.2.			1		1	
	А 3.1	1				1	
	А 3.2.				1	1	
Тип В	В 1.2.	1	1			2	4
	В 1.3.			1		1	
	В 2.2.	1				1	
	В 3.3.	1	1			2	
Тип С	С 1.2.			1	1	2	3
	С 2.3.		1			1	
	С 3.2.		1		1	2	
Всего		4	4	13	3	24	20
Итого			24			24	20

Больных с переломами ВП типа А в 38 случаях (65,5%) лечили консервативно скелетным вытяжением, и 20 (35,5%) случаях – оперативно (табл. 4) (клинический пример 2, 3) (рис. 2 А, Б, В, Г; рис. 3 А, Б).

Клинический пример № 2. Больной Е., 51 год. Диагноз при поступлении: Закрытый вертикальный (рис. 2 А, Б) перелом тела левой подвздошной кости по двум линиям с переходом на вертлужную впадину со смещением отломков (перелом ВП, тип А3.2) (рис. 2 А-В). На 6-е сутки больному выполнена открытая репозиция отломков левой подвздошной кости реконструктивной тазовой пластиной (рис. 2 Г).

Клинический пример № 3. Больной Л., 21 год. Диагноз при поступлении: Сочетанная травма. ЗЧМТ. Сотрясение головного мозга. Тупая травма грудной клетки. Закрытый перелом 5-7 ребер справа, 3 ребра слева. Закрытый перелом задне-верхнего края левой ВП с задним подвздошным вывихом левого бедра (тип А1.1) (рис. 3 А, Б). При поступлении вывих вправлен, наложено скелетное вытяжение. На 5-е сутки больному выполнена открытая репозиция задне-верхнего края левой ВП с МОС реконструктивной пластиной (рис. 3 Г).

В группе больных с переломами типа В лечение вначале проводилось скелетным вытяжением в течение 4-6 нед. (в 16 случаях – 80,0%). У 4 больных выполнена открытая репозиция и МОС винтами и пластинами (табл. 4).

У больных с переломами типа С скелетное вытяжение было основным методом лечения у половины больных, при этом в трех случаях выполнена открытая репозиция и МОС пластинами и винтами. Операции выполнялись спустя 2-3 нед. после стабилизации состояния (табл. 3, 4).

Для осуществления открытой репозиции и МОС костей таза были использованы основные три доступа (табл. 4).

Время оперативных вмешательств зависело в первую очередь от типа перелома и составило от 1,5 до 3 часов.

Осложнения диагностировались у 27 больных (24,1%), в том числе, поверхностное нагноение и краевые некрозы отмечены в 21 (77,8%) случае, глубокое нагноение – у 3 чел. (11,1%), нагноение мочевых затеков – в 3 случаях (11,1%). Летальных исходов не было.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Превалирующей (73,2%) причиной переломов таза являются ДТП, эти переломы регистрируются у мужчин в 2 раза чаще, чем у женщин, в 73,2% случаев они отмечаются у пациентов в возрасте до 45 лет.

2. При повреждениях таза переломы вертлужной впадины отмечаются более чем у половины пострадавших (51,8%), при этом преобладают переломы типа А (60,3%).

3. При переломах таза практически у каждого 3-го (30,4%) диагностированы повреждения мочевого пузыря и/или уретры, что диктует необходимость целенаправленной диагностики этих повреждений с экстренным участием уролога.

4. Тактика лечения переломов таза определяется главным образом тяжестью состояния пострадавших, типом перелома таза и наличием сопутствующих повреждений.

5. Больным с переломами костей таза и ВП типа В и С в 80,6% случаях лечение начинали с наложения скелетного вытяжения.

6. При нестабильных переломах костей таза типа В и С (45 случаев) наложение стержневого аппарата или С-рамы выполнено в 11 случаях (24,4%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко А.В., Круглыхин И.В., Плотников И.А., Войтенко А.Н., Жмурков О.А. Особенности лечения повреждений таза при политравме // Политравма. – 2014. – № 3. – С. 46-57.
2. Бондаренко А.В., Круглыхин И.В., Войтенко А.Н. Использование канюлированных винтов в хирургии повреждений таза // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2016. – № 2. – С. 25-34.
3. Долгинова Т.И., Мартель И.И., Шведов В.В., Долганов Д.В. Опорные реакции стоп при ходьбе у пациентов с переломами костей таза в процессе лечения методом чрескостного остеосинтеза // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2010. – № 2. – С. 16-20.
4. Донченко С.В., Дубров В.Э., Голубятников А.В., Черняев А.В., Кузькин И.А., Алексеев Д.В., Лебедев А.Ф. Способы окончательной фиксации тазового кольца, основанные на расчетах конечно-элементной модели // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2014. – № 1. – С. 38-44.
5. Иванов П.А., Заднепровский Н.Н. Эффективность различных компоновок стержневых аппаратов внешней фиксации таза у пациентов с политравмой на реанимационном этапе // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2014. – № 1. – С. 12-18.
6. Лазарев А.Ф., Гудушаури Я.Г., Верзин А.В., Солод Э.И., Какабадзе М.Г., Роскидайло А.С., Стояхин С.С. Оперативное лечение застарелых повреждений тазового кольца и нижних мочевыводящих путей у мужчин // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2014. – № 1. – С. 32-38.
7. Литвина Е.А. Экстренная стабилизация переломов костей таза у больных с политравмой // Вестн.

- травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2014. – № 1. – С. 19-25.
8. Мюллер М. Е., Альговер М., Шнейдер Р., Виллингер Х. Руководство по внутреннему остеосинтезу. – М., 1996. – 756 с.
 9. Пак Л.Ф., Воловик В.Е., Ли О.Н., Гончаров И.А., Ан А.А. Хирургическое лечение осложненных переломов крестца при нестабильных повреждениях таза. Опыт лечения // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2014. – № 3. – С. 72-76.
 10. Рунков А.В., Шлыков И.Л., Близнец Д.Г., Богаткин А.А. Посттравматическая деформация таза, осложненная застарелыми повреждениями прямой кишки и урогенитального тракта: редкий случай 18-летнего наблюдения // Травматология и ортопедия России. – 2015. – № 4 (78). – С. 118-124.
 11. Самохвалов И.М., Борисов М.Б., Денисенко В.В., Гребнев А.Р., Ганин Е.В. Временная неинвазивная стабилизация таза // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2014. – № 1. – С. 6-11.
 12. Силантьева Т.А., Краснов В.В. Влияние локального комплексного введения аутологичной плазмы крови, аскорбиновой кислоты и глюкозы на заживление переломов таза в эксперименте // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2014. – № 1. – С. 45-51.
 13. Солод Э.И., Лазарев А.Ф., Гудушаури Я.Г., Какабадзе М.Г., Сахарных И.Н., Стоюхин С.С. Возможности оперативного лечения переломов вертлужной впадины с использованием малоинвазивных технологий // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2009. – № 2. – С. 3-9.
 14. Солод Э.И., Лазарев А.Ф., Гудушаури Я.Г., Какабадзе М.Г., Сахарных И.Н., Стоюхин С.С. Современные возможности остеосинтеза вертлужной впадины // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2014. – № 2. – С. 25-32.
 15. Ушаков С.А., Лукин С.Ю., Никольский А.В. Лечение вертикально нестабильных повреждений тазового кольца у пострадавших с осложненной травмой таза // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2014. – № 1. – С. 26-31.
 16. Шлыков И.Л., Кузенцова Н.Л. Лечебно-диагностические алгоритмы у больных с нестабильными переломами таза // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – № 6 (1). – С. 159-163.
 17. Шлыков И.Л., Кузенцова Н.Л., Агалаков М.В. Лечение больных с двусторонними переломами таза // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2010. – № 2. – С. 9-15.
 18. Brun J., Guillot S., Bouzat P., Broux C., Thony F., Genty C., Heylbroeck C., Albaladejo P., Arvieux C., Tonetti J., Payen J.F. Detecting active pelvic arterial haemorrhage on admission following serious pelvic fracture in multiple trauma patients // Injury. – 2014. – Vol. 45, N 1. – P. 101-106. – doi: 10.1016/j.injury.2013.06.011.
 19. Figler B., Hoffler E., Reisman W., Carney K., Morot T., Feliciano D., Master V. Multi-disciplinary update on pelvic fracture associated bladder and urethral injuries // Injury. – 2012. – Vol. 43, N 8. – P. 1242-1249. – doi: 10.1016/j.injury.2012.03.031.
 20. Tai D.K., Li W.H., Lee K.Y., Cheng M., Lee K.B., Tang L.F., Lai A.K., Ho H.F., Cheung M.T. Retroperitoneal pelvic packing in the management of Hemodynamically unstable pelvic fractures: a level I trauma center experience // J. Trauma. – 2011. – Vol. 71, N 4. – P. 79-86. – doi: 10.1097/TA.0b013e31820cede0.
 21. Thorson C.M., Ryan M.L., Otero C.A., Vu T., Borja M.J., Jose J., Schulman C.I., Livingstone A.S., Proctor K.G. Operating room or angiography suite for hemodynamically unstable pelvic fractures? // J. Trauma Acute Care Surg. – 2012. – Vol. 72, N 2. – P. 364-370; discussion 371-372. – doi: 10.1097/TA.0b013e318243da10.
 22. White C., Hsu J.R., Holcomb J.B. Haemodynamically unstable pelvic fractures // Injury. – 2009. – Vol. 40, N 40. – P. 1023-1030. – doi: 10.1016/j.injury.2008.11.023.

ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ЗУБОВ МУДРОСТИ И ИХ ЛЕЧЕНИЕ

© *Иорданишвили А.К.¹, Пономарёв А.А.², Коровин Н.В.³, Лысков Н.В.³*¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург; ²Белгородский национальный исследовательский университет, Белгород;³Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-ПетербургE-mail: gimnazzt@gmail.com

В работе, на основании анализа первичной медицинской документации 106 (63 мужчин и 43 женщин) пациентов в возрасте от 18 до 76 лет, изучены методы лечения осложнений, возникающих после удаления зубов мудрости, применяющиеся в стоматологических учреждениях и подразделениях лечебно-профилактических учреждений разной формы собственности. Отмечено, что в ряде случаев врачи допускают тактические ошибки при выборе метода лечения осложнения, в частности, при синдроме «сухой лунки» или перфорации верхнечелюстной пазухи, а в государственных муниципальных и ведомственных лечебно-профилактических учреждениях должным образом не используется имеющийся широкий ассортимент лекарственных средств, выпускаемых промышленностью, для лечения инфекционно-воспалительных осложнений, возникающих после удаления зубов.

Ключевые слова: зубы мудрости, альвеолит, луночковое кровотечение, перфорация верхнечелюстной пазухи, лечебно-профилактические учреждения разной формы собственности.

COMPLICATIONS AFTER WISDOM TEETH EXTRACTION AND THEIR TREATMENT

*Iordanishvili A.K.¹, Ponomarev A.A.², Korovin N.V.³, Lyskov N.V.³*¹I.I. Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg;²Belgorod National Research University, Belgorod; ³S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

On the basis of the analysis of primary medical records of 106 (63 men and 43 women) patients aged from 18 up to 76 years, the methods of managing the complications after wisdom teeth extraction, which are applied in dental facilities of different forms of ownership were studied. It has been noticed that in some cases doctors make tactical mistakes in choosing a method of treating complications, in particular, dry socket syndrome or perforation of a maxillary sinus. In public municipal and organization-owned facilities dentists do not properly use the available wide range of medicines manufactured for managing infectious and inflammatory complications arising after tooth extraction.

Keywords: wisdom teeth, alveolitis, alveolar bleeding, perforation of a maxillary sinus, treatment and prevention facilities of different forms of ownership.

В стоматологические лечебно-профилактические учреждения, особенно в отделения хирургической стоматологии, часто обращаются пациенты с заболеваниями зубов мудрости верхних и нижней челюстей, в том числе патологией их прорезывания – ретенцией и (или) дистопией [1, 2, 6], что требует их удаления. После удаления зубов мудрости чаще, чем при удалении других зубов, встречаются осложнения [11]. Это связано с особенностями анатомического строения их корней, ретенцией и (или) дистопией самого зуба мудрости, что усложняет выполнение хирургического вмешательства по их удалению, делая его более травматичным по отношению к мягкотканым и костным структурам челюстей [6]. Среди осложнений операции удаления зуба мудрости чаще встречаются луночковое кровотечение, альвеолит, реже – перфорация верхнечелюстной пазухи и синдром сухой лунки [7]. Следует отметить, что патология прорезывания зубов мудрости является актуальной для медицинской службы вооруженных сил страны, так как патология зубов мудрости, особенно прорезывания, чаще встре-

чается у лиц молодого возраста, в частности военнослужащих, проходящих военную службу по призыву или контракту [9, 14]. Так, например, в странах Скандинавии перикорониты являются основной причиной обращения молодых военнослужащих за неотложной помощью к врачу-стоматологу [5, 12, 11]. В нашей стране на перикорониты, возникающие при прорезывании зубов мудрости, приходится около 10% посещений военнослужащих по призыву за неотложной помощью к врачу-стоматологу [3]. Известно, что в подавляющем большинстве случаев зубы мудрости, которые привели к возникновению перикоронита, удаляют [13]. В ближайшие сроки после удаления ретинированных и (или) дистопированных нижних зубов мудрости возникают осложнения в виде альвеолита, реже – острого ограниченного остеомиелита нижней челюсти [11, 15], обуславливая нетрудоспособность молодых людей как среди гражданского населения, так и среди военнослужащих [13, 14]. Причем такие осложнения возникают более чем в половине клинических наблюдений, несмотря на использо-

вание современного инструментария для удаления зубов, а также инструментов и анестетиков для местного обезболивания [4, 10, 12]. Поэтому представляет прикладной интерес изучение методов лечения осложнений, возникающих после удаления зубов мудрости.

Цель исследования – изучить методы лечения осложнений, возникающих после удаления зубов мудрости, применяющиеся в стоматологических учреждениях и подразделениях лечебно-профилактических учреждений разной формы собственности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были изучены первичные медицинские документы (ПМД) 106 (63 мужчин и 43 женщины) пациентов в возрасте от 18 до 76 лет, которые проходили лечение в амбулаторных лечебно-профилактических учреждениях разной формы

собственности, а также отделениях челюстно-лицевой хирургии и стоматологии многопрофильных стационаров (рис. 1) по поводу осложнений, возникших после удаления зубов мудрости верхней и нижней челюсти (рис. 2). Распределение пациентов по возрасту и полу представлено на рисунке 3.

В ходе изучения ПМД (амбулаторная карта стоматологического больного, история болезни) анализировали методы и лекарственные формы, использованные врачами разных лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) для лечения луночкового кровотечения, альвеолита, синдрома «сухой лунки», а также перфорации верхнечелюстной пазухи.

Полученный в результате клинического исследования цифровой материал обработан на ПК с использованием специализированного пакета для статистического анализа «Statistica for Windows v. 6.0».

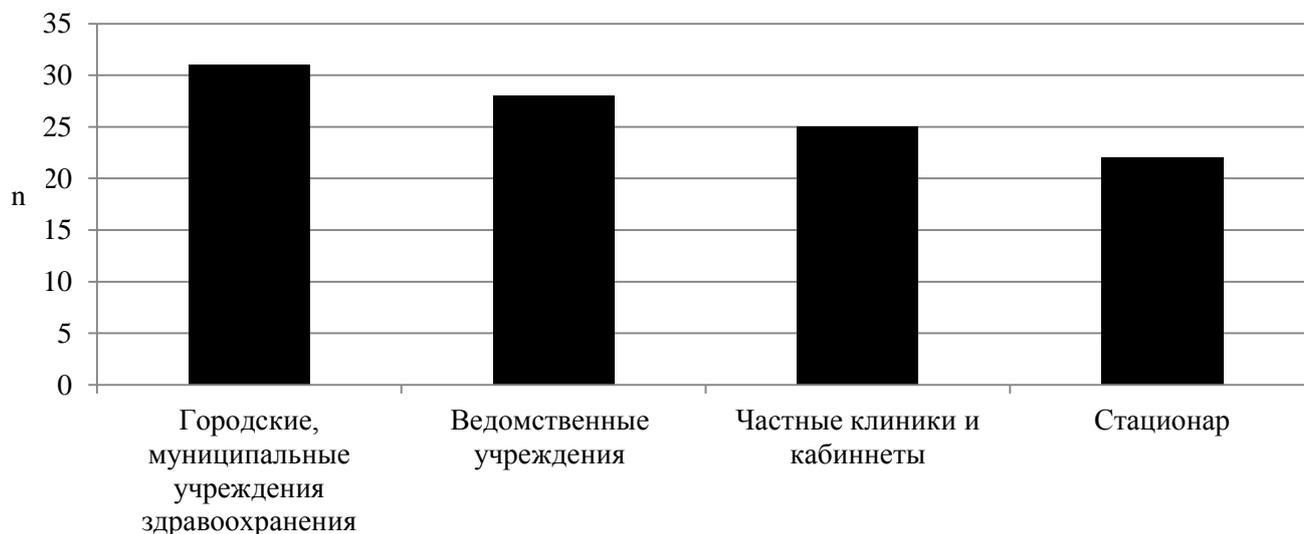


Рис. 1. Распределение пациентов по лечебно-профилактическим учреждениям с учетом формы их собственности (n).

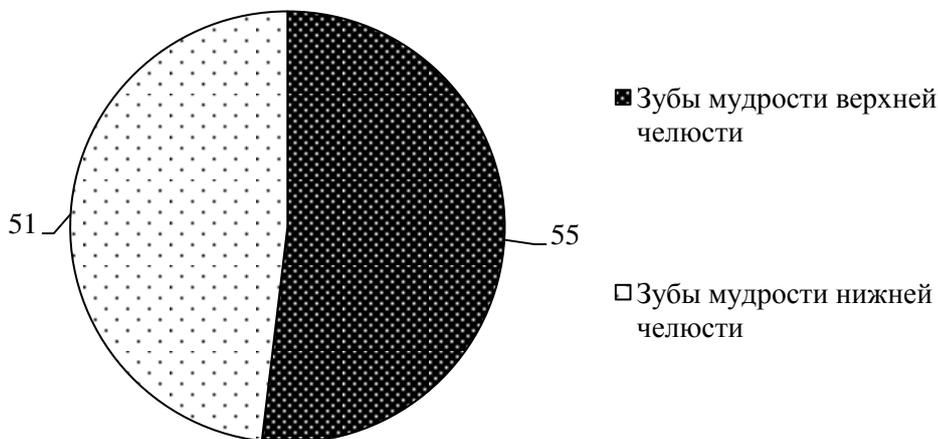


Рис. 2. Осложнения в связи с локализацией «причинного» зуба мудрости (n).

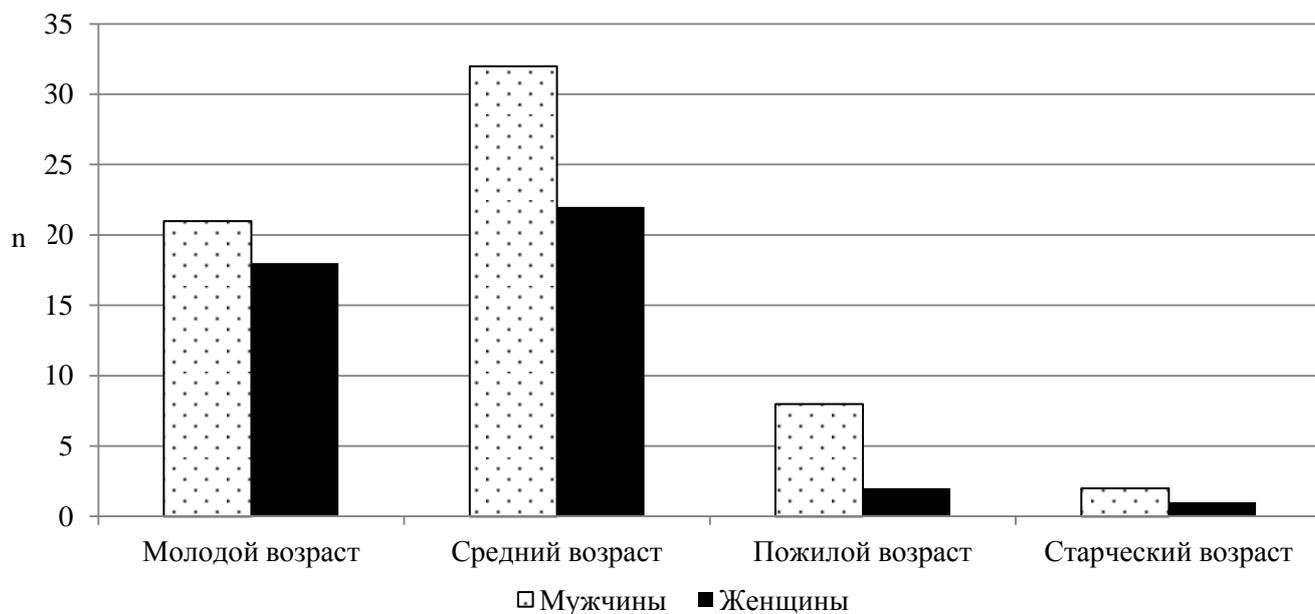


Рис. 3. Распределение пациентов по полу и возрасту (n).

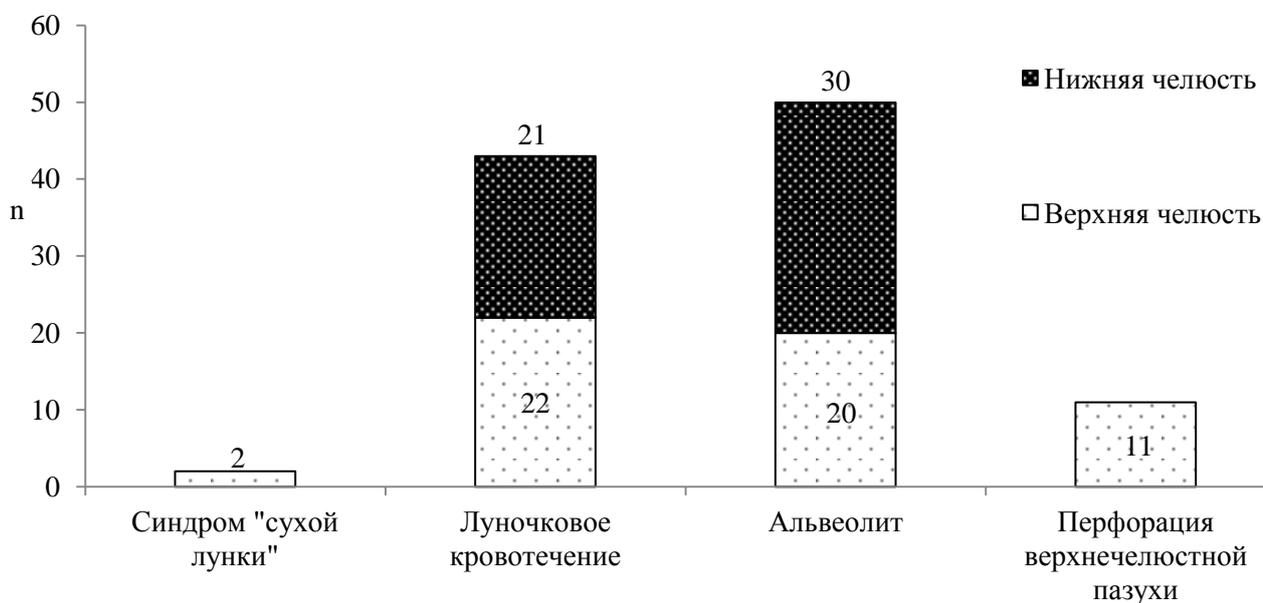


Рис. 4. Структура осложнений после удаления зубов мудрости верхних и нижних челюстей (n).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования и анализа ПМД была установлена структура осложнений после удаления зубов мудрости верхних и нижних челюстей, в связи с которой пациенты различных ЛПУ получали специализированное лечение (рис. 4).

После удаления зубов мудрости верхней челюсти в городских (муниципальных) ЛПУ были выявлены на верхней челюсти: синдром «сухой лунки» у 2 чел., луночковое кровотечение – у 4 чел., альвеолит – у 5 чел., перфорация верхнечелюстной пазухи – 3 чел.; на нижней челюсти – луночковое кровотечение – у 6 чел., альвеолит – у 11 чел. При лечении осложнений на верхней челюсти, в частности синдрома «сухой лунки» вра-

чами в 1 случае была ошибочно использована гемостатическая губка, в другом случае – выполнен кюретаж лунки. При лечении луночкового кровотечения в 1 случае наложены швы на слизистую над лункой удаленного зуба, в 3 случаях кровотечение было остановлено введением в лунку гемостатической губки. При лечении альвеолита в 20% случаев использован препарат «Альвеожил» («Септодонт», Франция), в 80% – выполнен кюретаж лунки. Во всех случаях при возникновении перфорации верхнечелюстной пазухи пациенты были направлены в стационар. Анализ историй болезни этих пациентов показал, что у всех пациентов имеющееся сообщение полости рта с верхнечелюстной пазухой было закрыто путем местнопластических операций в день обращения пациентов в многопрофильный стационар. На ниж-

ней челюсти для лечения луночкового кровотечения у 2 чел. использовалась гемостатическая губка, у 4 чел. – гемостатическая губка одновременно с наложением швов на слизистую оболочку над лункой удаленного зуба. Альвеолиты на нижней челюсти лечили с использованием кюретажа (45,45%, 5 чел.), а также с использованием препарата «Альвеожил» (18,19%, 2 чел.) или паст (36,36%, 4 чел.) с антибиотиками, метилурацилом и другими компонентами, установить которые по ПМД не представилось возможным, приготовленным непосредственно в ЛПУ путем смешивания ингредиентов пасты.

После удаления зубов мудрости верхней челюсти в ведомственных ЛПУ были выявлены на верхней челюсти: луночковое кровотечение – у 6 чел., альвеолит – у 7 чел., перфорация верхнечелюстной пазухи – 2 чел.; на нижней челюсти – луночковое кровотечение – у 6 чел., альвеолит – у 7 чел. При лечении осложнений на верхней челюсти, а именно луночкового кровотечения в 1 случае использовано заполнение лунки гемостатической губкой, в 5 (83,83%) случаях были наложены швы на слизистую над лункой удаленного зуба. При лечении альвеолита в 71,43% случаев выполнен кюретаж, а в 28,57% (2 чел.) в лунку после ее механической и медикаментозной обработки была введена паста с антибиотиками и другими компонентами, установить которые по ПМД также не представилось возможным. При возникновении перфорации верхнечелюстной пазухи при удалении зуба мудрости разобщение ее от полости рта в 1 случае выполнено непосредственно в амбулаторно-поликлинических условиях, а другой пациент был направлен в стационар. Анализ истории болезни этого пациента показал, что у него имеющееся сообщение полости рта с верхнечелюстной пазухой было закрыто путем местнопластической операции в день его обращения в стационар. На нижней челюсти, в ведомственных ЛПУ, для лечения луночкового кровотечения у 2 чел. использовалась гемостатическая губка, у 3 чел. – гемостатическая губка одновременно с наложением швов на слизистую оболочку над лункой удаленного зуба, у 1 чел. выполнено тампонирование лунки. Альвеолиты на нижней челюсти лечили в ведомственных ЛПУ с использованием кюретажа (28,57%, 2 чел.), а также с использованием препарата «Альвеожил» (28,57%, 2 чел.) или паст (48,86%, 3 чел.), приготовленных непосредственно в ЛПУ путем смешивания ингредиентов, установить которые по ПМД не представилось возможным.

После удаления зубов мудрости верхней челюсти в частных стоматологических клиниках и кабинетах были выявлены на верхней челюсти: луночковое кровотечение – у 8 чел., альвеолит – у

5 чел., перфорация верхнечелюстной пазухи – 3 чел.; на нижней челюсти – луночковое кровотечение – у 4 чел., альвеолит – у 5 чел. При лечении луночкового кровотечения на верхней челюсти в 1 случае наложены швы на слизистую над лункой удаленного зуба, в 2 случаях кровотечение было остановлено введением в лунку гемостатической губки, в 5 случаях – сочетанием использования шва и гемостатической губки по общепринятой методике. На нижней челюсти у всех 4 пациентов для остановки луночкового кровотечения также был использован шов и гемостатическая губка. При лечении альвеолита на верхней и нижней челюсти в 100% случаев использован препарат «Альвеожил» («Септодонт», Франция). При возникновении перфорации верхнечелюстной пазухи при удалении зуба мудрости разобщение ее от полости рта в частных ЛПУ во всех случаях выполнено непосредственно в амбулаторно-поликлинических условиях путем использования местной пластики, а именно слизисто-надкостничного лоскута из преддверия рта. У 1 пациентки из 3 чел. на 4 сутки возникло расхождение краев раны, и она была госпитализирована. Анализ истории болезни этой пациентки показал, что у нее имелся хронический верхнечелюстной синусит, что, очевидно, явилось причиной расхождения краев раны. Закрытие ороантрального сообщения у этой пациентки выполнено с применением радикальной максилотомии и лоскута из преддверия рта.

Анализ историй болезни показал, что в стационарных условиях осложнения после удаления зубов мудрости на верхней челюсти возникли у 10 человек (луночковое кровотечение – 4 чел.; альвеолит – 3 чел., перфорация верхнечелюстной пазухи после удаления ретинированного зуба – 3 чел.), а на нижней челюсти у 12 человек (луночковое кровотечение – 5 чел.; альвеолит – 7 чел.). На верхней челюсти для остановки луночкового кровотечения во всех случаях применялось сочетание шва и гемостатической губки по общепринятой методике, при лечении альвеолита – кюретаж лунки, а при устранении ороантрального сообщения – пластика с использованием слизисто-надкостничного лоскута из преддверия рта. На нижней челюсти для остановки луночкового кровотечения у 2 чел. использована методика тампонирования, а у 3 чел. – сочетание шва и гемостатической губки по общепринятой методике. Для лечения альвеолита на нижней челюсти у 3 чел. применялась турунда с вазелиновым маслом и антибиотиками, в 2 случаях – турунда с мазью Вишневского, в 2 случаях – препарат «Альвеожил».

Анализ методов лечения осложнений после удаления зубов мудрости показал, что в ряде слу-

чаев врачи допускают тактические ошибки при выборе метода лечения возникшего осложнения, в частности, при синдроме «сухой лунки» или возникновении перфорации верхнечелюстной пазухи. Подчеркнем, что при возникновении перфорации верхнечелюстной пазухи во время удаления зуба, для профилактики расхождения краев раны и рецидива ороантрального сообщения, пластику по устранению ороантрального сообщения следует выполнять после рентгенологического обследования верхнечелюстной пазухи при отсутствии данных за наличие хронического воспаления верхнечелюстной пазухи, в частности «латентного синусита». Кроме того, следует отметить, что врачи-стоматологи, особенно государственных муниципальных и ведомственных ЛПУ, не используют широкий ассортимент лекарственных средств, выпускаемых отечественной и зарубежной медицинской промышленностью, которые можно использовать для лечения инфекционно-воспалительных осложнений, возникающих после операции удаления зуба, в частности альвеолита.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Андреищев А.Р., Федосенко Т.Д.* Осложнения прорезывания зубов // Заболевания, повреждения и опухоли челюстно-лицевой области / под ред. А.К. Иорданишвили. – СПб.: СпецЛит, 2007. – С. 115-146.
2. *Васильченко Г.А., Иорданишвили А.К.* Анализ теорий затрудненного прорезывания зубов // Экология и развитие общества. – 2015. – № 2 (13). – С. 101-102.
3. *Гайворонский И.В., Иорданишвили А.К., Васильченко Г.А., Гайворонская М.Г., Пономарев А.А.* Ретенция зубов мудрости нижней челюсти. – СПб.: Нордмедиздат, 2011. – 142 с.
4. *Гайворонский И.В., Иорданишвили А.К., Васильченко Г.А.* Элеватор для удаления третьих моляров // Патент РФ на полезную модель № 78669 от 10.12.2008 г. – Опубликовано: 10.12. 2008 г. – Бюл. № 34.
5. *Иорданишвили А.К.* Хирургическое лечение периодонтитов и кист челюстей. – СПб.: Нордмедиздат, 2000. – 217 с.
6. *Иорданишвили А.К.* Клиническая ортопедическая стоматология. – М.: МедПресс, 2008. – 208 с.
7. *Иорданишвили А.К., Васильченко Г.А.* Экспертиза и ориентировочные сроки временной нетрудоспособности при затрудненном протезировании зубов мудрости и осложнениях: учебное пособие. – СПб.: Нордмедиздат, 2011. – 14 с.
8. *Иорданишвили А.К., Слугина А.Г., Балин Д.В.* Репаративный остеогенез: инновационный подход к его оптимизации // Экология и развитие общества. – 2013. – № 4 (9). – С. 74-75.
9. *Иорданишвили А.К., Слугина А.Г., Балин Д.В., Сериков А.А.* Возрастные особенности распространенности хронических периапикальных очагов одонтогенной инфекции у взрослых людей Курский науч.-практич. вестн. «Человек и его здоровье». – 2015. – № 2. – С. 23-28.
10. *Иорданишвили А.К., Пономарев А.А., Гайворонская М.Г., Коровин Н.В.* Частота и структура осложнений после удаления зубов мудрости верхней челюсти // Институт стоматологии – 2015. – № 4(69). – С. 49-51.
11. *Иорданишвили А.К., Васильченко Г.А., Сагалатый А.М., Ильина О.Ю.* Медицинские, социальные и экономические аспекты затрудненного прорезывания зубов «мудрости» // Институт стоматологии. – 2011. – № 1 (50). – С. 28-29.
12. *Иорданишвили А.К.* Геронтостоматология. – СПб.: Изд-во «Человек», 2015. – 240 с.
13. *Иорданишвили А.К.* Возрастные изменения жевательно-речевого аппарата. – СПб.: Изд-во «Человек», 2015. – 140 с.
14. *Музыкин М.И.* Особенности клинического течения одонтогенного периостита челюстей у взрослых людей разного возраста // Успехи геронтологии. – 2013. – Т. 26, № 2. – С. 260-265
15. *Оковитый С.В., Музыкин М.И., Иорданишвили А.К.* Совершенствование комплексного лечения острого одонтогенного периостита у людей старших возрастных групп // Стоматология. – 2012. – Т. 91, № 6. – С. 63-66.
16. *Moore A., Edwards J., Barden J., McQuay H.* Bandler's Little Book of Pain. – Oxford: Oxford University Press, 2003. – 279 p.
17. *Malmstrom K., Sapre A., Couglin H., Agrawal N.G., Mazenko R.S., Fricke J.R. Jr.* Etoricoxib in acute pain associated with dental surgery: a randomized, double-blind, placebo- and comparator-controlled dose-ranging study // Clin. Ther. – 2004. – Vol. 26, N 5. – P. 667-679.

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ДЕЗАДАПТИВНОГО ПРОЦЕССА В ЛИПИД-ТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЕ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

© Кононов С.И.¹, Маль Г.С.¹, Уколова Л.А.²

¹ Кафедра фармакологии Курского государственного медицинского университета, Курск;

² отделение ультразвуковой диагностики

Курской городской клинической больницы скорой медицинской помощи, Курск

E-mail: ck325@yandex.ru

В исследование включено 54 пациента со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса в возрасте 50-70 лет, которым назначался розувастатин в дозе 5 мг/сутки с повышением до 10 мг для достижения целевых уровней липидов согласно национальным рекомендациям. Через 6 и 12 месяцев наблюдения оценивалась толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) общих сонных артерий (ОСА). На фоне достигнутых целевых показателей общего холестерина (ОХС < 4 ммоль/л) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л) отмечалось значимое снижение максимальной ТИМ в группах пациентов, достигших целевых уровней липидов как на 5, так и на 10 мг, в последней группе данный эффект нарастал от 6 к 12 месяцам наблюдения. Регресс средней ТИМ проявился к 6 месяцам наблюдения у пациентов, которые достигли целевых уровней липидов на дозе 5 мг/сутки, и к 12 месяцам в группе пациентов, получавших 10 мг. Выявлена прямая корреляция между уровнем ХС ЛНП и максимальной ТИМ через 6 месяцев от начала исследования, а также между ТИМ левой ОСА на момент включения и уровнем ХС ЛНП через 12 месяцев терапии.

Ключевые слова: розувастатин, ишемическая болезнь сердца, толщина комплекса интима-медиа, холестерин, ИБС, ТИМ, КИМ.

STUDY OF INTERRELATIONS IN THE MALADAPTIVE PROCESS IN LIPID TRANSPORT SYSTEM IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Kononov S.I.¹, Mal G.S.¹, Ukolova L.A.²

¹ Department of Pharmacology of Kursk State Medical University, Kursk;

² Ultrasound Diagnostics Department of Kursk City Clinical Emergency Hospital, Kursk

We enrolled 54 stable angina patients (class II-III on CCS Angina Grading Scale), aged from 50 to 70 years, and prescribed rosuvastatin 5 mg daily, with the possible increase in the dose to 10 mg to attain the target lipid levels according to Russian National Recommendations. After 6 and 12 months of observation the carotid intima-media thickness (CIMT) was evaluated. Against the background of the achieved total cholesterol (TC) target levels (< 4 mmol/l) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) target levels (< 1.8 mmol/l) we noted a significant reduction in the maximum CIMT in the groups of patients who achieved target lipid values both at 5 and 10 mg dose, in the latter group this effect was increasing from 6 till 12 months of observation. The decrease in the mean CIMT became evident after 6 months of observation in patients who achieved target lipid levels at 5 mg dose, and after 12 months in patients at 10 mg dose. We found the direct correlation between LDL-C levels and maximum CIMT after 6 months of follow-up, and also between baseline left CIMT and LDL-C levels after 12 months of treatment.

Keywords: rosuvastatin, carotid intima-media thickness, CIMT, coronary artery disease, ischemic heart disease, cholesterol, CAD.

Ведущим патогенетическим фактором ишемической болезни сердца (ИБС) является атеросклеротическое поражение коронарных артерий. Распространенность атеросклеротического процесса, а также его выраженность в каждой конкретной локализации артериального русла варьируют у различных пациентов. Однако выявляемые с помощью ультразвукового исследования атеросклеротические изменения сонных артерий могут косвенно свидетельствовать об атеросклерозе коронарных сосудов как у лиц, не страдающих ИБС и, более того, имеющих низкий риск по Фремингемской шкале оценки риска сердечно-сосудистых событий (FRS) [7], так и у пациентов, страдающих ИБС [2], которые характеризуются

значительно большими значениями толщины комплекса интима-медиа сонных артерий [10]. Ультразвуковое исследование (УЗИ) экстракраниального отдела сонных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) – неинвазивная методика, с помощью которой оцениваются свойства сосудистой стенки, изменение ее структуры в виде утолщения и уплотнения [1].

Возможность замедлить течение атеросклеротического процесса, а в ряде случаев и уменьшить его выраженность предоставляется ингибиторами синтеза холестерина – статинами, среди которых лидирующие позиции по силе гиполипидемического эффекта занимает розувастатин [8]. Эффективность розувастатина в плане регресса атеро-

склеротических бляшек продемонстрирована в исследовании ASTEROID, где применяемый в дозе 40 мг в сутки розувастатин у пациентов с ИБС в течение 24 месяцев обеспечил уменьшение общего объема атеросклеротической бляшки на 6,8% по данным внутрисосудистого УЗИ коронарных артерий [5]. Замедление прогрессирования атеросклероза сонных артерий по данным толщины комплекса интима-медиа под действием 40 мг/сутки розувастатина в течение 24 месяцев у лиц, не страдающих ИБС, но имеющих увеличение ТИМ более 1,2 мм и уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) 3,1-4,9 ммоль/л, продемонстрировано в исследовании METEOR. В группе розувастатина максимальная ТИМ сонных артерий регрессировала, а в группе плацебо, напротив, увеличивалась [6].

Учитывая значение показателя ТИМ как «зеркала» коронарного атеросклероза, невозможность частого, повсеместного и многократного применения инвазивных методик оценки атеросклероза коронарных артерий, в данной работе исследована динамика лабораторных показателей липидного обмена и динамика ТИМ сонных артерий по УЗ-данным у пациентов с ИБС, получающих липид-снижающую терапию.

Целью настоящего исследования явился анализ состояния липид-транспортной системы, а также оценка толщины комплекса интима-медиа экстракраниального отдела сонных артерий, с изучением динамики данных показателей и взаимосвязи между ними у пациентов с ИБС при использовании розувастатина в различных дозовых режимах.

Задачи исследования: оценить показатели липидного спектра и ТИМ сонных артерий у исследуемых групп пациентов до и после лечения, оценить динамику вышеописанных показателей, определить наличие корреляционной взаимосвязи между ними, определить особенности динамики ТИМ в группах различных дозовых режимов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 54 пациента с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения II-III функционального класса (ФК), средний возраст пациентов – $61,4 \pm 8,5$ года. Распределение пациентов по полу – в соотношении 30% женщин и 70% мужчин.

Пациенты получали ингибитор синтеза холестерина – статины IV поколения розувастатин с целью достижения целевых показателей липидного спектра для пациентов очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений в соответствии с национальными рекомендациями по диагностике

и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (ОХС < 4,0 ммоль/л, ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л) [3]. До включения в исследование пациенты преимущественно принимали статины предыдущих поколений, нерегулярно и не достигая целевых уровней липидов, около 10% лиц до включения в исследование не принимали статины в связи с низкой приверженностью к лечению.

Использованные в исследовании методы: аналитический (предусматривал проведение анализа историй болезни с целью проведения скрининга пациентов согласно критериям включения / исключения), биохимический (включал оценку показателей липид-транспортной системы: ОХС, ХС ЛНП, по показаниям – при подозрении на гепато- / миотоксичность – уровни аспартат-, аланинаминотрансферазы и креатинфосфокиназы соответственно, использован биохимический анализатор HumaStar 600 (Human GmbH, Германия)), общеклинический (жалобы, общий осмотр, объективный статус, измерение артериального давления, регистрация электрокардиограммы), статистический (обработка данных с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0, StatSoft Inc. и Microsoft Excel 2010, Microsoft Corporation) с расчетом средних значений и средней ошибки средней величины ($M \pm m$). Достоверность изменения показателей липидного обмена и ТИМ оценивалась согласно критерию Вилкоксона для парных сравнений, для определения корреляционной связи использовался метод ранговой корреляции по Спирмену. Все результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

Дуплексное УЗИ сонных артерий в В-режиме проводилось линейным датчиком ультравысокого разрешения с помощью ультразвуковой системы MyLab™40 («Esaote», Голландия). ТИМ измерялась в автоматическом режиме с обеих сторон в продольном сечении в дистальной трети общей сонной артерии (ОСА) на расстоянии 1-1,5 см проксимальнее бифуркации по задней стенке. ТИМ задней стенки измерялась как расстояние между просветом сосуда и адвентицией. Для обеих сонных артерий ТИМ правая и ТИМ левая рассчитывались при трех последовательных измерениях передним доступом и трех измерениях латеральным доступом, как максимальное значение из средних значений, полученных в трех точках на участке в 1 см. ТИМ средняя рассчитывалась как полусумма ТИМ правой и ТИМ левой. ТИМ максимальная – наибольшее значение ТИМ из всех, полученных ручным методом передним и латеральным доступами с обеих сторон [1, 4].

Критерии включения пациентов в исследование: возраст 50-70 лет, подтвержденный диагноз ИБС: стабильная стенокардия напряжения II – III

ФК (пациенты очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений с уровнем ОХС > 4,0 ммоль/л, ХС ЛНП > 1,8 ммоль/л), отсутствие противопоказаний к терапии статинами. Критерии исключения: стабильная стенокардия напряжения IV ФК, прогрессирующая стенокардия, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, индивидуальная непереносимость исследуемого препарата, гипо- и гипертиреоз, повышенная активность ферментов аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы более трех верхних границ нормы, миоопатия, декомпенсированный сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность III стадии по классификации Василенко-Стражеско.

Дизайн исследования. Исследование проводилось простым проспективным методом. Все включенные в исследование лица получали розувастатин в начальной дозе 5 мг с целью достижения целевых показателей липидного спектра для пациентов очень высокого риска (ОХС < 4,0 ммоль/л, ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л), с последующим контролем показателей липидограммы через 4 недели и повышением дозы до 10 мг для пациентов, не достигших целевых значений. Мониторинг показателей липидограммы до достижения пациентами целевых уровней липидов делалось каждые 4 недели. После достижения целевых показателей пациенты оставались на дозе, позволившей их достигнуть. Таким образом, сформировались группы различной величины доз розувастатина – 5 мг (достигшие целевых показателей на данной дозе и продолжившие ее прием в течение 1 года) и 10 мг (достигшие целевых показателей через 8 недель от старта исследования). При каждом визите пациента осуществлялся кон-

троль субъективного, объективного статуса, контроль общеклинических параметров, а также состояние липид-транспортной системы. Липидный спектр и результаты УЗИ ОСА анализировались в 3-х точках исследования: на момент включения в исследование (I точка), через 6 месяцев (IV точка) и через 12 месяцев (V точка). Только лишь липидный спектр оценивался через 4 (II точка) и через 8 недель (III точка) от начала исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Через 4 недели после включения в исследование 44% пациентов достигли целевых показателей липидного обмена и продолжили лечение данной дозой до завершения наблюдения (группа пациентов, получающих 5 мг розувастатина). В качестве второй группы (группа пациентов, получающих 10 мг) оценивались пациенты, которые не достигли целевых показателей липидного обмена через 4 недели. Доза розувастатина была повышена до 10 мг. Через 8 недель от начала исследования 52% от общего количества включенных пациентов достигли целевых уровней, 4% не достигли их в связи с низкой приверженностью к лечению.

Проводилась оценка стартовых показателей липид-транспортной системы, а также ТИМ ОСА максимальной и средней на момент включения в исследование в двух группах различных дозовых режимов (табл. 1).

После оценки стартовых показателей рассмотрена динамика параметров липидного спектра в условиях терапии розувастатином в группах на I-IV точках, т.е. за 6 месяцев наблюдения (табл. 2).

Таблица 1

Стартовые показатели липид-транспортной системы и ТИМ ОСА в группах пациентов различной величины доз розувастатина

Показатель (M±m)	Группа 5 мг	Группа 10 мг
ОХС, ммоль/л	4,69±0,26	4,60±0,23
ХС ЛНП, ммоль/л	2,77±0,21	2,71±0,16
ТИМ средняя, см	0,067±0,004	0,070±0,004
ТИМ макс., см	0,072±0,005	0,076±0,006

Таблица 2

Динамика показателей липидного спектра на I-IV точках наблюдения в группах пациентов различной величины доз розувастатина

Группа	ОХС I, ммоль/л	ОХС IV, ммоль/л	Δ ОХС I-IV, %	Δ ОХС I-IV, ммоль/л	p
5 мг	4,69±0,26	3,32±0,14	30%	1,37±0,26	0,0015
10 мг	4,60±0,23	3,18±0,12	34%	1,42±0,23	0,0004
	ХС ЛНП I, ммоль/л	ХС ЛНП IV, ммоль/л	Δ ХС ЛНП I-IV, %	Δ ХС ЛНП I-IV, ммоль/л	
5 мг	2,77±0,21	1,54±0,08	44%	1,23±0,25	0,0015
10 мг	2,71±0,16	1,65±0,05	39%	1,06±0,17	0,0004

Таблица 3

Динамика ТИМ ОСА на I-IV точках наблюдения
в группах пациентов различной величины доз розувастатина

Группа	ТИМ макс. I, см	ТИМ макс. IV, см	ΔТИМ I-IV, см	p
5 мг	0,072±0,005	0,056±0,005	0,016±0,006	0,021
10 мг	0,076±0,006	0,065±0,004	0,011±0,005	0,021
	ТИМ сред. I, см	ТИМ сред. IV, см		
5 мг	0,067±0,004	0,057±0,005	0,010±0,005	0,036
10 мг	0,070±0,004	0,066±0,004	0,004±0,004	0,379

Таблица 4

Динамика показателей липид-транспортной системы на I-V точках наблюдения
в группах пациентов различной величины доз розувастатина

Группа	ОХС I, ммоль/л	ОХС V, ммоль/л	Δ ОХС I-V, %	Δ ОХС I-V, ммоль/л	p
5 мг	4,69±0,26	3,24±0,16	31%	1,45±0,27	0,0015
10 мг	4,6±0,23	3,38±0,09	27%	1,22±0,20	0,0004
	ХС ЛНП I, ммоль/л	ХС ЛНП V, ммоль/л	Δ ХС ЛНП I-V, %	Δ ХС ЛНП I-V, ммоль/л	
5 мг	2,77±0,21	1,59±0,07	43%	1,18±0,22	0,0015
10 мг	2,71±0,16	1,62±0,05	40%	1,09±0,16	0,0004

Таблица 5

Динамика ТИМ ОСА на I-V точках наблюдения
в группах пациентов различной величины доз розувастатина

Группа	ТИМ макс. I, см	ТИМ макс. V, см	ΔТИМ I-V, см	p
5 мг	0,072±0,005	0,059±0,003	0,013±0,005	0,008
10 мг	0,076±0,006	0,054±0,003	0,022±0,007	0,008
	ТИМ сред. I, см	ТИМ сред. V, см		
5 мг	0,067±0,004	0,060±0,003	0,007±0,004	0,050
10 мг	0,070±0,004	0,056±0,003	0,014±0,005	0,018

В связи с характером распределения, отличным от нормального, достоверность изменений липидограммы и ТИМ ОСА оценивалась по критерию Вилкоксона для парных сравнений, различие показателей в парном тесте считалось значимым при $p < 0,05$.

В обеих группах достоверно реализовался требуемый гиполипидемический эффект, т.е. средние показатели ОХС и ХС ЛНП находятся ниже целевых уровней, определенных национальными рекомендациями.

Динамика изменения ТИМ за 6 месяцев наблюдения представлена в таблице 3.

Таким образом, при анализе динамики изменения ТИМ ОСА как среднего, так и максимального, в обеих группах не наблюдается увеличения этого показателя (т.е. косвенного свидетельства прогрессирования атеросклеротического процесса), максимальная ТИМ достоверно уменьшилась в обеих группах, средняя ТИМ достоверно уменьшилась только в группе пациентов, получающих 5 мг (т.е. у тех пациентов, которые сразу продемонстрировали чувствительность к минимальной дозе розувастатина), разница показателя в группе пациентов, получающих 10 мг (т.е. в группе не

достигших целевых показателей на минимальной дозе розувастатина – 5 мг) не достигла порога статистической значимости ($p=0,379$). Просматривается тенденция большего регресса именно максимальной ТИМ в обеих группах.

После оценки динамики показателей липид-транспортной системы за 6 месяцев наблюдения оценивалась динамика за 12 месяцев наблюдения. В таблице 4 приведены показатели липидного обмена и их изменение от I к V точке.

Средние уровни ОХС и ХС ЛНП за 12 месяцев наблюдения сохранились на уровнях ниже целевых. В дальнейшем интерес представляет характер изменения ТИМ ОСА.

Динамика изменения ТИМ за 12 месяцев представлена в таблице 5.

При оценке динамики ТИМ ОСА обращает на себя внимание отсутствие увеличения этого показателя во всех группах, что было получено уже через 6 месяцев наблюдения, и через 12 месяцев этот эффект сохранился. Более того, за 12 месяцев наблюдения (на V точке) эффект регресса максимальной толщины комплекса интима-медиа в группе пациентов, получающих 10 мг, был более выражен ($p=0,017$), чем за первые 0,5 года (на

IV точке). В группе пациентов, получающих 5 мг, эффект регресса максимальной ТИМ также достоверно сохранялся, однако не нарастал ($p=0,441$) от полугода (IV точка) к 1 году (V точка) наблюдения.

Что касается регресса средней ТИМ от I до V точек наблюдения, то в группе пациентов, получающих 5 мг, достоверность данных изменений находится на уровне порога значимости ($p=0,05$). В группе пациентов, получающих 10 мг, регресс как максимальной, так и средней ТИМ достоверен, при этом средняя ТИМ за время от 6 до 12 месяцев (IV-V точки) регрессировала в большей степени ($p=0,016$), чем от 0 до 6 месяцев (I-IV точки).

После получения данных о гипополипидемическом эффекте и регрессе ТИМ ОСА возникла необходимость в установлении взаимосвязи между данными параметрами. С этой целью использовался метод ранговой корреляции Спирмена. При интерпретации данных была условно принята следующая классификация силы корреляции в зависимости от значения коэффициента корреляции: до 0,2 – очень слабая корреляция; до 0,5 – слабая корреляция; до 0,7 – средняя корреляция; до 0,9 – высокая корреляция; свыше 0,9 – очень высокая корреляция. Корреляции считались значимыми при $p < 0,05$. В корреляционный анализ включались показатели липид-транспортной системы (ОХС и ХС ЛНП) и ультразвуковые данные (ТИМ правая, левая, максимальная, средняя) на момент включения, через 6 и 12 месяцев от начала исследования. Обнаружена слабая прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем ХС ЛНП и ТИМ максимальной через 6 месяцев от начала наблюдения ($r_s = 0,39$, $p = 0,044$), а также прямая корреляционная взаимосвязь средней силы между ТИМ левой на момент включения в исследование и уровнем ХС ЛНП через 12 месяцев терапии розувастатином ($r_s = 0,53$, $p = 0,005$). Таким образом, выраженное в большей степени утолщение ТИМ левой ОСА на момент включения связано с более высокими уровнями ХС ЛНП (следовательно, менее выраженным гипополипидемическим действием розувастатина) через 12 месяцев терапии.

Целевые уровни ОХС и ХС ЛНП у пациентов в настоящем исследовании как к 6, так и к 12 месяцам наблюдения находились не выше значений, рекомендованных для достижения лицами очень высокого риска нежелательных сердечно-сосудистых событий [3]. Регресс атеросклеротического процесса, а также толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии по данным ультразвукового исследования в В-режиме – свидетельства выраженности этого процесса в коронарных артериях, продемонстрирован при лечении

пациентов розувастатином в ряде исследований, в том числе группе исследований GALAXY [5, 6, 11].

Результаты исследования METEOR, посвященного влиянию розувастатина на регресс толщины комплекса интима-медиа, проведенного среди пациентов с субклиническим атеросклерозом, говорят об отсутствии прогрессирования атеросклероза у пациентов, получавших розувастатин по сравнению с группой плацебо в течение 2-х лет [6]. Однако в настоящем исследовании использовалась меньшая доза розувастатина (5 и 10 мг против 40 мг в METEOR). Данные об отсутствии прогрессирования атеросклеротических бляшек в сонных артериях, в том числе и на низкой дозе розувастатина (5 мг, как в настоящем исследовании) представлены в исследовании ORION [11], где для верификации регресса атеросклеротического процесса использовалась магнитно-резонансная томография, в отличие от оценки ТИМ в настоящем исследовании. Однако подтверждается общая концепция остановки прогрессирования атеросклеротического процесса в области сонных артерий не только на высокой, но и на минимальной дозе розувастатина.

Определенное ограничение в возможности сравнения настоящего исследования с вышеописанными – критерии включения: в настоящем исследовании это пациенты с верифицированной ИБС, в вышеописанных – без ИБС, однако пациентов, включенных в упомянутые исследования, объединяет наличие гиперхолестеринемии в сочетании с утолщением ТИМ в METEOR или с наличием бляшек в сонных артериях на основании УЗ-исследования в ORION. Следует подчеркнуть тот факт, что у пациентов с верифицированной ИБС утолщение ТИМ ОСА более выражено по сравнению с пациентами без ИБС, что показано в исследовании Li X. и соавт. [10], однако авторы не устанавливают взаимосвязей между ТИМ и другими факторами, такими, например, как уровни липидов плазмы. Исследование ASTEROID [5] проводилось у пациентов с ИБС, в нем оценивался регресс коронарного атеросклероза на основании коронароангиографии при использовании 40 мг розувастатина в сутки при наблюдении в течение 24 месяцев. В результате отмечался регресс коронарного атеросклероза вместе со снижением ХС ЛНП и ОХС. Авторы не ограничились этими данными и исследовали корреляцию между уровнями липидов и изменениями параметров коронароангиографии в плане регресса атеросклеротических изменений, и отметили, что верхний квартиль липидных ответов на терапию (в виде снижения ХС ЛНП) ассоциировался с более выраженным снижением диаметра стеноза коронарных артерий [5].

В настоящем исследовании отмечается прямая корреляция между поражением сонных артерий (ТИМ) и уровнями ХС ЛНП через 6 месяцев терапии, а также между ТИМ левой ОСА на момент включения в исследование и уровнями ХС ЛНП через 12 месяцев лечения. Таким образом, более выраженный патологический процесс в артериальной стенке ассоциируется с более высокими уровнями ЛНП при терапии розувастатином.

Связь между фракциями липидов и ТИМ сонных артерий также устанавливалась в недавнем исследовании Kim D.S. и соавт. [9], которое утверждает отрицательную корреляцию между уровнями малых и средних частиц холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и ТИМ сонных артерий.

В настоящем исследовании обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов, наиболее чувствительных к розувастатину (достигших целевых уровней липид-транспортной системы сразу же после 4 недель приема минимальной дозы 5 мг) отметился регресс средней ТИМ уже к 6 месяцам наблюдения. В группе пациентов, не достигших целевых уровней за 4 недели от момента включения, потребовавших повышения дозы препарата до 10 мг, и достигших требуемых уровней липидов еще через 4 недели наблюдения, средняя ТИМ не уменьшилась к 6 месяцам исследования, но и не увеличилась. Однако к 12 месяцам уменьшение средней ТИМ в данной группе стало статистически значимым. Определенное преимущество дозы розувастатина в 10 мг подтверждает нарастание регресса максимальной ТИМ с течением времени в этой группе, в отличие от пациентов, получавших 5 мг, которые продемонстрировали регресс максимальной ТИМ через 6 месяцев, сохранение этого показателя и к 12 месяцам наблюдения, но отсутствие усиления эффекта с течением времени.

Таким образом, при применении розувастатина вне зависимости от дозы (5 или 10 мг) у пациентов с ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III ФК толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий не увеличивается в течение как 6 месяцев, так и 12 месяцев наблюдения.

Уменьшение максимальной ТИМ (максимального значения ТИМ из всех измерений с обеих сторон) является достоверным как для пациентов, достигших целевых уровней липидов на 5 мг, так и на 10 мг розувастатина в течение как 6, так и 12 месяцев от начала исследования, и выражено в большей степени, чем регресс средней ТИМ (среднего значения ТИМ из всех измерений с обеих сторон) во всех группах пациентов. В группе пациентов, достигших целевых уровней липидов на 10 мг препарата, регресс максимальной ТИМ увеличивается с течением времени наблюдения.

Регресс средней ТИМ в группе пациентов, сразу же ответивших достижением целевых уровней липидов на минимальной дозе розувастатина в 5 мг, отмечается через 6 месяцев от включения в исследование, однако впоследствии не усиливается к 12 месяцам наблюдения.

У пациентов, не ответивших достижением целевых уровней липидов на 5 мг розувастатина и потребовавших повышения дозы до 10 мг, регресс средней ТИМ не определяется через 6 месяцев, однако реализуется через 12 месяцев от начала наблюдения.

В исследовании обнаружена слабая прямая корреляция между ТИМ максимальной и уровнем ХС ЛНП по прошествии 6 месяцев терапии розувастатином, и прямая корреляция средней силы между ТИМ левой ОСА на момент включения в исследование и уровнем ХС ЛНП через 12 месяцев наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балахонова Т.В., Трипотень М.И., Погорелова О.А. Ультразвуковые методы оценки толщины комплекса интима-медиа артериальной стенки // *SonoAce-Ultrasound*. – 2010. – № 21. – С. 57-63.
2. Жилыева Ю.А., Михин В.П., Харченко А.В. Изменение функционального состояния эндотелия сосудов у больных ишемической болезнью сердца на фоне терапии дженерическими статинами // *Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье»*. – 2012. – № 3. – С. 65-71.
3. *Российское кардиологическое общество*. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр // *Российский кардиологический журнал*. – 2012. – Т. 4, № 96. – Прил. 1.
4. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний / под ред. В.П. Куликова. – М.: ООО Фирма «Стром», 2007. – 512 с.: ил.
5. Ballantyne C.M., Raichlen J.S., Cain V.A., Nicholls S.J., Nissen S.E., Erbel R., Tardif J.-C., Brener S.J.; *ASTEROID Investigators*. Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117. – P. 2458-2466. – doi: 10.1161/circulationaha.108.773747.
6. Crouse J.R. 3rd, Raichlen J.S., Riley W.A., Evans G.W., Palmer M.K., O'Leary D.H., Grobbee D.E., Bots M.L.; *METEOR Study Group*. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. // *JAMA*. – 2007. – Vol. 297, N 12. – P. 1344-1353. – doi: 10.1001/jama.297.12.1344.
7. Eleid M.F., Lester S.J., Wiedenbeck T.L., Patel S.D., Appleton C.P., Nelson M.R., Humphries J., Hurst R.T. Carotid ultrasound identifies high risk subclinical ath-

- erosclerosis in adults with low framingham risk scores // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 23, N 8. – P. 802-808. – doi: 10.1016/j.echo.2010.06.003.
8. *Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A., Bays H.E., McKenney J.M., Miller E.* Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin Across Doses (STELLAR* Trial) // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 92. – P. 152-160.
9. *Kim D.S., Li Y.K., Bell G.A., Burt A.A., Vaisar T., Hutchins P.M., Furlong C.E., Otvos J.D., Polak J.F., Arnan M.K., Kaufman J.D., McClelland R.L., Longstreth W.T. Jr, Jarvik G.P.* Concentration of Smaller High-Density Lipoprotein Particle (HDL-P) Is Inversely Correlated With Carotid Intima Media Thickening After Confounder Adjustment: The Multi Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2016. – Vol. 5, N 5. – pii: e002977. – doi: 10.1161/JAHA.115.002977.
10. *Li X., Liu M., Sun R., Zeng Y., Chen S., Zhang P.* Atherosclerotic coronary artery disease: The accuracy of measures to diagnose preclinical atherosclerosis // *Exp. Ther. Med.* – 2016. – Vol. 12, N 5. – P. 2899-2902. – doi: 10.3892/etm.2016.3710.
11. *Underhill H.R., Yuan C., Zhao X.Q., Kraiss L.W., Parker D.L., Saam T., Chu B., Takaya N., Liu F., Polissar N.L., Neradilek B., Raichlen J.S., Cain V.A., Waterton J.C., Hamar W., Hatsukami T.S.* Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial // *Am. Heart. J.* – 2008. – Vol. 155, N 3. – P. 584.e1-8. – doi: 10.1016/j.ahj.2007.11.018.

НЕКОТОРЫЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ КАК МАРКЕРЫ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАКУ ЖЕЛУДКА И ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

© Барсуков В.С.¹, Дудка В.Т.²

¹ Кафедра общей патологии и физиологии

Орловского государственного университета имени И.С. Тургенева, Орел;

² кафедра патологической анатомии Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: barsukov_vs@mail.ru

Рак желудка и рак толстого кишечника является одним из наиболее распространенных среди злокачественных опухолей человека. На основании изучения клинического и патологоанатомического материала установлено, что наличие у человека славянского этноса голубых глаз, волнистых или курчавых волос на голове и А (II) группы крови является свидетельством повышенной предрасположенности к данным злокачественным опухолям и, по-видимому, к злокачественным новообразованиям вообще. При этом присутствие комплекса описанных фенотипических признаков у пациентов в прогностическом отношении при уже развившейся злокачественной опухоли сопряжено с ее более агрессивным течением. Вместе с тем у опухоленосителей несколько реже встречалась В (III) группа крови, темный цвет глаз, прямой тип волос на голове, что дало основание рассматривать данные признаки как «антираковые».

Ключевые слова: цвет глаз, характер волос, группа крови, предрасположенность к злокачественным опухолям.

SOME PHENOTYPICAL SIGNS AS MARKERS OF PREDISPOSITION TO STOMACH AND COLON CARCINOMA

Barsukov V.S.¹, Dudka V.T.²

¹ General Pathology and Physiology Department of I.S. Turgenev Orel State University, Orel;

² Pathological Anatomy Department of Kursk State Medical University, Kursk

Gastric cancer and colon cancer are the most common ones among human malignant tumors. Based on the study of clinical and pathoanatomical material, it is established that the presence of blue eyes, wavy or curly hair on the head and A (II) blood group in a person of the Slavic ethnos is a witness to an increased predisposition to these malignant tumors and, apparently, to malignant neoplasms in general. At the same time, the set of the described phenotypic signs in patients in prognostic relation with already developed malignant tumor is associated with its more aggressive course. At the same time, the III blood group, sombre eyes, straight hair on the head, which gave grounds to consider these signs as "anti-cancer", were somewhat less common in tumor carriers.

Keywords: colour of eyes, type of hair, blood group, predisposition to malignant tumors.

Среди показателей заболеваемости и смертности от новообразований различных органов и систем ведущее место принадлежит злокачественным опухолям органов пищеварительной системы. Так, по некоторым данным, из числа всех, заболевших раком, на органы пищеварения приходится почти 55% больных, а среди всех умерших от рака – почти у 40% был рак органов пищеварения. При этом ведущие позиции по данным показателям принадлежат раку толстой кишки и раку желудка [3, 5, 6, 8].

В России при общей смертности от онкологических заболеваний в 300 тысяч человек ежегодно, более 100 тысяч случаев приходится на рак органов пищеварения. При этом одной из проблем, стоящих перед системой здравоохранения нашей страны, является увеличение показателей выживаемости, которые хуже, чем в экономически развитых странах запада. По мнению ведущих онкологов, к важным причинам, обуславливающим данную ситуацию, можно отнести недора-

ботки в диагностике злокачественных новообразований [3, 7].

Выявление болезни на ранних стадиях и ее профилактика на популяционном уровне решается посредством скрининга на наличие опухоли и предраковых заболеваний в группах риска [4]. Одной из наиболее эффективных мер по снижению летальности от злокачественных опухолей, в развитии которых важное значение имеют генетические факторы, является их обнаружение на доклинической стадии [6, 8]. Из этого следует принципиальная возможность оценки индивидуальной предрасположенности к злокачественным опухолям путем изучения у конкретного человека некоторых фенотипических признаков, косвенным образом связанных с общим генотипом и таким образом характеризующих его.

Целью исследования явилось изучение значимости ряда фенотипических признаков для определения предрасположенности пациентов к возникновению злокачественных опухолей, а также прогноза течения данных заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе работы была проанализирована встречаемость группы крови, цвета глаз (темные: черные, карие, светло-карие; светлые: зеленые, серо-голубые, голубые) и характера волос на голове (прямые, вьющиеся или курчавые) у больных раком желудка (РЖ) и раком толстого кишечника (РТК). Указанные признаки относятся к наследуемым, легко учитываются и, главное, имеются уже в детском возрасте, когда риск злокачественной опухоли еще минимален, но уже есть возможность для организации долгосрочных целенаправленных профилактических мероприятий. Данный комплекс фенотипических признаков был нами ранее выделен и оценен в отношении их информативности из большого числа разнообразных признаков [1].

Выделенные фенотипические признаки были изучены у 118 больных РЖ и 55 больных РТК. Мужчин было 78 человек, женщин 95. Возраст больных от 29 лет до 81 года (67% больных старше 60 лет). Во всех случаях проводили гистологическое исследование операционного материала с определением гистологического типа опухоли, степени ее дифференцировки и стадии развития. Группу сравнения составили 157 человек в возрасте от 63 лет и старше без злокачественных опухолей. Все обследованные относились к славянскому этносу.

Достоверность полученных результатов определяли с использованием t-критерия Стьюдента или критерия Манна-Уитни в зависимости от типа распределения признаков с помощью пакета программ Microsoft Excel. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Установлено, что для больных РЖ и РТК свойственны следующие фенотипические при-

знаки, расцененные нами как «раковые»: группа крови А (II) (имеется у 45% больных, в группе сравнения – 35%), светлый цвет радужки глаз (у 77% опухоленосителей, в группе сравнения 67%), волнистый или курчавый тип волос на голове (у 31% больных РТК и у 51% больных с РЖ против 15% в группе сравнения) (табл. 1).

Одновременное сочетание трех «раковых» признаков в группе больных РЖ имелось у 24 человек (20,3%), в группе больных РТК у 4 человек (7,3%), в группе сравнения у 6 человек (3,8%). Информативность всего комплекса этих признаков, рассчитанная по формуле Кульбака [2], была значительно выше при РЖ (0,59 против 0,25 для РТК). Вместе с тем у опухоленосителей несколько реже встречалась В (III) группа крови (16,4% против 20,6% в группе сравнения), темный цвет глаз (23% против 33% в группе сравнения; $p < 0,05$), прямой тип волос на голове (55% против 85%, $p < 0,001$). Это дало основание рассматривать данные признаки как «антираковые». Комплекс трех «антираковых» признаков у опухоленосителей отсутствовал, однако в группе сравнения он имелся у 9 человек. Дальнейшие расчеты показали, что при наличии у конкретного человека всех трех «раковых» признаков и по достижении им критического возраста (после 60 лет) вероятность возникновения РЖ составляет около 75%, а РТК – 60%. Более высокая статистическая значимость «раковых» фенотипических признаков для больных РЖ свидетельствует о том, что в развитии РЖ генетические факторы имеют, по-видимому, большее значение, чем в развитии РТК.

Наличие у больного нескольких «раковых» фенотипических признаков в определенной мере сочетается с тяжестью течения опухолевого процесса. Так, у 64 больных (37%), имевших 2 или 3 «раковых» признака, опухоли на момент их выявления уже характеризовались наличием лимфогенных и даже гематогенных метастазов, а у 12 из них имелись первично множественные опухоли (сочетания РЖ с раком легких и мочевого пузыря, молочной железы, гортани, кожи).

Таблица 1

Частоты встречаемости наиболее информативных фенотипических признаков у больных злокачественными опухолями и в группе сравнения

	Рак желудка (118 чел.)	Рак толстого кишечника (55 чел.)	Группа сравнения (157 чел.)
«Раковые» признаки			
Вьющиеся или курчавые волосы	51%	31%	15%
Светлые глаза		77%	67%
А (II)		45%	35%
«Антираковые» признаки			
Прямые волосы	46%	69%	85%
Темные глаза		23%	33%
В (III)		16,4%	20,6%

Характеристика тяжести течения злокачественных опухолей ЖКТ у больных с разными фенотипическими признаками

	Больные с «антираковыми» признаками	Больные с «раковыми» признаками
Наличие метастазов на момент выявления злокачественной опухоли	11%	37%
Первичномножественные опухоли	2%	7%

При наличии двух «антираковых» признаков метастазы на момент выявления злокачественных опухолей имелись лишь у 19 больных (11%) (разница достоверна, $p < 0,01$), а первично множественная опухоль была выявлена только у 1 больного (2%) (табл. 2).

Наглядным примером являются результаты патологоанатомического вскрытия мужчины 49 лет, который имел голубые глаза, А (II) группу крови и вьющиеся волосы. Больной был доставлен в ООКБ по экстренным показаниям в тяжелом состоянии с выраженной одышкой, АД 60/40 мм рт. ст. Умер через 2,5 часа после поступления. Со слов жены, заболел 2 недели назад. На аутопсии обнаружены две злокачественные опухоли: первично-язвенный рак желудка типа низкодифференцированной солидной аденокарциномы и злокачественная карциноидная опухоль обоих легких, растущая диффузно и распространяющаяся перибронхиально. Обе опухоли давали обширные лимфогенные и гематогенные метастазы.

Сочетание светлого цвета радужки глаз, волнистых или курчавых волос и А (II) группы крови может свидетельствовать о повышенной склонности индивида к злокачественным новообразованиям вообще. Это предположение можно подкрепить следующим клиническим примером. У мужчины 75 лет с голубыми глазами, курчавыми волосами и А (II) группой крови в 2005 г. был выявлен рак предстательной железы (умеренно дифференцированная аденокарцинома), больной был радикально прооперирован и в течение 5 лет признаков рецидива опухолевого процесса не было. В 2010 г. возник базальноклеточный рак кожи лица, который своевременно был удален. В декабре 2011 г. появились симптомы нарастающей толстокишечной непроходимости, в дальнейшем развилась желтуха. Диагностирован рак толстого кишечника с метастазами в печень, и в марте 2012 г. больной умер.

Таким образом, наличие комплекса описанных «раковых» фенотипических признаков у лиц славянского этноса может свидетельствовать о принадлежности конкретного их обладателя к группе риска по РЖ и РТК, а в прогностическом отношении при уже развившейся злокачественной опухоли сопряжено с ее более агрессивным

течением. Очевидно, суть обнаруженной связи рассмотренных фенотипических признаков с предрасположенностью к РЖ и РТК состоит в том, что гены, кодирующие «раковые» и «антираковые» признаки, сцеплены с генами, определяющими пониженную или, напротив, повышенную резистентность к данным опухолям, и поэтому наследуются в комплексе друг с другом.

Практическая значимость полученных результатов состоит в том, что на их основе можно выделять группы лиц с повышенным риском развития злокачественных опухолей для углубленного и целенаправленного клинического их обследования на предмет выявления начальных стадий развития, а также для организации индивидуальных профилактических мероприятий, способных свести к минимуму риск развития данной патологии в будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барсуков В.С., Гвоздева Е.Г., Стебакова Ю.М., Фотина М.В. Некоторые фенотипические признаки у больных раком желудочно-кишечного тракта и их прогностическое значение // Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 67.
2. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. – Л.: Медицина, 1973. – 141 с.
3. Лазебник Л.Б., Хомерики С.Г. Канцеропревенция в гастроэнтерологии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 5. – С. 3-13.
4. Филимонов А.В., Захарова Н.А., Сиверская Я.В. Скрининг колоректального рака в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре // Злокачественные опухоли. – 2012. – Т. 2, № 2 – С. 38-39.
5. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics // CA Cancer J Clin. – 2011. – Vol. 61, N 2. – P. 69-90. – doi: 10.3322/caac.20107.
6. Kumar V., Abbas A.K., Aster J.C. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. – 9th Ed. – Elsevier, 2015. – 1408 p.
7. La Vecchia C., Bosetti C., Lucchini F., Bertuccio P., Negri E., Boyle P., Levi F. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975 // Ann Oncol. – 2010. – Vol. 21, N 6. – P. 1323-1360. – doi: 10.1093/annonc/mdp530.
8. Muir's Textbook of Pathology. – 13 Ed. / D. Levison, R. Reid, A.D. Burt, D.J. Harrison, S. Fleming eds. – CRC Press, 1992. – P. 700-704; 734-738.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОХРАНЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ ПОДРОСТКОВ В РЕГИОНЕ: МОНИТОРИНГ И ПУТИ РЕШЕНИЯ

© *Елисеева Ю.В., Дубровина Е.А., Елисеев Ю.Ю.*

**Кафедра общей гигиены и экологии
Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, Саратов**
E-mail: eliseeva-gig@mail.ru

Проанализированы показатели заболеваемости, медико-социальные факторы, образ жизни современных подростков 15-17 лет из различных образовательных учреждений г. Саратова. Показано увеличение уровня первичной заболеваемости подростков за период 2006–2015 гг. на 30,5%. Более высокий уровень заболеваемости по обращаемости выявлен среди девушек общеобразовательных школ. Определены различия в структуре хронических заболеваний, выявленных при углубленном медицинском осмотре подростков, обучающихся в школах и профессиональном техникуме. В сравнительном аспекте изучены жилищно-бытовые условия, особенности питания, организация досуга и распространенность вредных привычек у учащихся различных учебных заведений.

Ключевые слова: подростки, заболеваемость, медико-социальные факторы, образ жизни.

URGENT PROBLEMS OF PRESERVING TEENAGERS' HEALTH IN THE REGION: MONITORING AND SOLUTIONS

Eliseeva Yu.V., Dubrovina E.A., Eliseev Yu.Yu.

Department of General Hygiene and Ecology of V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov

The morbidity, medical and social factors, and lifestyle of modern teenagers aged 15 – 17 from different educational institutions of Saratov were analyzed. The increase in the teenagers' initial morbidity made up 30.5% within 2006-2015. A higher level of morbidity according to appealability was revealed among comprehensive schoolgirls. The differences in the structure of chronic diseases detected during the thorough medical examination of teenagers enrolled in comprehensive and vocational schools were brought out. Living conditions, eating habits, leisure activities, and incidence of harmful habits among students of various educational institutions were comparatively investigated.

Keywords: teenagers, incidence, medical and social factors, lifestyle.

Охрана здоровья детей, подростков и молодежи рассматривается в качестве одной из стратегических задач общества и государства, подразумевающей концентрирование на предотвращении возникновения и прогрессирования заболеваний и иных отклонений. Изменения в состоянии здоровья детей и подростков во всем мире имеют негативные тенденции [1, 9, 12, 15, 16]. Ситуация в России также вызывает наибольшие опасения, поскольку в последние годы здоровье подрастающего поколения стремительно ухудшается и рассматривается как угрожающее национальной безопасности страны [1, 11]. Наибольшее распространение морфо-функциональных отклонений и хронических заболеваний, включая социально значимую патологию, отмечается среди современных подростков [2, 5, 7].

Состояние здоровья подростков в большей своей части обусловлено действием социальных условий и поведенческими факторами риска [8, 10, 12]. Среди факторов, отрицательно влияющих на состояние здоровья учащейся молодежи, выделяют неполноценное питание, гиподинамию, вредные привычки, раннюю социализацию, беспорядочные половые связи, неполные семьи, насилие в семье и др. [3, 6, 13, 14]. В подростково-

вом возрасте активно формируются и закрепляются жизненные ценности, которые по мере взросления определяют здоровье молодых людей, а также здоровье общества в целом. В связи с этим для любого региона страны анализ заболеваемости населения подросткового возраста является актуальной социально-демографической проблемой, а ее тенденции и причины – объектом пристального изучения.

Цель исследования – провести анализ взаимосвязи заболеваемости, образа жизни и процессов формирования гигиенической активности у подростков различных учебных заведений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для анализа данных о заболеваемости подростков по обращаемости, в том числе выявленной впервые, использована отчетная статистическая форма № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения» государственного учреждения здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр» Минздрава Саратовской области. Анализ

патологической пораженности подростков проводился на основании выкопировки данных результатов углубленных медицинских осмотров из Ф. 026/У-2000. В дальнейшем проводилось распределение выявленных функциональных отклонений и хронических заболеваний по классам болезней согласно «Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем» (десятый пересмотр). Проводили анализ хронической заболеваемости подростков с учетом ее распространенности.

Анализ медико-социальных факторов и образа жизни проводился на основании анкетирования 15-17-летних учащихся трех общеобразовательных школ (489 человек) и учебного заведения среднего профессионального образования на речном транспорте (290 человек). Выбор учебных организаций для исследования осуществлялся из числа тех, в которых руководители и родительский комитет одобрили участие учащихся в исследовании. Проводимые исследования не ущемляли прав и соответствовали требованиям биомедицинской этики. В ходе анкетного опроса изучены жилищно-бытовые условия, организация режима дня, особенности режима и характера питания, двигательная активность, поведенческие факторы риска.

Статистический анализ включал расчет относительных и средних величин, оценку их достоверности с помощью параметрических (критерий Стьюдента t) и непараметрических критериев (критерий согласия – χ^2). Критерием достоверности различий считалось достижение уровня значимости $p < 0,05$. Для установления корреляционных взаимосвязей рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ состояния здоровья подрастающего поколения Саратовской области подтвердил сохранение негативных медико-демографических тенденций в регионе. Численность детского населения от 0 до 17 лет за период с 2011 г. по 2015 г. сократилась на 28,7 тыс. человек. По состоянию на 2015 г. в Саратовской области проживали 494,6 тыс. подростков в возрасте 15-19 лет, что составило 19,8% от всего населения.

Несмотря на принятую в Саратовской области систему мер профилактики, диагностики и лечения заболеваний, статистические показатели, характеризующие здоровье подрастающего поколения, свидетельствуют о сохранении высокого уровня заболеваемости детей и подростков [4]. В течение 10 лет (2006–2015 гг.) отмечено увеличе-

ние уровня первичной заболеваемости подросткового населения на 30,5% (с 1118,5 до 1460,1 на 1000 подростков); пик заболеваемости за последние 10 лет пришелся на 2012 г. (1499,0 на 1000 подростков). В структуре первичной заболеваемости подростков первое место занимали болезни органов дыхания (44%), второе – травмы, отравления (11%), третье – болезни мочеполовой системы (7%), четвертое – заболевания кожи и подкожной клетчатки, органов пищеварения, органа зрения (по 5%).

Изучение заболеваемости подростков, обучающихся в различных городских учебных заведениях, показало вариативность показателей в сравниваемых группах учащихся. Так, среди школьников уровень заболеваемости по данным обращаемости составил в группе учащихся 15 лет – 1505,4‰, 16 лет – 1409,1‰, 17 лет – 1535,1‰. В группе подростков техникума наибольший уровень заболеваемости по обращаемости отмечен среди 15-летних лиц и составил на 1-м курсе – 1449,6‰, на 2-м курсе – 995,7‰, на 3-м курсе – 1135,2‰. Отмечено, что независимо от вида учебного заведения заболеваемость у юношей имела тенденцию к небольшому снижению с возрастом учащихся; у девушек, напротив, регистрировался рост показателя на 9,5-10,8% ($p > 0,05$). В целом уровень заболеваемости по обращаемости среди девушек был в 1,2-1,4 раза выше, чем среди юношей.

В структуре заболеваемости по обращаемости среди подростков первое место традиционно занимали болезни органов дыхания, второе – органов пищеварения (у школьников), травмы (у учащихся техникума). Также среди учащихся профессионального техникума отмечен высокий уровень распространенности болезней кожи и подкожной клетчатки, нервной системы (преимущественно расстройства вегетативной нервной системы), уха и сосцевидного отростка, органа зрения.

Среди обследованных школьников юноши в 2,5 раза чаще, чем девушки, обращались по поводу травм и некоторых других последствий воздействия внешних причин, в 1,5 раза – с болезнями системы кровообращения. Девушки в 1,2 раза чаще обращались по поводу болезней органов дыхания, в 1,4 раза – с болезнями уха и сосцевидного отростка, в 1,8 раза – с болезнями органа зрения, в два раза – с болезнями мочеполовой системы.

Анализ материалов углубленного медицинского осмотра показал, что уровень морфофункциональных отклонений и хронических болезней у школьников составил 120,8 на 100 осмотренных (102,2% у юношей и 138,6% у девушек). Уровень патологической пораженности у девушек был до-

статочно стабилен во всех возрастных группах и колебался в пределах 129,0-144,5 на 100 осмотренных. Заболеваемость по данным углубленного медицинского осмотра юношей 15 лет составила 118,9%, а среди 17-летних – 90,1%.

Структура хронических заболеваний, выявленных при углубленном медицинском осмотре подростков-школьников, была представлена по мере убывания: болезнями костно-мышечной системы (нарушения осанки и плоскостопие) – 25,4%; глаза и его придаточного аппарата (миопия) – 22,9%; органов пищеварения (гастриты, дуодениты, функциональные расстройства желчного пузыря) – 18,6%; органов дыхания (хронический тонзиллит) – 14,4%; что в сумме составило 81,3% от всех хронических болезней.

Уровень патологической пораженности учащихся техникума составил 109,1 на 100 осмотренных. В структуре их заболеваемости первое место занимал класс болезней органов пищеварения (26,1%), второе – костно-мышечной (24,9%), третье – нервной (16,6%) систем, четвертое – органов дыхания (12,9%). Суммарная доля перечисленных классов составляла 80,5%.

Заболеваемость населения является многовекторной проблемой и зависит от целого ряда социально-гигиенических, медико-биологических факторов. Изучение анкетных данных подростков 15-17 лет, обучающихся в различных образовательных учреждениях, выявило особенности жилищно-бытовых условий, образа жизни, поведенческих факторов риска.

Среди компонентов ресурсной базы любого образа жизни наиболее очевидным представлялась оценка материально-бытовой обеспеченности. Более половины (56,6%) обследованных школьников и 63,4% учащихся техникума считали свое материальное положение удовлетворительным, хорошим – 41,8 и 29,8%, неудовлетворительным – 1,6 и 6,8% соответственно.

Оценка материального положения во многом обуславливалась условиями проживания ($r=0,61$; $p<0,001$), поскольку именно гигиенические характеристики жилья все больше становятся неотъемлемой частью оценки экономического благосостояния населения. Так, среди учащихся школ и техникума, которые оценили свое материальное благополучие как «хорошее», проживали в неудовлетворительных жилищных условиях 2,4 и 3,4% соответственно. Среди тех, кто оценивал свое материальное состояние как «неудовлетворительное», в неудовлетворительных условиях (жилая площадь на 1 человека менее 6 м^2 , неутепленный санитарный узел и др.) проживали 100 и 71,5% соответственно. На момент опроса 96,1% школьников проживали в отдельной квартире, 3,3% – в частном доме, в комнате коммунальной

квартиры – 0,6%; учащиеся техникума: в собственной квартире – 69,2%, в общежитии – 24%, в частном доме – 6,8% респондентов.

Общеизвестно, что чем выше уровень жизни населения, тем ниже доля расходов на питание, и, наоборот [12]. По данным опроса у большей части респондентов доля расходов на питание составила не менее 55% семейного бюджета.

Оценка особенностей питания обследуемых учащихся проводилась на основе изучения частоты употребления основных групп пищевых продуктов, а также соблюдения режима питания.

В результате анализа анкет школьников выявлено, что с возрастом уменьшается доля учащихся, получающих физиологически оптимальное 4–5-разовое питание. В группе 15-летних учащихся школ не менее 4-5 раз в день употребляли пищу 17,2% респондентов, в группе 17-летних – 10,1%; среди учащихся техникума 4-5-разовым питанием были обеспечены соответственно 37,0 и 20,7% подростков. Среди старшеклассников выявлены лица, принимающие пищу не более 2 раз в день (8,8%), что не соответствует гигиеническим требованиям; среди учащихся техникума таких лиц было 5,1%.

Установлено, что ежедневно употребляли мясо и мясные продукты 63,4% учащихся школ и 58,6% учащихся техникума. Более трети всех респондентов указали, что мясные продукты входили в рацион 1-2 раза в неделю. В рацион питания более 70% респондентов колбасные изделия входили 2-3 раза в неделю. Не менее 1 раза в неделю употребляли рыбу 43,4% школьников и 32,9% учащихся техникума.

Существенных различий между подростками разных учебных заведений по частоте употребления молока не выявлено. 30,9% опрошенных школьников и 25,0% учащихся техникума указали на потребление молока 2-3 раза в неделю, 58,9 и 66,4% соответственно – 1 раз в неделю. Из группы молочных продуктов в ежедневном рационе подростков в порядке убывания присутствовали сыр, кисломолочные напитки, творог.

Анализ частоты употребления группы продуктов, содержащих углеводы, показал, что более половины (до 70%) обеих групп учащихся употребляли макаронные изделия не менее 2-3 раз в неделю, картофеля – не менее 2-3 раз в неделю, крупяных изделий – не чаще 1 раза в неделю.

Анализ частоты употребления овощей и фруктов в разные сезоны года позволил установить, что в летне-осенний период подростки больше употребляют свежих овощей и фруктов ежедневно: 75,1% учащихся школ и 83,6% учащихся техникума; в зимне-весенний период – 38,7 и 41,8% соответственно.

Отмечено большое количество учащихся, употребляющих *junk food* («нездоровую еду»), к которой относятся фастфуд, чипсы, хрустящий картофель, сухарики, соленый арахис и пр. Только 15,7% школьников и 21,2% учащихся техникума указали, что не используют данный вид продуктов в питании, употребляют их 1 раз в месяц – 42,4 и 19,2%, чаще – 41,9 и 59,6% соответственно. Газированные напитки периодически появляются в рационе питания у 60,7% школьников и 43,8% подростков техникума.

Таким образом, анализ частоты употребления основных групп пищевых продуктов подростками показал дисбаланс по качественному составу пищи. Особенности питания и возможные проблемы с качественным и количественным содержанием пищевого набора большинство опрошенных (89,3%) связывали с материальным достатком семьи. Получены положительные корреляции сумм семейного бюджета учащихся, затрачиваемых на питание, с частотой употребления мяса ($r=0,39$; $p<0,01$), рыбы ($r=0,51$; $p<0,001$), овощей ($r=0,42$; $p<0,01$), фруктов ($r=0,36$; $p<0,01$) и отрицательная корреляция с частотой употребления картофеля ($r=-0,31$; $p<0,01$).

Одним из объективных ресурсов, находящихся в распоряжении свободного человека, является время. От того, насколько рационально построен суточный бюджет времени, во многом зависит образ жизни.

Значительная часть суточного времени тратится на ночной сон. Большинство респондентов спали в среднем 7-8 часов в сутки. Продолжительность сна менее 7 часов отмечали 16,4% школьников и 21,2% учащихся техникума, более 8 часов – 29,9 и 17,5% респондентов соответственно. Выявлена тенденция снижения продолжительности сна по мере увеличения возраста обследованных девушек-школьниц. Так, в группе 15-летних школьниц средняя длительность ночного сна составила $8,5\pm 0,5$ часов, в возрастной группе старше 17 лет – $6,8\pm 0,7$ часов ($p<0,05$).

Самой распространенной ежедневной затратой времени респондентов являлось время, которое затрачивалось на просмотр телепередач и использование Интернета. Большинство школьников (74%) отметили, что проводили у телевизора не менее 2-3 часов в день. Подростки, получающие профессиональное образование, в 39% случаев тратили на просмотр телепередач в среднем 1 час в день, в 47,9% случаев – 2-3 часа.

Анализ результатов проведенного анкетирования показал широкую распространенность использования Интернета среди подростков-респондентов (96%). Возраст не был связан со временем потребления информации через доступные электронные средства и современные

гаджеты ($r=-0,48$; $p<0,05$), однако статус учебного заведения имел значение ($r=0,87$; $p<0,01$). Средняя продолжительность типичного использования Интернета среди учащихся школ составила $5,8\pm 1,4$ часов в день, среди учащихся техникума – $3,6\pm 2,0$ часов в день. Больше всего (50-60%) времени в Интернете респонденты уделяли общению, однако поиск информации, чаты и сетевые игры у подростков также были довольно продолжительны (до 2 часов в день).

Распространенность активного отдыха в виде регулярных занятий физической культурой и спортом в секциях была крайне низка (до 15% среди учащихся школ, 7,5% – среди учащихся техникума). Показатели низкой физической активности подростков имели статистически незначимые корреляционные взаимосвязи с возрастом ($r=-0,47$; $p<0,05$), жилищными условиями ($r=-0,81$; $p<0,05$), однако была выявлена прямая корреляционная связь с продолжительностью пользования Интернетом ($r=0,63$; $p=0,001$). В то же время до 90% всех респондентов хотели бы повысить двигательную активность, мотивируя это желанием улучшить фигуру (31,8%), развить физические качества (30,5%), укрепить здоровье (19,1%), уметь постоять за себя (10,2%), общаться и / или иметь друзей (8,4%).

Среди неблагоприятных факторов образа жизни по значимости медико-социальных последствий существенная роль принадлежит вредным привычкам.

В группе курящих школьников средний возраст начала курения составил $16,3\pm 1,6$ года, в группе учащихся техникума – $15,3\pm 2,2$ года.

Из курящих школьников 48,3% курили постоянно; 45% курили 4-6 раз в неделю, 6,7% – 1-3 раза в неделю. Частота курения у учащихся техникума была следующей: 70,5% респондентов курили систематически, 29,5% – 4-6 раз в неделю. Интенсивность курения, измеряемая в количестве сигарет, выкуриваемых в сутки, составила у школьников $8,4\pm 2,0$ (у девушек – $6,6\pm 2,8$), в группе юношей техникума – $10,2\pm 4,5$.

Отвечая на вопрос «Что повлияло на решение начать курить?», большинство респондентов указали на наличие у них так называемого «поведенческого стереотипа». Так, 54% школьников и 48% учащихся техникума ответили, что начали курить, потому что курят друзья; 16% школьников и 26% учащихся техникума указали на курение родителей и других родственников в семье; 20% школьников и 15% юношей из техникума связали причины курения со стрессом, около 10% всех опрошенных подростков вообще не задумывались о причинах курения.

Другим распространенным вариантом девиантного поведения подростков является прием ал-

коголя. В результате анализа распространенности потребления алкоголя обследуемыми подростками выявлено, что 60,8% школьников и 74,5% учащихся техникума употребляли те или иные алкогольные напитки в течение последних 6 месяцев.

По данным анкетного опроса определено, что впервые алкоголь подростки пробуют в очень раннем возрасте (от 12 до 15 лет). В то же время средний возраст начала регулярного приема алкогольных напитков среди юношей-школьников составил $15,8 \pm 1,5$ года, девушек-школьниц – $15,5 \pm 1,4$ года, учащихся техникума – $15,3 \pm 1,1$ года. Все 100% респондентов указали, что впервые попробовали алкоголь с друзьями.

На вопрос «Что повлияло на решение впервые попробовать алкоголь?» большинство учащихся школ (53,4%) и техникума (42,1%) ответили, что «пробовать алкоголь принято»; второй по популярности ответ – «чтобы развеселиться» – указали 32,5 и 41,1% подростков соответственно. Каждому десятому респонденту алкоголь впервые предложили родители на «семейный праздник», «торжество», «приход гостей».

Среди потреблявших алкоголь у большей части школьников (64,2%) случаи употребления были редкими за прошедшие полгода; 35,0% отметили, что выпивали несколько раз в месяц; 0,8% – несколько раз в неделю. Среди юношей, потреблявших алкоголь, более половины выпивали с периодичностью несколько раз в месяц и чаще, а среди девушек таковых было менее половины.

Среди потреблявших алкоголь юношей из техникума 53,8% отметили единичные случаи за последние 6 месяцев; 38,7% – выпивали несколько раз в месяц; 6,5% – несколько раз в неделю и 1,0% – ежедневно.

При анализе предпочтений в видах алкогольных напитков обращает на себя внимание разнообразие употребления подростками алкоголя. Среди учащихся независимо от вида учебного заведения наибольшей популярностью пользовалось пиво (более 50%). Также юноши отдавали предпочтение крепким спиртным напиткам, коктейлям на основе крепких спиртосодержащих напитков, а девушки – плодовым винам, игристым и шампанским винам, коктейлям.

При изучении факторов риска потребления алкоголя были выявлены положительные корреляционные связи между частотой потребления спиртных напитков и мужским полом ($r=0,65$; $p<0,05$), курением ($r=0,71$; $p<0,001$), наличием в семье лиц, злоупотребляющих алкоголем ($r=0,59$; $p<0,01$), «проблемными» отношениями с родителями ($r=0,44$; $p<0,01$), проживанием в общежитии (для

учащихся техникума) ($r=0,35$; $p<0,05$), наличием хронических заболеваний ($r=0,33$; $p<0,05$), наличием «свободных» денег ($r=0,24$; $p<0,05$).

Таким образом, среди обследуемых учащихся установлен рост числа заболеваний, обусловленный действием комплекса причин. Полученные данные диктуют необходимость дальнейшего мониторинга здоровья подростков, реализации комплекса мероприятий по ранней диагностике заболеваний и формированию культуры сохранения здоровья.

Опыт реализации различных профилактических программ, предназначенных только для подростковой аудитории, показал их недостаточную эффективность, что в первую очередь связано с использованием устаревших форм и методов санитарно-гигиенического воспитания. Эффективность профилактической работы зависит от ее регулярного, систематического выполнения, что возможно лишь при обеспечении доступности и постоянного контроля. С этих позиций образовательное учреждение, в котором учащийся находится большую часть своего времени и где формируются довольно прочные связи с взрослым окружением и сверстниками, представляется оптимальным местом проведения профилактической работы среди подростков. Работа может организовываться по принципу функционального медико-профилактического комплекса, объединяющего несколько модулей: лечебно-оздоровительный, медико-профилактический, санитарно-гигиенический, организационно-методический, информационно-образовательный.

Необходимо сформировать или изменить сложившийся стереотип поведения в отношении здоровья у самих подростков и учащейся молодежи таким образом, чтобы отправной точкой служила не борьба с возникшим заболеванием или обострением, а работа по их предотвращению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 3. – С. 9-14.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Альбицкий В.Ю., Терлецкая Р.Н., Антонова Е.В. Состояние и проблемы здоровья подростков в России // Пробл. соц. гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2014. – № 6. – С. 10-14.
3. Бокарева Н.А., Скоблина Н.А., Милушкина О.Ю., Бесстрашная Н.А., Сапунова Н.О. Гигиеническая характеристика медико-социальных факторов и образа жизни современных московских школьников // Здоровье населения и среда обитания. – 2015. – № 5 (266). – С. 33-36.
4. Елисеев Ю.Ю., Сергеева С.В., Клещина Ю.В. Комплексные стратегии управления здоровьем детско-

- го населения в эндемичных по содержанию йода районах Саратовского региона // Гигиена и санитария. – 2014. – № 1. – С. 68-70.
5. *Елисеев Ю.Ю., Войтович А.А., Дубровина Е.А., Елисеева Ю.В.* К оценке функционального состояния организма подростков с различным уровнем здоровья в условиях профессионального обучения // Известия Самарского науч. центра РАН. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. – 2014. – Т. 16, № 5-2. – С. 850-852.
 6. *Елисеева Ю.В., Елисеев Ю.Ю., Войтович А.А.* Гигиенические аспекты изучения состояния питания учащихся с различным уровнем здоровья // Гигиена и санитария. – 2014. – № 1. – С. 68-70.
 7. *Клещина Ю.В.* Комплексные гигиенические проблемы сохранения здоровья подрастающего поколения // Вестник Рос. военно-медицинской академии. – 2007. – № 4. – С. 75.
 8. *Коробчанский В.А., Светличный В.Ю.* Гигиеническая оценка условий профессионального обучения подростков с различным уровнем социальной адаптации и здоровья // Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2014. – № 2. – С. 90-93.
 9. *Кучма В.Р.* Охрана здоровья детей и подростков в национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 гг. // Гигиена и санитария. – 2013. – № 6. – С. 26-30.
 10. *Кучма В.Р.* Формирование здорового образа жизни детей и единого профилактического пространства в образовательных организациях: проблемы и пути решения // Гигиена и санитария. – 2015. – № 6. – С. 20-25.
 11. *Латин Ю.Е.* Государственная политика в области охраны здоровья детей // Здравоохранение в РФ. – 2010. – № 1. – С. 14-18.
 12. *Лисицын Ю.П.* Образ жизни и здоровье. – М.: МГМСУ, 2011. – 192 с.
 13. *Павлов Н.Н., Клещина Ю.В., Елисеев Ю.Ю.* Оценка фактического питания и пищевого статуса современных детей и подростков // Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2011. – № 1. – С. 128-132.
 14. *Стулина Д.Д., Архангельская А.Н., Пустовалов Д.А., Куденцова С.Н., Анищенко А.П., Рогозная Е.В., Бурдюкова Е.В., Осадченко И.В., Гуревич К.Г.* Поведенческие и неповеденческие факторы риска у курящей молодежи и их влияние на состояние здоровья // Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2016. – № 1. – С. 101-105.
 15. *Чичерин Л.П.* Медико-социальные аспекты охраны здоровья детей и подростков // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. – 2010. – Вып. 4. – С. 12-15.
 16. *Perrin J.M., Bloom S.R., Gortmaker S.L.* The increase of childhood chronic conditions in the United States // JAMA. – 2007. – Vol. 297, № 24. – P. 2755-2759.

ХАРАКТЕРИСТИКА ФОНОВОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛИЦА И ШЕИ

© Губин М.А.¹, Иванов С.В.², Громов А.Л.³, Водолазский Н.Ю.⁴

¹ Кафедра стоматологии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, Воронеж; ² кафедра хирургических болезней № 1, ³ кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Курского государственного медицинского университета, Курск; ⁴ Воронежская областная клиническая больница № 1, Воронеж

E-mail: gromov.alexandr2011@yandex.ru

Несмотря на применение современных методов диагностики и лечения хирургической инфекции, сохраняется устойчивая тенденция к приросту тяжелых осложнений острой одонтогенной инфекции (флегмон, сепсиса, медиастинитов, вторичных внутричерепных осложнений). Сепсис, ассоциируемый с гнойно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области, развивается преимущественно при наличии фоновой патологии (68,4%). В группе пациентов с синдромом системного воспалительного ответа и местной формы гнойной инфекции преобладают больные без фоновой патологии (64,8% и 83,9% соответственно). Чаще всего встречается фоновая патология органов дыхания и сердечно-сосудистой системы (более 60%), реже – сахарный диабет, в основном второго типа (около 20%). Фоновые заболевания органов пищеварения представлены хроническими вирусными и токсическими гепатитами, болезнью оперированного желудка, алкогольной болезнью. Единичными являются случаи хронической почечной недостаточности, требующие гемодиализа (2,4%).

Ключевые слова: одонтогенная инфекция, воспалительный процесс, фоновая патология, диагноз, флегмона лица.

DESCRIPTION OF BACKGROUND PATHOLOGY IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY DISEASES OF FACE AND NECK

Gubin M.A.¹, Ivanov S.V.², Gromov A.L.³, Vodolazsky N.Yu.⁴

¹ Stomatology Department of N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh;
² Department of Surgical Diseases N 1, ³ Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery
of Kursk State Medical University, Kursk; ⁴ Voronezh Regional Clinical Hospital N 1, Voronezh

Despite the use of modern methods of diagnostics and treatment of surgical infections, there is a steady tendency to the increase in severe complications after acute odontogenic infections (abscesses, sepsis, mediastinitis, and secondary intracranial complications). Sepsis associated with purulent-inflammatory processes of the maxillofacial area mainly develops in the presence of background pathology (68.4%). Patients without background disease (64.8% and 83.9%, respectively) predominate in the group of patients with systemic inflammatory response syndrome and local forms of purulent infections. The most common background pathology involves the respiratory and cardiovascular systems (60%), and rarely – diabetes mellitus, mainly of the second type (about 20%). The background diseases of the digestive system include chronic viral and toxic hepatitis, the disease of operated stomach, alcoholic disease. Isolated cases are those of chronic renal failure requiring hemodialysis (2.4 percent).

Keywords: odontogenic infection, inflammatory process, background pathology, diagnosis, abscess of the face.

По данным литературы, более 50% хирургических осложнений одонтогенной инфекции связано с наличием фоновой патологии: заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем, сахарным диабетом, заболеваниями почек и пищеварительной системы [5]. Наличие у пациента одного или нескольких фоновых заболеваний обуславливает отягощение течения воспалительного процесса множественными патофизиологическими изменениями, что, в свою очередь, определяет нарушения функционирования взаимосвязанных систем жизнеобеспечения, гомеостаза и иммунитета. Следовательно, неизбежно развитие синдрома взаимного отягощения.

Несмотря на применение современных методов диагностики и лечения хирургической инфекции, сохраняется устойчивая тенденция к приросту

тяжелых осложнений острой одонтогенной инфекции (распространенных флегмон, сепсиса, медиастинитов, вторичных внутричерепных осложнений).

Количественное увеличение пациентов с воспалительными процессами лица и шеи, в том числе развивающимися на фоне тяжелой соматической патологии, находится в прямой зависимости от возрастающего применения кортикостероидных и иммуносупрессивных препаратов, бессистемного использования антимикробных препаратов, динамики демографических показателей, возникновения более агрессивных и резистентных к использованию антибиотиков микроорганизмов, погрешностей и ошибок при амбулаторном и стационарном лечении локализованных форм одонтогенных гнойных процессов [2, 5].

Также увеличивается распространенность фоновой соматической патологии. В частности, распространенность сахарного диабета находится в пределах от 2% до 3%, а число пациентов с сахарным диабетом постоянно увеличивается. Важнейшими причинами этого являются удлинение продолжительности жизни населения, удлинение жизни больных диабетом, благоприятные условия развития сахарного диабета [1].

Фоновым является такое заболевание, которое этиологически не связано с основным, но включилось в общий патогенез с основным заболеванием, явилось одной из причин его развития, впоследствии отягощало течение и способствовало развитию смертельных осложнений, приведших к летальному исходу [3, 4].

Наличие одного или нескольких фоновых заболеваний отягощает течение воспалительного процесса, создает возможности для генерализации инфекции, развития тяжелого сепсиса и органной недостаточности [5, 6].

Наиболее частыми примерами фоновых заболеваний являются варианты артериальной гипертензии или сахарного диабета для нозологических единиц из групп ишемических болезней сердца и цереброваскулярных болезней. Также нередко такие заболевания, как алкоголизм, сахарный диабет, ведущие к вторичному иммунному дефициту, становятся фоновыми для многих инфекционных болезней (пиелонефрит, туберкулез и др.) [3].

Не все заболевания, диагностируемые у пациента с одонтогенной флегмоной или абсцессом, можно отнести к фоновым. Очевидно, что часть патологии, не включающейся в общий патогенез и не оказывающей влияние на развитие тяжелых осложнений, является патологией сопутствующей.

Таким образом, основным критерием определения нозологической единицы в разряд фоновой является наличие доказанного существенного влияния данной патологии на патогенез развития основного заболевания, то есть воспалительного процесса челюстно-лицевой области.

В доступной литературе не обнаружено сведений, посвященных вопросам диагностики фоновой патологии у пациентов с гнойными процессами челюстно-лицевой области.

Целью настоящего исследования является общая характеристика фоновой патологии у пациентов с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнено клиническое ретроспективное описательное исследование, включающее

377 пациентов с воспалительными процессами челюстно-лицевой области и шеи, находившимися на стационарном лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии Курской областной клинической больницы в 2012 г. Мужчин – 231 (61,3%), женщин – 146 (38,7%).

Выполнено распределение больных в соответствии с формой гнойно-воспалительного процесса (местная форма гнойной инфекции, синдром системного воспалительного ответа, сепсис), наличием и характером фоновой патологии.

Для статистической обработки результатов исследования были использованы пакет прикладных программ STATISTICA 6.1 фирмы StatSoft Inc. для персонального компьютера в системе Windows.

Для сопоставимости данных по основным характеристикам группы больных были сформированы с использованием стратификационной рандомизации.

Первичные количественные данные, закодированные с помощью порядковой дискретной шкалы, были подготовлены в виде таблиц в пакете MS Excel версии 2007, затем перенесены в таблицы данных прикладных пакетов и проанализированы средствами модулей «Описательная статистика».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение больных воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области в зависимости от формы гнойной инфекции и наличия фоновой патологии указано в таблице 1.

Как следует из приведенной таблицы, среди пациентов с местной формой гнойной инфекции чаще всего встречаются больные без фоновой патологии – 83,9%. В группе пациентов с синдромом системного воспалительного ответа так же преобладают больные без фоновых заболеваний – 64,8%.

В группе пациентов с сепсисом преобладает сепсис, сочетающийся с фоновыми заболеваниями – 68,4%. Реже встречается сепсис без фоновых заболеваний – 31,6%.

При всем многообразии фоновой патологии, диагностируемой у больных гнойно-воспалительными процессами лица и шеи, можно выделить отдельные группы нозологических единиц, объединяемых по признаку преимущественного влияния на ту или иную систему органов или гомеостатическую функцию организма: дыхательную, сердечно-сосудистую, эндокринную, пищеварительную систему и печень, мочевыделительную систему.

Количественная характеристика фоновой патологии указана в табл. 2. Следует учитывать, что фоновая патология чаще встречается в виде нескольких конкурирующих друг с другом нозологических форм (например, сахарный диабет, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца), поэтому необходимо оценивать заболевание, имеющее преимущественное и определяющее влияние на патогенез патологического процесса в целом (например, сахарный диабет).

Отдельно выделена группа пациентов с иными формами фоновой патологии и с особыми состояниями организма (беременность).

Чаще всего воспалительные процессы челюстно-лицевой области развиваются на фоне кардиолегочной фоновой патологии (64,3%). К данной группе патологий мы относим заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, оказывающих существенное влияние на гемодинамику, насосную функцию сердца, функции легочной ткани, то есть обуславливающие развитие сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности. Это различные формы ишемической болезни сердца, артериальная гипертензия, миокардиодистрофия, хроническая обструктивная болезнь легких, пневмосклероз, туберкулез легких, состояние после резекции легкого.

Значительно реже воспалительные процессы развиваются на фоне заболеваний эндокринной системы (20,2%). В основном определяется сахарный диабет второго типа. Сахарный диабет первого типа выявлен в одном случае.

Болезни пищеварительной системы, печени и хронический алкоголизм встречаются в 8,3% случаев. Диагностированы болезнь оперированного желудка, вирусные и токсические гепатиты, алкогольная болезнь. Следует отметить, что хроничес-

кие гастриты, панкреатит, язвенная болезнь в стадии ремиссии не оказывают существенного влияния на патогенез основного патологического процесса, поэтому относятся к категории сопутствующей патологии.

Заболевания мочевыделительной системы, которые можно отнести к категории фоновых, диагностированы только в 2,4% случаев. Это больные с хронической почечной недостаточностью, использующие гемодиализ.

Таким образом, можно сделать следующие выводы: сепсис, ассоциируемый с гнойно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области, развивается преимущественно при наличии фоновой патологии (68,4%). В группе пациентов с синдромом системного воспалительного ответа и местной формы гнойной инфекции преобладают больные без фоновой патологии (64,8% и 83,9% соответственно).

Чаще всего встречается фоновая патология органов дыхания и сердечно-сосудистой системы (более 60%), реже – сахарный диабет, в основном второго типа (около 20%). Фоновые заболевания органов пищеварения представлены хроническими вирусными и токсическими гепатитами, болезнью оперированного желудка, алкогольной болезнью. Единичными являются случаи хронической почечной недостаточности, требующие гемодиализа (2,4%).

В целом необходимо отметить полиорганное системное влияние фоновой патологии, затрудняющее диагностические и лечебные мероприятия. Следует изначально, при поступлении больного в стационар или на догоспитальном этапе выделять системы органов, угрожающие развитием недостаточности и требующие первоочередных мероприятий интенсивной терапии.

Таблица 1

Распределение пациентов в зависимости от формы воспалительного процесса, наличия фоновой патологии

Фоновая патология	Наличие		Отсутствие		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Форма воспалительного процесса						
Местная форма гнойной инфекции	46	16,1	241	83,9	287	100
Синдром системной воспалительной реакции	25	35,2	46	64,8	71	100
Сепсис	13	68,4	6	31,6	19	100

Таблица 2

Количественная характеристика фоновой патологии и особых состояний организма

Фоновая патология	Всего пациентов	
	абс.	%
Кардиолегочная	54	64,3
Эндокринная	17	20,2
Органов пищеварения (в т.ч. алкоголизм)	7	8,3
Мочевыделительной системы	2	2,4
Иная патология и особые состояния организма (беременность)	4	4,8
Итого	84	100

ЛИТЕРАТУРА

1. *Амирасланов Ю.А., Земляной А.Б.* Сахарный диабет и хирургическая инфекция / Избранный курс лекций по гнойной хирургии // под ред. В.Д. Федорова, А.М. Светухина – М.: Издательство «Миклош», 2007. – С. 137-152.
2. *Белобородов В.Б.* Сепсис – современная проблема клинической медицины // Русский медицинский журнал. – 1997. – № 24. – С. 3.
3. *Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В., Автандилов Г.Г.* Формулировка и сопоставление заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов. – М.: Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра патологической анатомии, 2003. – 45 с.
4. *Ковалев А.В., Шмаров Л.А., Теньков А.А.* Характеристика понятий, используемых в судебной медицине, и их логическая основа // Судебно-медицинская экспертиза. – 2015. – № 2. – С. 52-56.
5. *Харитонов Ю.М., Ленев В.Н.* Клинико-лабораторная характеристика острых воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи, вызванных анаэробной инфекцией // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2009. – Т. 2, № 1. – С. 60-63.
6. *Bone R.C.* Sepsis, the sepsis syndrome, multi-organ failure: a plain for comparable definitions // Ann. Intern. Med. – 1991. – Vol. 114, N 4. – P. 332-333.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В РЕАЛЬНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ (РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГИСТРА РЕКВАЗА ФП-КУРСК)

© Михин В.П.¹, Масленникова Ю.В.¹, Лукьянов М.М.², Кудряшов Е.В.²

¹ Кафедра внутренних болезней № 2 Курского государственного медицинского университета, Курск;
² отдел клинической кардиологии и молекулярной генетики
Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, Москва
E-mail: u_maslennikova@mail.ru

В статье рассматриваются вопросы медикаментозной терапии статинами, β-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента/сартанами и оральными антикоагулянтами больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с фибрилляцией предсердий (ФП) на различных этапах лечения по данным регистра РЕКВАЗА ФП-Курск. Показано, что, в сравнении с догоспитальным этапом, увеличилась частота назначения препаратов указанных групп на момент выписки из стационара, но существенно не изменилась на постгоспитальном этапе и проводится не в полной мере. При этом на госпитальном этапе отмечалось недостаточное достижение целевых параметров липидного профиля, частоты сердечных сокращений и МНО при лечении статинами, β-адреноблокаторами и варфарином соответственно. Таким образом, требуется более адекватная коррекция факторов риска и соблюдение клинических рекомендаций у больных ИБС в сочетании с ФП.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, регистр, медикаментозная терапия, этапы лечения, факторы риска.

DRUG THERAPY IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE IN COMBINATION WITH ATRIAL FIBRILLATION IN REAL MEDICAL PRACTICE (RESULTS OF RECVASA AF - KURSK REGISTRY)

Mikhin V.P.¹, Maslennikova Yu.V.¹, Lukyanov M.M.², Kudryashov E.V.²

¹ Department of Internal Diseases N 2 of Kursk State Medical University, Kursk; ² Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics of National Research Center for Preventive Medicine, Moscow

The article considers the questions of drug therapy with statins, β-blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors / sartans and oral anticoagulants in patients with coronary heart disease (CHD) in combination with atrial fibrillation (AF) at various stages of treatment according to the data of the RECVASA AF-Kursk registry. It is shown that, in comparison with the prehospital stage, the rate of prescribing these groups of drugs on discharging from hospital has increased, but has not significantly changed at the post-hospital stage and is not fully implemented. Moreover at the hospital stage, there was an insufficient achievement of target parameters of the lipid profile, heart rate and INR after treating with statins, β-blockers and warfarin, respectively. That is why, more adequate correction of risk factors and compliance with clinical recommendations in patients with CHD in combination with AF are required.

Keywords: coronary heart disease, atrial fibrillation, registry, medical therapy, stages of treatment, risk factors.

Самой частой причиной обращаемости за медицинской помощью и ведущей причиной смертности в России являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). При этом ишемическая болезнь сердца (ИБС) – самая частая причина обращаемости взрослых в медицинские учреждения среди всех ССЗ – 28% случаев [2], а фибрилляция предсердий (ФП) – самое распространенное нарушение ритма, в большинстве случаев ассоциированное с ИБС, увеличивающее частоту госпитализаций на 1/3 и риск мозгового инсульта (МИ) в 5 раз [10]. Больные с сочетанием ИБС и ФП относятся к группам высокого и очень высокого риска, связанного как с дислипидемией, в частности гиперхолестеринемией и повышенным уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), так и с высоким риском тромбоэмболий.

Гиперхолестеринемия – модифицируемый фактор риска, корригируемый прогностически значимой терапией статинами (СТ) при достижении целевого уровня общего холестерина (ОХС) и ЛПНП для лиц очень высокого риска – 4 ммоль/л и 1,8 ммоль/л соответственно [5, 8]. При этом по результатам исследований СТ принимает менее 6% больных ИБС в России и 1/3 из них не достигает целевых значений ЛПНП [13].

Как больным ИБС, так и больным ФП рекомендован контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) с целью снижения прогрессирования ССЗ, что достигается назначением бета-адреноблокаторов (β-АБ) [4]. В исследовании RACE продемонстрировано преобладание стратегии менее жесткого контроля ЧСС у больных ФП, снижавшее число госпитализаций [10]. Однако

согласно клиническим исследованиям достижение у больных ИБС значений ЧСС 50-60 ударов в мин ассоциировано со снижением риска смерти и инфаркта миокарда (ИМ) [14]. У больных с сочетанием ИБС и ФП высокая ЧСС может рассматриваться как неблагоприятный прогностический признак, требующий более жесткого контроля [17]. Наряду с контролем ЧСС снижение риска ССО может достигаться путем применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и сартанов (БРА) за счет антигипертензивного эффекта, замедления прогрессирования сердечной недостаточности и ремоделирования миокарда [7, 9]. Важными факторами, снижающими риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО) и частоту развития мозгового инсульта, фатальных исходов у больных ФП, являются оральные антикоагулянты (ОАК) [10]. Несмотря на это, частота назначения ОАК у больных ФП по данным российских и международных исследований остается недостаточной [11,1].

Адекватное и своевременное применение СТ, β -АБ, ОАК и ИАПФ/БРА у больных ИБС в сочетании с ФП позволит достичь значимого снижения риска ССО у этой категории пациентов [16]. Однако в настоящее время в доступной литературе отсутствуют сведения о истинной частоте применения указанных средств у больных ИБС в сочетании с ФП в Российской Федерации в условиях реальной амбулаторной и клинической практики, в частности, областных центрах с населением менее 500 тысяч человек.

Цель исследования: оценить частоту и особенности назначения СТ, β -АБ, ИАПФ/БРА, ОАК у больных ИБС в сочетании с ФП на догоспитальном (ДГ) этапе и на госпитальном этапе в отделениях общетерапевтического профиля, частоту достижения целевых значений уровня холестерина (ХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также преемственность терапии на постгоспитальном (ПГ) этапе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на основе проспективного госпитального регистра РЕКВАЗА-ФП в Курске. Из 502 больных с ФП, включенных в Регистр, в настоящее исследование вошли 480 пациентов с сочетанием ФП и ИБС, госпитализированных в Курскую городскую клиническую больницу скорой медицинской помощи за период с 01 июня 2013 по 31 мая 2014 года в отделения общетерапевтического профиля: кардиологии, неотложной кардиологии, терапии, неврологии и эндокринологии. Для описания отделения объе-

динены в блоки – кардиологический (КБ, n=209), терапевтический (ТБ, n=170), неврологический (НБ, n=101)). Определены следующие критерии включения: наличие в диагнозе ФП в сочетании с ИБС, территориальное прикрепление пациентов к 4 поликлиникам, ближайшим к стационару. В электронную базу данных внесена информация историй болезни о структуре диагноза, результатах лабораторного и электрокардиографического исследования (ЭКГ) медикаментозной терапии СТ, β -АБ, ИАПФ/БРА и ОАК на ДГ этапе и на момент выписки из стационара. Через 2-3 года после референсной госпитализации, у выживших пациентов (n=313) проводился сбор сведений о принимаемых препаратах после телефонного или очного контакта с больными, а также их родственниками, лечащими врачами в случае наличия выраженных когнитивных нарушений. С 24 пациентами контакт на постгоспитальном этапе установить не удалось. Средняя длительность наблюдения составила $28,2 \pm 6,7$ месяцев. На основании полученных данных проводился расчет риска ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc и риска кровотечений по шкале HAS-BLED [10, 17]. Применены методы описательной статистики, количественные данные представлены в виде «среднее значение \pm стандартное отклонение». Значимость различий частоты наличия признаков в группах сравнения оценивалась непараметрическим методом с использованием критерия χ -квадрат. Протокол исследования РЕКВАЗА-ФП разработан ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование включены 261 женщина и 219 мужчин, средний возраст – $70,4 \pm 10,3$ года. Из 480 пациентов у 426 (88,8%) выявлено сочетание четырех диагнозов: ИБС, ФП, АГ и ХСН, более редкие сочетания ИБС и ФП с ХСН или АГ выявлялись в 11,2% случаев. На момент референсной госпитализации инфаркт миокарда (ИМ) перенесли 152 пациента (31,7%), мозговой инсульт (МИ) – 141 пациент (29,4%). При этом больные, перенесшие острый ИМ и МИ, в основном, находились на лечении в КБ и НБ соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных, перенесших ИМ и МИ на момент референсной госпитализации в БСМП (%)

Осложнения	Блоки, %			p		
	1-КБ	2-ТБ	3-НБ	p _{1,2}	p _{2,3}	p _{1,3}
Острый ИМ	16,7	3,5	2	>0,0001	0,7	>0,0001
ИМ в анамнезе	30,6	14,7	19,8	>0,0001	0,4	0,06
Острый МИ	0	0	85	-	-	-
МИ в анамнезе	11	15,3	6	0,3	0,04	0,2

Таблица 2

Назначение СТ, АБ, ИАПФ, ОАК в блоках общетерапевтического профиля БСМП (%)

Препараты	Блоки, %		
	1-Терапевтический	2-Неврологический	3-Кардиологический
СТ	28,2	40,6 *	69,8 ***
β-АБ	42,9	59,4 *	85,2 ***
ИАПФ/БРА	87,6	87,1	86,1
ОАК	8,2	19,8 *	24,4 ***

Примечание: * – достоверно, по сравнению с терапевтическим блоком (p<0,05); ** – достоверно, по сравнению с неврологическим блоком (p<0,05)

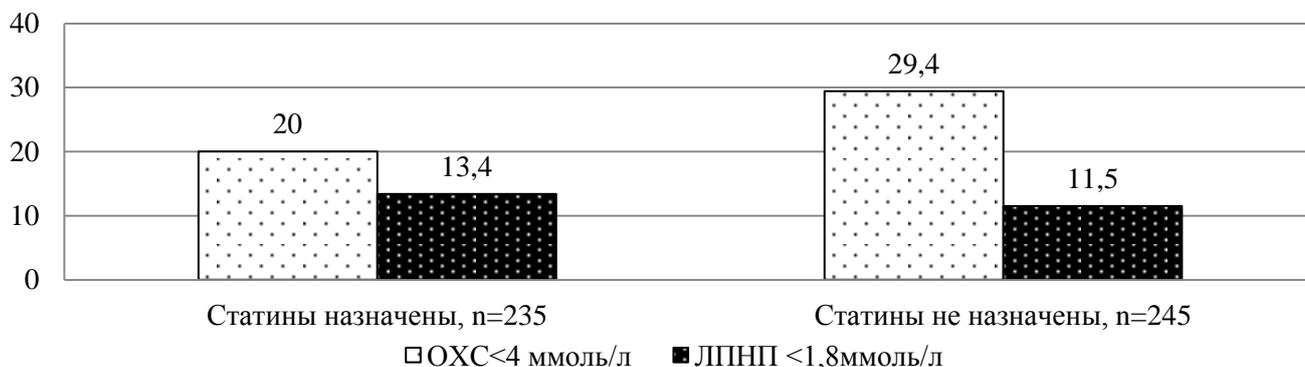


Рис. 1. Частота достижения целевых значений ХС и ЛПНП у больных ИБС в сочетании с ФП при наличии или отсутствии назначения статинов на госпитальном этапе (%).

Примечание: p=0,02 для ХС, p=0,76 для ЛПНП

У больных ИБС и ФП риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc составил 4,8±1,7 балла, риск кровотечения по шкале и HAS-BLED 1,6±0,9 балла. В стационаре проведен контроль следующих показателей липидограммы: уровень ОХС определен в 96% случаев, ЛПНП – в 60%, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) – в 68,4%, триглицеридов – в 91%. Контроль ЭКГ проведен при выписке у 93,1% пациентов.

В табл. 2 отражена частота назначения СТ, β-АБ, ИАПФ, ОАК. Выявлено, что максимальная частота назначения СТ составила не более 70%, и в КБ и НБ СТ применялись значимо чаще, чем в ТБ. β-АБ применялись в 85,2% случаев в КБ, а в ТБ и НБ частота назначения β-АБ достоверно ниже. В качестве гипотензивных средств во всех блоках отделений, в основном, назначались ИАПФ/БРА: не менее 86% случаев. Обращает внимание доля ОАК, применяемая для профилак-

тики ТЭО во всех блоках: в КБ не более 25% случаев.

Из 480 больных ИБС с ФП достижение целевых значений ОХС (<math>< 4 \text{ ммоль/л}</math>) отмечалось в 24,6%, а ЛПНП – в 7,5% случаев. При этом СТ были показаны всем больным с сочетанием ИБС и ФП, однако в стационаре СТ назначались всего в 49% случаев. На фоне гиполипидемической терапии целевые значения ОХС <math>< 4 \text{ ммоль/л}</math> определялись у 20% больных, ЛПНП <math>< 1,8 \text{ ммоль/л}</math> – в 13,4% из n=149. Также обращает внимание большая доля целевых значений ОХС среди больных, не получавших статины.

Частота назначения β-АБ у больных с ИМ (n=152) составила 73%, при этом у больных без ИМ (n=328) – 61% случаев (p=0,01). Целевая ЧСС у больных с ИМ в анамнезе (50-60 уд. в мин.) на фоне терапии β-АБ достигалась всего в 24,5% случаев, а целевая ЧСС у больных без ИМ в анамнезе (60-80 уд. в мин.) – в половине случаев.

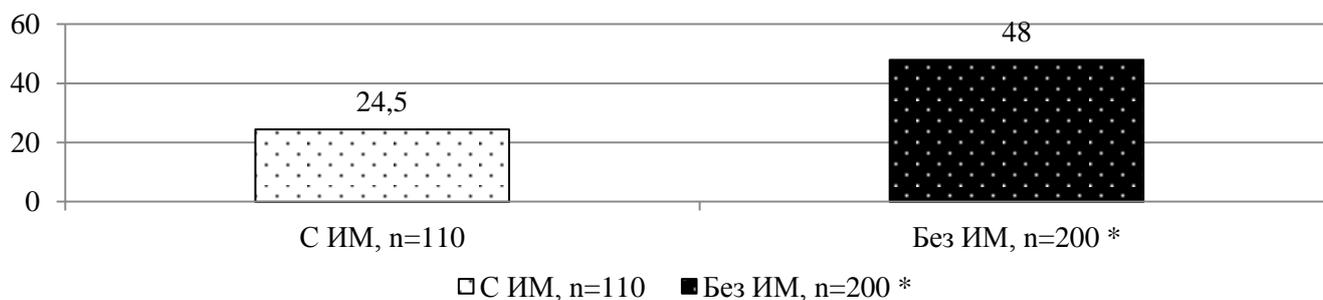


Рис. 2. Частота достижения целевых значений ЧСС у больных, получавших β -АБ (без учета терапии антиаритмическими препаратами), по данным ЭКГ на момент выписки, %.

Примечание: * – $p=0,0001$ для больных без ИМ.

Таблица 3

Частота применения СТ, АБ, ИАПФ/БРА, ОАК на догоспитальном, госпитальном, постгоспитальном этапах у больных ИБС в сочетании с ФП

Препараты	Этапы					
	Догоспитальный, % (n=228)		Госпитальный, % (n=480)		Постгоспитальный, % (n=287)	
Статины	14,5		48,9**		28,3	
β -АБ	50,8		64,6*		62,5	
ИАПФ/БРА	65,8		86,8***		77,6	
ОАК	5,3		17,5****		22,3	
	ВФ	НОАК	ВФ	НОАК	ВФ	НОАК
	83,3	16,7	45,3	54,7	56	44

Примечание: НОАК – новые ОАК, ВФ – варфарин. * $p=0,001$ для β -АБ в сравнении с ДГ этапом. ** $p=0,0001$ для СТ в сравнении с ДГ и ПГ этапами. *** $p=0,001$ для ИАПФ в сравнении с ДГ и ПГ этапами. **** $p=0,0001$ для ОАК в сравнении с ДГ этапом.

Таблица 4

Оценка преимущества терапии НОАК и ВФ (в абс. числах)

НОАК на момент выписки, из n=425 (выживших)	46 (11%)	Амбулаторно, из n=287 (выживших)	14 (5%)
Варфарин, на момент выписки, n	38 (9%)	Амбулаторно, n	22 (7,6%)
Аспирин на момент выписки, n	354 (83,3%)	Амбулаторно, n	28 (9,7%)

В табл. 3 представлена динамика назначения СТ, β -АБ, ИАПФ/БРА и ОАК у больных ИБС в сочетании с ФП. Установлено, что, в сравнении с ДГ этапом, на момент выписки частота назначения СТ увеличилась до 49% случаев, β -АБ и ИАПФ/БРА до 65% и 87% соответственно, ОАК стали назначаться в 3,3 раза чаще, при этом не превышая 20%. На ДГ и ПГ этапе из препаратов группы ОАК, в основном, применялся варфарин. Также в сравнении с ДГ¹ и ПГ³ этапами на момент выписки из стационара² снизилась частота назначения варфарина ($p_{1,2}=0,03$, $p_{2,3}=0,3$, $p_{1,3}=0,15$). Из числа больных, которым назначался варфарин (n=38), контроль МНО в стационаре был проведен в 92% случаев, а достижение целевых значений МНО 2-3 отмечалось у 14 пациентов (37%). На ПГ этапе СТ и ИАПФ/БРА применяются реже, чем в стационаре, а частота применения β -АБ, ИАПФ и ОАК существенно не изменилась. Несмотря на это, частота назначения всех

анализируемых групп препаратов значимо выше на ПГ этапе, чем на ДГ ($p<0,05$).

Из числа пациентов (n=46), которым на момент выписки были назначены НОАК, продолжили их прием только 14 больных (5%) ($p=0,008$), также уменьшилась частота приема варфарина с 9% до 7,6% из числа выживших на ПГ этапе ($p=0,6$). Впервые на ПГ этапе больные ИБС в сочетании с ФП, которым на момент выписки назначили аспирин, стали получать ОАК в 28 случаях (табл. 4).

Частота применения СТ в блоках общетерапевтического профиля БСМП недостаточна, составила не более 70% (28,2% – 69,8%), причем в КБ и НБ эта группа препаратов назначалась существенно чаще, чем в ТБ, что можно связать со спецификой работы отделений КБ и НБ с больными, которые, в основном, имели в острый ИМ и МИ. Большинство больных не имело целевых значений ОХС и ЛПНП, в том числе и пациенты,

получавшие СТ. В 30% случаев, когда СТ не были рекомендованы, выявлен целевой уровень ОХС, что, возможно, послужило причиной для их неназначения больным ИБС в сочетании с ФП. В динамике назначений выявлено, что на момент выписки из стационара СТ были рекомендованы 49% пациентов, что значительно превышает частоту назначения СТ на других этапах. Полученные результаты согласуются с данными регистра Прогноз ИБС [12]. Сходное распределение наблюдается при анализе назначений β -АБ, которые реже всего применялись в ТБ. Также на частоту назначения β -АБ (73%) повлияло наличие ИМ, однако при этом целевая ЧСС определялась всего у $\frac{1}{4}$ этих больных. При лечении β -АБ у больных ИБС в сочетании с ФП без ИМ целевая ЧСС достигалась в $\frac{1}{2}$ случаев [4]. β -АБ на трех этапах лечения назначались не более 70% больных, что незначительно превышает показатели, указанные в эпидемиологической части российской программы АЛТЕРНАТИВА 2008 г., когда β -АБ получали всего 57% больных [3], и существенно меньше европейских и российских показателей среди больных со стабильной ИБС за последующие 4 года [15]. ИАПФ/БРА занимают значимое место в терапии больных ИБС в сочетании с ФП и назначаются более, чем в половине случаев на всех этапах лечения максимально на момент выписки из стационара. Отмечается низкая частота назначения ОАК, не превышающая 25% случаев на всех этапах лечения, несмотря на высокий риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc, составивший, в среднем, более 4 баллов [6]. Обращает внимание, что при лечении варфарином целевые значения МНО получены только у 40% больных. При этом выявлена положительная динамика назначения ОАК: от 5,3% на ДГ этапе до 22,3% на ПГ этапе.

В целом, полученные результаты демонстрируют недостаточное соответствие применяемой терапии СТ, β -АБ, ОАК, ИАПФ/БРА клиническим рекомендациям у больных ИБС в сочетании с ФП. Пациентам высокого и очень высокого риска ССО СТ и ОАК назначаются не в полной мере без учета как уровня ХС, ХСЛПНП, так и без оценки риска тромбозов. Имеет место не вполне адекватная терапия β -АБ без достижения целевой ЧСС. Обращает внимание, что после выписки из стационара, в сравнении с ДГ этапом, отмечается значимый прирост частоты использования всех групп указанных препаратов с доказанным влиянием на прогноз, включая и ОАК. В течение последующих двух лет на ПГ этапе эта тенденция сохраняется, кроме того, расширяется спектр применяемых ОАК.

Таким образом, при анализе терапии на различных этапах оказания медицинской помощи

выявлено, что на ДГ этапе препараты групп СТ, β -АБ, ИАПФ/БРА и ОАК применялись недостаточно часто – всего в 15%, 51%, 66% и 5% случаев соответственно. Однако в сравнении с ДГ этапом на момент выписки частота назначения СТ увеличилась в 3,4 раза – до 49% случаев, β -АБ и ИАПФ/БРА в 1,3 раза – до 65% и 87% соответственно, ОАК стали назначаться в 3,3 раза чаще, при этом не превышая 20%. Также установлено, что у больных ИБС и ФП не достигались целевые значения ОХС и ЛПНП в 80% случаев при лечении СТ, а у больных, перенесших ИМ, достигнут контроль ЧСС при лечении β -АБ всего в 25% случаев. Кроме того, в диапазоне МНО 2-3 находилось всего 40% пациентов, принимавших варфарин. Установлено, что в КБ СТ, β -АБ и ОАК назначались значительно чаще, чем в других блоках, а частота применения ИАПФ/БРА равнозначна во всех блоках и составляет более 80%. На ПГ этапе СТ и ИАПФ/БРА применяются реже, чем в стационаре, а частота применения β -АБ, ИАПФ и ОАК существенно не изменилась. Несмотря на это, частота назначения всех анализируемых групп препаратов значительно выше на ПГ этапе, чем на ДГ ($p < 0,05$). На ДГ этапе из препаратов группы ОАК применялись варфарин и НОАК, в 83% и 17% соответственно, на момент выписки из стационара и через два года после референсной госпитализации частота применения ОАК увеличилась до 18-22% ($p > 0,05$), при этом НОАК назначались на ПГ этапе в 44% случаев, а варфарин в 56%.

Таким образом, учитывая полученные результаты, требуется более адекватная коррекция факторов риска ССО и соблюдение клинических рекомендаций у больных ИБС в сочетании с ФП, в первую очередь, в амбулаторных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Воробьев А.Н., Загребельный А.В., Переверзева К.Г., Правкина Е.А., Деев А.Д., Андреев Е.Ю., Еришова А.И., Мешков А.Н., Мясников Р.П., Сердюк С.С., Харлап М.С., Базеева Е.В., Козьминский А.Н., Мосейчук К.А., Кудряшов Е.Н. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 44-50.
2. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А., Лупанов В.П. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации // М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2013. – С. 6-8.

3. Карпов Ю.А., Деев А.Д. Программа АЛЬТЕРНАТИВА – исследование АнтиангинаЛЬНОЙ эффективности и переносимости кораксаНА (ивабрадина) и оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией: результаты эпидемиологического этапа // Кардиология. – 2008. – № 5. – С. 30-35.
4. Кобалава Ж.Д., Киякбаев Г.К., Хомицкая Ю.В., Шаваров А.А. Достижение целевого уровня частоты сердечных сокращений покоя у пациентов со стабильной стенокардией и артериальной гипертонией на фоне терапии β-адреноблокаторами в реальной клинической практике // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 7. – С. 13-24.
5. Кухарчук В.В., Коновалов Г.А., Сусеков А.В., Сергиенко И.В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр) // Атеросклероз. – 2012. – Т. 8, № 2. – С. 63-74.
6. Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Воробьев А.Н., Загребельный А.В., Харлап М.С., Переверзева К.Г., Правкина Е.А., Сердюк С.С., Деев А.Д., Кудряшов Е.Н. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА) // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 4. – С. 366-377.
7. Лупанов В.П. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении и прогнозе жизни больных ИБС и хронической сердечной недостаточностью. Фокус на рамиприл // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 8. – С. 582-589.
8. Маколкин В.И. Значение статинов в практике лечения ишемической болезни сердца // Русский медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 92-96.
9. Подзолков В.И., Осадчий К.К. Сердечно-сосудистый континуум: могут ли ингибиторы АПФ разорвать «порочный круг»? // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, № 17. – С. 1102-1109.
10. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., Попов С.В., Ревиншвили А.Ш., Шубик Ю.В., Явлов И.С. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК, ВНОА, АССХ (2012) // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 4. – С. 6-36.
11. Сулимов В.А., Напалков Д.А., Соколова А.А., Жиленко А.В., Аникина О.С. Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике: данные ретроспективного одномоментного исследования // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2015. – Т. 2, № 11. – С. 116-123.
12. Толыгина С.Н., Полянская Ю.Н., Марцевич С.Ю. Гиполипидемическая терапия у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в 2004-2010 гг. по данным регистра «Прогноз ИБС» // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2015. – Т. 2, № 11. – С. 153-158.
13. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – Т. 4, № 4. – С. 4-9.
14. Task Force Members, Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., Bugiardini R., Crea F., Cuisset T., Di Mario C., Ferreira J.R., Gersh B.J., Gitt A.K., Hulot J.S., Marx N., Opie L.H., Pfisterer M., Prescott E., Ruschitzka F., Sabaté M., Senior R., Taggart D.P., van der Wall E.E., Vrints C.J.; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano J.L., Achenbach S., Baumgartner H., Bax J.J., Bueno H., Dean V., Deaton C., Erol C., Fagard R., Ferrari R., Hasdai D., Hoes A.W., Kirchhof P., Knuuti J., Kolh P., Lancellotti P., Linhart A., Nihoyannopoulos P., Piepoli M.F., Ponikowski P., Sirnes P.A., Tamargo J.L., Tendera M., Torbicki A., Wijns W., Windecker S.; Document Reviewers, Knuuti J., Valgimigli M., Bueno H., Claeys M.J., Donner-Banzhoff N., Erol C., Frank H., Funck-Brentano C., Gaemperli O., Gonzalez-Juanatey J.R., Hamilos M., Hasdai D., Husted S., James S.K., Kervinen K., Kolh P., Kristensen S.D., Lancellotti P., Maggioni A.P., Piepoli M.F., Pries A.R., Romeo F., Rydén L., Simoons M.L., Sirnes P.A., Steg P.G., Timmis A., Wijns W., Windecker S., Yildirim A., Zamorano J.L. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease // European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34, N 38. – P. 2949-3003. – doi: 10.1093/eurheartj/eh296.
15. Nichols M., Townsend N., Luengo-Fernandez R., Leal J., Gray A., Scarborough P., Rayner M. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. [Электронный ресурс]// Brussels : European Heart Network, Sophia Antipolis : European Society of Cardiology, 2012. – P. 45-49. – Режим доступа: https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf, свободный (20.01.2017)
16. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H.C., Heidbuchel H., Hendriks J., Hindricks G., Manolis A.S., Oldgren J., Popescu B.A., Schotten U., Van Putte B., Vardas P., Agewall S., Camm J., Baron Esquivias G., Budts W., Carerj S., Casselman F., Coca A., De Caterina R., Deftereos S., Dobrev D., Ferro J.M., Filippatos G., Fitzsimons D., Gorenek B., Guenoun M., Hohnloser S.H., Kolh P., Lip G.Y., Manolis A., McMurray J., Ponikowski P., Rosenhek R., Ruschitzka F., Savelieva I., Sharma S., Suwalaki P., Tamargo J.L., Taylor C.J., Van Gelder I.C., Voors A.A., Windecker S., Zamorano J.L., Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // Eur Heart J. – 2016. – Vol. 37, N 38. – P. 2893-2962. – doi: 10.1093/eurheartj/ehw210
17. Soliman E.Z., Safford M.M., Muntner P., Khodneva Y., Dawood F.Z., Zakai N.A., Thacker E.L., Judd S., Howard V.J., Howard G., Herrington D.M., Cushman M. Atrial Fibrillation and the Risk of Myocardial Infarction // JAMA Intern Med. – 2014. – Vol. 174, N 1. – P. 107-114. – doi: 10.1001/jamainternmed.2013.11912.

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И ИХ КОРРЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСТАЛЬНОЙ СЕНСОМОТОРНОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ

© Нечипуренко Н.И.¹, Пашковская И.Д.¹, Ласков В.Б.², Василевская Л.А.¹, Ходулев В.И.¹

¹ Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Республика Беларусь; ² Курский государственный медицинский университет, Курск
E-mail: prof_nin@mail.ru

В динамике при госпитализации и после курса лечения изучены клинические проявления, биохимические и микрогемодициркуляторные нарушения, электронейромиографические (ЭНМГ) данные у пациентов с дистальной сенсомоторной нейропатией (ДСМНП) и нейропатическим болевым синдромом (НБС). У 16 из них проведена базисная терапия (группа сравнения), у 25 дополнительно назначались внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) и ницерголин (основная группа). ДСМНП характеризовалась преимущественно аксональным типом поражения периферических нервов с наиболее измененными ЭНМГ-показателями сенсорных волокон и нервов нижних конечностей. Включение ВЛОК и ницерголина в базисную терапию ДСМНП значимо понизило активацию реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ), повысило активность супероксиддисмутазы при сохранении окислительно-восстановительных сдвигов с лактацидемией и повышением соотношения лактат/пируват, а также существенно уменьшило содержание в крови субстанции Р. В основной группе коррекция эндотелиальной дисфункции и нормализация показателей сосудистой реактивности была более эффективной. Полученные данные подтверждают патогенетическую обоснованность использования ВЛОК и ницерголина для лечения пациентов с ДСМНП и НБС.

Ключевые слова: сахарный диабет, дистальная сенсомоторная нейропатия, болевой синдром, электронейромиография, внутривенное лазерное облучение, ницерголин.

CLINICAL-FUNCTIONAL AND METABOLIC DISTURBANCES AND THEIR CORRECTION IN PATIENTS WITH DIABETIC POLYNEUROPATHY

Nechipurenko N.I.¹, Pashkouskaya I.D.¹, Laskov V.B.², Vasilevskaya L.A.¹, Khodulev V.I.¹

¹ Republican Science and Practice Centre for Neurology and Neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus;
² Kursk State Medical University, Kursk

The clinical manifestations, biochemical and microhemodynamic disorders, electroneuromyographic (ENMG) changes in patients with distal sensorimotor neuropathy and neuropathic pain syndrome including 16 persons of the comparison group (basic therapy) and 25 – of the main group (basic therapy + blood intravenous laser irradiation + nicergoline) at the time of hospitalization and after the course of treatment were studied. The patients showed a mixed, predominantly axonal type of nerve damage with the most pronounced changes in the ENMG indicators of sensory fibers in the lower limbs nerves. The use of blood intravenous laser irradiation and nicergoline contributes to a significant decrease in the activation of lipid peroxidation reactions and an increase in the activity of superoxide dismutase, while maintaining redox shifts characterized by lactic acid and an increase in the lactate / pyruvate ratio. Along with this, a significant reduction in the blood content of the substance P, was achieved in the patients of the main group. More effective correction of the disturbances in the vasomotor function of the endothelium was achieved. The obtained data confirm the pathogenetic validity of the use of blood intravenous laser irradiation and nicergoline for the treatment of patients with distal sensorimotor neuropathy and neuropathic pain syndrome.

Keywords: diabetes mellitus, distal sensorimotor neuropathy, pain syndrome, electroneuromyography, intravenous laser irradiation, nicergoline.

При сахарном диабете (СД) почти у 30% больных развивается хроническая периферическая нейропатия, вызывающая у 10% из них длительную или стойкую утрату трудоспособности [7, 29]. Наиболее распространена дистальная сенсомоторная нейропатия (ДСМНП), в генезе которой большая роль отводится нарушениям микроциркуляции вследствие эндотелиальной дисфункции и изменениям метаболизма, прежде всего в углеводном обмене. Разнонаправленные сдвиги активности гексокиназы и альдолатредуктазы, рост содержания сорбитола изменяют активность Na^+/K^+ аденозинтрифосфатазы и проницаемость клеточных мембран, ведут к митохондриальной

дисфункции и внутриклеточному накоплению свободных радикалов [19].

Альтернативные пути метаболизма глюкозы и образование конечных продуктов гликирования повышают уровень свободнорадикального супероксид-аниона и образующихся из него активных форм кислорода [27]. Это, в свою очередь, снижает активность глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы – ключевого фермента гликирования, запуская альтернативные пути и замыкая порочный круг патобиохимических реакций. Оксидантный стресс на фоне недостаточности эндогенных антиоксидантных систем углубляет патологические мембранные процессы [9].

Структурной основой ДСМНП является поражение преимущественно аксонов тонких немиелинизированных и маломиелинизированных сенсорных и вегетативных волокон; степень поражения коррелирует со сроками и тяжестью гипергликемии, и в 20% случаев развивается нейропатический болевой синдром (НБС) [20, 31]. Гипергликемия становится причиной центральной и периферической сенситизации, понижающей болевой порог и эффективность лечения [8], а также микроангиопатии [18].

Лечение ДСМНП в соответствии с принципами доказательной медицины направлено на улучшение функции периферических нервов и купирование болевого синдрома с его этиопатогенетическими и клиническими особенностями и возможной коморбидностью [10, 11, 17]. Базовым препаратом служит α -липоевая (тиоктовая) кислота, обладающая мультимодальным эффектом в виде блокирования механизмов окислительного стресса, улучшения утилизации глюкозы, активации эндоневрального кровотока и регенерации, снижения болевых ощущений [12, 25, 34, 36]. В клинических исследованиях, посвященных проблеме НБС, показан позитивный эффект α_2 -адреноблокаторов [19, 24, 26, 30, 33]. Это позволяет обосновать целесообразность применения α -адреноблокатора ницерголина, имеющего антиагрегантный и полинейромедиаторный эффекты, для лечения больных с ДСМНП.

Наряду с фармакотерапией, в лечении заболеваний периферической нервной системы широко используется низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ). Его эффект иммуноопосредован, связан с коррекцией активности важнейших ферментов метаболизма, стимуляцией биосинтеза белков, ДНК и РНК, что позволяет улучшить регенерацию и микрогемодициркуляцию [21]. Вариант НИЛИ – внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) – улучшает микроциркуляцию в структурах ЦНС, особенно в гипоталамусе и лимбической системе в целом [10, 11]. ВЛОК активирует адаптивные механизмы, способствуя развитию анальгетического, седативного и вазодилатирующего эффектов [16]. Рассматривая перспективы использования ВЛОК при ангиопатии, следует учитывать его позитивное влияние на эндотелиальные структуры путем стимуляции гуанилатциклазы и NO-синтазы – первичных акцепторов лазерного излучения [2]. В комплексном лечении пациентов с диабетической ангиопатией и полинейропатией ВЛОК оказывает гипогликемическое, гиполипидемическое и иммунокорректирующее действие [5].

Цель работы – изучение динамики клинико-неврологических характеристик, метаболично-

функциональных нарушений и электронейромиографических (ЭНМГ) показателей у пациентов с диабетической ДСМНП и НБС под влиянием комплексной терапии с дополнительным назначением ВЛОК и ницерголина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено открытое проспективное рандомизированное исследование клинико-неврологических, электронейромиографических, биохимических особенностей и вазомоторных функций эндотелия у 41 больного с ДСМНП и НБС на фоне СД 2 типа. Больные находились на стационарном лечении в неврологических отделениях РНПЦ; диагноз СД верифицирован эндокринологом и клинико-лабораторными данными. Работа выполнена в рамках государственной Программы научных исследований, утвержденной Минздравом РБ (№ 199-1213 от 09.12.2013); дизайн ее одобрен Комитетом по этике РНПЦ (протокол N 15 от 28.04.2011).

Среди пациентов методом случайного распределения образованы 2 группы: основная из 25 чел. (13 мужчин, 12 женщин; средний возраст $56,5 \pm 12,5$ года) и контрольная из 16 чел. (9 мужчин, 7 женщин; $55,3 \pm 15,5$ года). Средняя продолжительность ДСМНП в основной и контрольной группах – 3,8 (1,0; 5) года и 2,5 (1,0; 3,5) года соответственно.

Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз СД; подписание информированного согласия на участие; легкие и умеренно выраженные клинические проявления ДСМНП при сохранной функции передвижения и самообслуживания; наличие НБС.

Критерии исключения: выраженные трофические нарушения; наличие онкоанамнеза, хронических и декомпенсированных форм заболеваний легочной, сердечно-сосудистой, гепатобилиарной систем, почек; декомпенсированный СД.

Обе группы получали базисную терапию (БТ) в виде лекарственной коррекции гликемии, 10-дневного курса внутривенных инфузий препарата α -липоевой кислоты (Тиоктацид) по 600 мг в день и внутримышечных инъекций тиамин и пиридоксин гидрохлорида по 1 мл 5% раствора.

Пациентам основной группы дополнительно к БТ назначали курс ВЛОК (10 ежедневных процедур) и ницерголин (Сермион) внутрь по 10 мг 3 раза в сутки в течение 1 мес. ВЛОК проводили аппаратом «Люзар МП» (Республика Беларусь) с длиной волны 0,67 мкм и выходной мощностью 3 мВт (8 сеансов по 20 мин).

Для количественной оценки жалоб пациентов использовали шкалы нейропатии NSS (Neuropathy Symptom Score) и визуально-аналоговую шкалу (ВАШ). Неврологический дефицит регистрировали по шкале NIS LL (Neuropathy Impairment Score Lower Limbs) и разработанной нами шкале «Интегрированная оценка нейропатии / полиневропатии» – ИОН [4].

Показатели углеводного обмена, про- и антиоксидантной систем, субстанции P и норадреналина в крови определены у всех пациентов с ДСМНП и у 25 практически здоровых лиц (контрольная группа, средний возраст $40,9 \pm 10,5$ года; $p > 0,05$). Концентрацию глюкозы и лактата определяли на анализаторе Biosen C_line, содержание пирувата – методом Умбрайт. Определяли также активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме крови [14], супероксиддисмутазы (СОД) цельной крови [15] и активность каталазы в плазме [13]. О развитии нейрогенного воспаления при НБС и скорости его регресса в результате лечения судили по Индексу воспалительной активности – ИВА [3, 28]. ИВА определяет соотношение активности СОД и 2-тиобарбитуровой кислоты (ТБК). При нормальных концентрациях ТБК и СОД величина ИВА = 1; при гипоксическом повреждении ИВА > 1; величина отклонения пропорциональна степени воспалительной активности. При интенсификации репарации ИВА ≤ 1. Концентрацию субстанции P и норадреналина в плазме крови исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа ELISA с применением тест-наборов фирмы DRG (США) на иммуноферментном анализаторе BioTek (США).

Сосудистая реактивность изучена методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии на аппарате «Минимакс-Допплер-К» (Россия) с помощью датчика с частотой излучения 20 МГц. Нами модифицирована методика исследования реактивной гиперемии путем проведения окклюзионной пробы (манжеточная проба Целермайера). Компрессия плечевой артерии длилась в течение 1 мин с последующей быстрой декомпрессией. Запись доплерограммы начинали через 1 мин после декомпрессии и вели в течение 5 мин. Для оценки сосудистой реактивности микроциркуляторного русла здоровых лиц и пациентов с ДПНП полученные результаты сравнивали с данными, полученными до проведения теста реактивной гиперемии в каждой группе, а также между группами.

ЭНМГ проведена по общепринятой программе тестирования моторных волокон срединного, малоберцового, большеберцового нервов и сенсорных волокон срединного и икроножного нервов у всех больных всех трех групп на диагностическом комплексе Viking Select IV фирмы «Nicolet» (США) [17].

Статистический анализ осуществлялся с помощью программы Statistica 6.0; проверка нормальности распределения производилась с использованием критерия Шапиро–Уилки. При нормальном распределении вычисляли среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$), межгрупповые различия устанавливали с помощью *t*-критерия Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, данные представлялись как медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля). Межгрупповые различия характеризовали критериями Манна–Уитни и Хи-квадрата. Данные до и после лечения в одной группе оценивали с помощью критерия Уилкоксона, между группами – критерия Краскела–Уоллиса. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Различий по гендерному составу и возрасту между группами основной и сравнения не установлено. При поступлении в клинику 85,4% пациентов отмечали те или иные нарушения чувствительности (гипо- или гиперестезии, парестезии); они преобладали в пальцах ног, распространяясь на стопы в 48,8% случаев и на голени в 36,6%. При этом гипестезию по типу носков имели 19 больных (46,3%), по типу носков и перчаток – 12 пациентов (29,3%).

Легкий НБС (0-25 баллов по ВАШ) имели 6 пациентов (14,6%); 23 (56,1%) – умеренный (26-50 баллов); 6 (14,6%) – выраженный (не более 51-75 баллов).

Нарушение болевой чувствительности в 31 случае (75,6%) комбинировалось со снижением вибрационной чувствительности. Температурная чувствительность страдала лишь у 8 больных (19,5%). Еще реже – в 14,6% случаев – выявлено ухудшение проприоцептивной чувствительности.

Ахилловы рефлексы не вызывались у 34,1% пациентов, были понижены у 31,7% и не изменены у 34,1%.

Сравнительный анализ болевого синдрома и неврологического статуса до и после лечения указал на достоверную положительную динамику в обеих группах по шкалам NSS и ВАШ, однако по шкале NIS LL статистически значимое улучшение выявлено лишь у пациентов основной группы (табл. 1).

Для оценки эффективности включения в схему лечения ВЛОК и ницерголина нами определена величина разницы баллов по оценочным шкалам до и после лечения (табл. 2).

Таблица 1

Динамика жалоб на самочувствие, болевого синдрома и неврологического статуса у пациентов с ДСМНП до и после лечения в группах основной и сравнения

Шкалы сравнения, Ме (25%-75%)	Основная группа, n=25		p	Группа сравнения, n=16		p**
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
NSS	4 (4-5)	2 (1-3)	<0,001	4,5 (3,5-9,5)	3,5 (3-7)	=0,002
ВАШ	33 (30-42)	15 (10-20)	<0,001	40 (30-52,5)	22,5 (17,5- 30)	<0,001
NIS LL	12 (6-18)	12 (6-17)	=0,027	10 (10-16)	10 (6-16)	=0,068
ИОН*	38 (31; 41)	25 (17; 27)	<0,001	29 (27; 32)	23 (22; 27)	=0,012

Примечание: * – ИОН – интегрированная оценка невропатии/полиневропатии; ** – статистическая значимость различий внутри группы до и после лечения по тесту Уилкоксона.

Таблица 2

Сравнительная характеристика разности баллов по шкалам NSS, ВАШ, NIS LL и ИОН до и после лечения в группах основной и сравнения

Шкалы сравнения, Ме (25%-75%)	Основная группа, n=25	Группа сравнения, n=16	p (тест Манна-Уитни)
NSS	2,0 (2-3)	2,0 (1-2,5)	=0,007
ВАШ	20 (16-23)	15 (10-20)	=0,032
NIS LL	0 (0-0)	0 (0-1)	=0,802
ИОН	11 (7; 18)	4 (4; 10)	=0,005

Таблица 3

Показатели ЭНМГ нервов верхних и нижних конечностей у больных с ДСМНП (M±SD)

Показатели**	Исследуемые нервы (n=28)		
	Моторные волокна		
	Малоберцовый	Большеберцовый	Срединный
ЛП*** М-ответа, мс	4,4±1,1*	4,9±0,9*	4,5±1,1*
Резидуальная латентность, мс	2,5±0,7	2,3±0,9	3,1±0,9*
Длительность, мс	6,0±1,3	5,7±0,9	6,1±0,9*
Амплитуда М-ответа, мВ	6,9±4,5*	10,4±7,3*	11,6±3,2*
СПИ**** по ЛП, м/с	16,8±3,1*	21,9±3,7*	15,2±3,3*
СПИ, м/с	41,5±4,6*	41,5±5,2*	48,7±4,8*
Временная дисперсия, %	14,3±10,5*	22,8±16,4*	6,6±8,1*
ЛП F-волны, мс	51,0±4,8*	54,0±6,2*	29,3±2,7*
	Сенсорные волокна		
	Икроножный	Срединный	
Длительность, мс	1,6±1,2	1,8±0,6*	
СПИ, м/с	46,4±3,4*	42,7±7,2*	
Амплитуда ПДЧН*****, мВ	8,3±4,3*	13,1±7,0*	

Примечание: * – различия достоверны в сравнении с данными контрольной группы (табл. 4) при p<0,05; ** – показатели получены при стимуляции нерва в дистальной точке; *** – латентный период; **** – скорость проведения импульса; ***** – потенциал действия чувствительного нерва.

Анализ данных таблиц 1 и 2 указывает на более значимые результаты терапии у пациентов основной группы, что подтверждает обоснованность включения в схему лечения ДСМНП ВЛОК и ницерголина. Особенно наглядно преимущества лечебного комплекса у

пациентов основной группы демонстрируют шкалы NSS и ВАШ.

Результаты ЭНМГ у больных в сравнении с нормативными показателями отражены в таблицах 3 и 4.

Таблица 4

Показатели ЭНМГ у здоровых лиц (контрольная группа, M±SD)

Показатели	Исследуемые нервы (n=25)		
	Моторные волокна		
	Малоберцовый	Большеберцовый	Срединный
ЛП М-ответа, мс	4,0±0,8	4,1±0,7	3,3±0,4
Резидуальная латентность, мс	2,3±0,6	2,2±0,7	2,1±0,3
Длительность, мс	5,6±0,9	5,8±1,2	5,7±0,7
Амплитуда М-ответа, мВ	13,8±4,5	23,3±7,9	16,9±4,9
СПИ по ЛП, м/с	19,1±2,7	24,0±4,5	20,2±2,4
СПИ, м/с	51,2±2,8	50,6±2,8	57,1±3,8
Временная дисперсия, %	6,1±5,4	11,2±5,6	2,8±6,1
ЛП F-волны, мс	45,2±3,6	45,1±3,5	25,6±0,7
	Сенсорные волокна		
	Икроножный	Срединный	
Длительность, мс	1,3±0,2	1,3±0,2	
СПИ, м/с	52,8±4,4	55,2±5,3	
Амплитуда ПДЧН, мВ	22,1±9,4	48,3±16,6	

Анализ данных таблицы 3 указывает на снижение амплитудных характеристик М-ответа и ПДЧН, замедление СПИ, увеличение латентности М-ответа и F-волны и уменьшение временной дисперсии. Детальная характеристика электронейромиографических особенностей ДСМНП и механизмов аксональной дегенерации представлена в ранее опубликованных работах [22, 23].

У пациентов основной группы и группы сравнения на момент госпитализации выявлено достоверное повышение концентрации глюкозы до 6,8 (6,0-8,2) ммоль/л ($p=0,0001$) и 7,7 (6,4-8,9) ммоль/л ($p=0,00002$) соответственно относительно нормы, значимое возрастание уровня лактата и соотношения Л/П, свидетельствующее о нарушении углеводно-энергетического метаболизма у пациентов в обеих группах (табл. 5).

Также у всех пациентов до лечения имелся дисбаланс в про- и антиоксидантной системах крови, что указывает на наличие окислительного стресса. Как видно из табл. 5, у пациентов групп основной и сравнения отмечалось значимое повышение концентрации ТБК-П ($p=0,003$ и $p=0,002$ соответственно); снижение активности ферментов антиоксидантной защиты СОД и каталазы ($p=0,0008$ и $p=0,01$) в основной группе и тенденция к падению их активности в группе сравнения относительно норматива. Значение ИВА до лечения в группах основной и сравнения превышало норму в 1,88 ($p=0,0001$) и 1,69 ($p=0,001$) раза соответственно, что указывало на выраженность нейrogenного воспаления у пациентов с НБС.

Анализ содержания ряда нейромедиаторов ноцицептивной и антиноцицептивной системы в крови выявил увеличение уровня субстанции Р у пациентов групп основной и сравнения до 1,11 (0,72-1,47), $p=0,019$ и 0,84 (0,6-1,36) нг/мл относи-

тельно нормы – 0,53 (0,47-0,72) нг/мл на фоне существенного снижения концентрации норадреналина до 0,09 (0,04-0,18), $p=0,016$ и 0,1 (0,07-0,24) нг/мл, $p=0,038$ соответственно по сравнению со здоровыми лицами – 0,29 (0,16-0,35) нг/мл (рис. 1 и 2). При этом уровень субстанции Р был значительно выше нормы ($p=0,019$) и положительно коррелировал с балльной оценкой жалоб пациентов по шкале NSS ($r=0,44$; $p=0,03$) и выраженностью НБС.

После курса лечения в группах основной и сравнения установлено уменьшение концентрации ТБК-П до 2,1 (1,9-2,5) и 2,3 (1,9-2,8) мкмоль/л соответственно по сравнению с исходным уровнем ($p_1=0,01$). Сочетанное лечение ВЛОК и ницерголином привело к достоверному ($p_1=0,035$) снижению уровня глюкозы в крови до 5,9 (4,7-6,9) ммоль/л в сравнении с исходными значениями, однако без существенной динамики относительно уровня здоровых лиц; способствовало возрастанию активности СОД: 95,3 (76,4-117,1) Е/мл ($p_1=0,007$), а также достоверному снижению значения ИВА ($p_1=0,0003$) относительно исходный цифр. В группе сравнения лишь отмечена тенденция к повышению активности ферментов антиоксидантной защиты, однако ИВА остался без изменений (табл. 5).

Использование лазерной гемотерапии и ницерголина в комплексном лечении привело к значимому ($p_1=0,014$) понижению концентрации субстанции Р в крови до 0,77 (0,52-1,12) нг/мл по сравнению с исходными данными. Также наметилась тенденция к увеличению содержания норадреналина на 33% относительно данных до лечения. В группе сравнения подобных изменений не было (рис. 1 и 2).

Показатели углеводного обмена, про-, антиоксидантной системы в крови и значения ИВА у пациентов с ДСМНП, Ме (25-75 процентиля)

Показатель	Здоровые лица, n=25	Основная группа, n=25		Группа сравнения, n=16	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Глюкоза, ммоль/л	4,6 (4,1-5,2)	6,8 (6,0-8,2) p=0,0001	5,9 (4,7-6,9) p=0,0008 p ₁ =0,035	7,7 (6,4-8,9) p=0,00002	7,3 (6,2-10,3) p=0,0001
Лактат, ммоль/л	1,07 (0,9-1,3)	1,48 (1,09-1,9) p=0,048	1,45 (1,2-1,8) p=0,02	1,7 (1,5-2,2) p=0,001	1,6 (1,5-1,8) p=0,003
Пируват, ммоль/л	0,16 (0,14-0,18)	0,13 (0,11-0,15) p=0,002	0,134 (0,12-0,15) p=0,003	0,12 (0,11-0,14) p=0,002	0,136 (0,12-0,14) p=0,02 p ₁ =0,03
Л/П	6,5 (5,4-8,7)	12,2 (9,7-14,6) p=0,00003	11,0 (9,1-13,2) p=0,00001	13,7 (10,9-17,5) p=0,0001	12,4 (10,8-14,2) p=0,00004
ТБК-П, мкмоль/л	1,8 (1,6-2,2)	2,5 (2,1-2,9) p=0,003	2,1 (1,9-2,5) p ₁ =0,01	3,2 (2,6-3,6) p=0,002	2,3 (1,9-2,8) p=0,03 p ₁ =0,011
СОД, Е/мл	98,8 (85,4-114,4)	74,7 (65,3-89,6) p=0,0008	95,3 (76,4-117,1) p ₁ =0,007	79 (61,7-106,2)	81,8 (63,8-104,9)
Каталаза, усл.ед/с×мл	22,2 (17,4-28,8)	18,0 (9,6-22,2) p=0,01	18,3 (10,2-25,8)	15,6 (11,4-30,0)	22,5 (10,2-26,4)
ИВА	1,01 (0,87-1,25)	1,88 (1,34-2,11) p=0,0001	1,21 (0,9-1,42) p ₁ =0,0003	1,69 (1,26-2,29) p=0,001	1,62 (0,99-2,38) p=0,01

Примечание: p – достоверность различий по сравнению с данными здоровых лиц; p₁ – сравнение данных до и после лечения; n – число наблюдений.

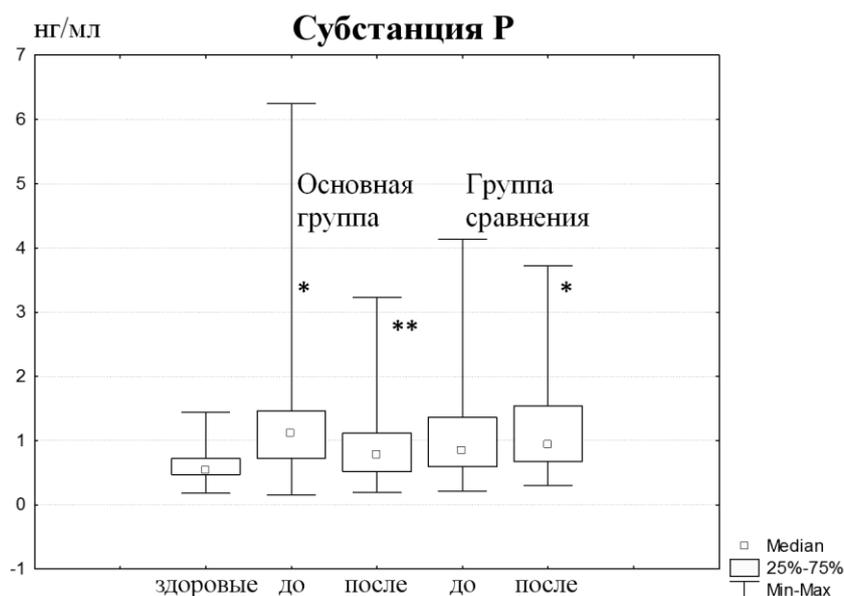


Рис. 1. Содержание субстанции Р в плазме крови у пациентов в группах основной и сравнения до и после лечения.

Примечание: * – достоверность различий по сравнению со здоровыми лицами; ** – по сравнению с данными до лечения (p<0,05).

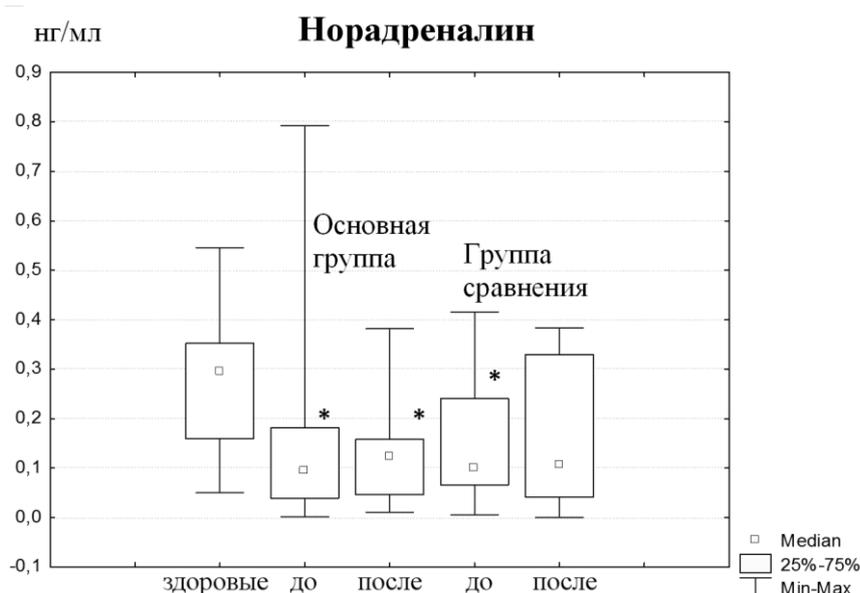


Рис. 2. Содержание норадреналина в плазме крови у пациентов с ДСМНП и НБС в группах основной и сравнения до и после лечения.

Примечание: * – достоверность различий по сравнению со здоровыми лицами.

Результаты биохимических исследований подтверждают важную роль гипергликемии в активации процессов ПОЛ и недостаточности ферментативного звена антиоксидантной защиты и демонстрируют наличие прямой взаимосвязи между выраженностью болевого синдрома и концентрацией основного нейротрансмиттера боли – субстанции P при ДСМНП. Этот нейропептид, отвечающий за трансмиссию сенсорной информации, главным образом, связанной с ноцицептивными раздражениями, модулирует болевую реакцию [1, 32]. В то же время возникновение и поддержание НБС происходит в условиях недостаточности антиноцицептивных нисходящих серотонин- и норадренергических систем ствола мозга, которые в нормальных условиях обеспечивают торможение болевой импульсации [8]. У наших пациентов концентрация норадреналина в плазме крови была существенно снижена. Ницерголин напрямую влияет на церебральные транзиттерные системы, повышая активность норадренергической и дофаминергической медиации [35], что позволяет объяснить уменьшение болевого синдрома у пациентов основной группы в результате лечения.

Тест реактивной гиперемии в контрольной группе показал, что величина прироста значений скоростных характеристик кровотока в норме составляет не менее 23,2 (10,8; 74,8)% и не более 78,3 (0; 119,7)% (для обоих случаев $p=0,01$). У пациентов с ДСМНП и НБС в основной группе в 24% случаев сосудистые реакции носили парадоксальный характер со снижением значений скоростных характеристик кровотока в период декомпрессии плечевой артерии. Появление адек-

ватных по направленности реакций у большинства пациентов зарегистрировано спустя 1-2 мин после восстановления кровотока. Однако преобладали реакции, недостаточные по величине (прирост менее 20%); адекватная реакция с увеличением значений показателей на 18,5% ($p=0,04$) зарегистрирована только в отношении средней линейной скорости V_{am} и лишь через 2 мин декомпрессионного периода, что было позже чем у здоровых испытуемых (табл. 6).

После курса ВЛОК и приема ницерголина в составе БТ доля больных в основной группе с адекватными по направленности реакциями при выполнении окклюзионной пробы увеличилась до 96–100%. Преобладали (в 88% случаев) реакции с максимальными изменениями значений в конце 1-й мин декомпрессионного периода, которые выражались в приросте V_{am} и Q_{am} на 18 и 24,3% и V_{as} и Q_{as} – на 30,9 и 30,8% соответственно, что приближает выраженность сосудистых реакций при выполнении теста реактивной гиперемии к данным, полученным у здоровых испытуемых в этих же условиях.

Следовательно, установленное у пациентов с ДСМНП и НБС снижение сосудистой реактивности с развитием недостаточных по величине реакций в условиях проведения теста реактивной гиперемии, а также выявление парадоксальных сдвигов в виде редукции кожного кровотока в период декомпрессии свидетельствует о нарушении вазомоторной функции эндотелия у больных с данной патологией. Использование ВЛОК и ницерголина на фоне БТ не только оптимизировало характер сосудистых реакций, но и значительно улучшило вазомоторную функцию эндотелия, что

проявилось в более раннем появлении адекватных по направленности и достаточных по выраженности реакций микрогемоциркуляторного русла кожных покровов на напряжение сдвига в декомпрессионном периоде.

Таким образом, наиболее выраженные изменения ЭНМГ показателей у пациентов с ДСМНП с НБС при СД 2 типа отмечены при тестировании сенсорных волокон и нервов нижних конечностей. ЭНМГ исследование показало преимущественное снижение амплитуд М-ответов и ПДЧН с уменьшением СПИ. При ДСМНП развивался смешанный, преимущественно аксональный тип поражения периферических нервов.

Патобиохимические нарушения при ДСМНП, сопровождающейся НБС, протекают на фоне изменений показателей углеводного обмена, дисбаланса про-, антиоксидантной системы при высоком уровне субстанции Р и низком содержании норадреналина в крови. Использование ВЛОК и ницерголина дополнительно к БТ при данной патологии способствует уменьшению активации реакций ПОЛ и росту активности СОД, однако сохраняются окислительно-восстановительные сдвиги, для которых характерны лактаемия и повышение соотношения Л/П.

Таблица 6

Динамика линейных и объемных скоростей кровотока в коже при выполнении теста реактивной гиперемии у пациентов с ДСМНП основной группы до и после лечения (Ме и квантили)

Время измерения показателей		Скоростные характеристики микрогемоциркуляции			
		Vas, см/с	Vam, см/с	Qas, мл/мин/см ³	Qas, мл/мин/см ³
Исходные данные	до лечения	2,58 1,38; 3,1	1,20 0,71; 2,22	0,04 0,03;0,06	0,02 0,01;0,04
	после лечения	2,07 1,38; 2,41	1,14 0,77; 1,68	0,04 0,03;0,04	0,04 0,03;0,04
Период декомпрессии (в % к исходным значениям)					
1-я мин	до лечения	0 -9,1; 28,6	12,3 -11,6; 70,2	0 -9,1; 28,3	12,2 -28,9; 70,2
	после лечения	30,9 0; 59,9 p=0,0007	18 3,4; 76,4 p=0,004	30,8 0; 60 p=0,003	24,3 5,3; 81,8 p=0,0004
2-я мин	до лечения	0 -14,3; 33,3 18,5	-0,8; 71 p=0,039	0 -9,1; 66,7	26,3 -26,9; 71
	после лечения	15,5 -5; 35,7 p=0,011	16,3 7,3; 35,6 p=0,007	15,5 -5; 35,5 p=0,015	17 10,8; 52,5 p=0,0006
3-я мин	до лечения	-7,1 -27,4; 25 p=0,07	15,6 -27,5; 69,2	4,6 -25; 33,3	15,5 -27,6; 69,3
	после лечения	7,3 0; 33,3 p=0,02	13 -8,2; 44,1 p=0,07	0 0; 33,3	13,1 -3,7; 44,5 p=0,033
4-я мин	до лечения	0 -18,2; 33,3	11,8 -15,4; 75,8	4,6 -18,2;27,3	11,9 -47,2; 81,2
	после лечения	14,9 -5,6; 42,7 p=0,011	20,6 -7,5; 56,7 p=0,048	15 -5,5; 42,8 p=0,009	24,2 -4,6; 56,3 p=0,016
5-я мин	до лечения	0 -42,9; 27,3	5,0 -31,8; 51	4,6 -42,9; 27,3	5 -31,9; 51,4
	после лечения	0 -18,3; 31,7	2,5 -19; 52,2	0 -18,3; 31,7	-0,38 -13,6; 52,1

Примечание: p – различия статистически значимы в сравнении с исходными данными.

У пациентов основной группы достигнута более эффективная коррекция нарушений вазомоторной функции эндотелия с нормализацией показателей сосудистой реактивности в условиях выполнения теста реактивной гиперемии на фоне уменьшения количества парадоксальных реакций.

Динамика болевого синдрома и неврологической симптоматики под влиянием лечения была более позитивной у пациентов основной группы. Достоверное уменьшение уровня субстанции P в крови позволяет предполагать влияние ВЛОК и ницерголина на трансмиссию ноцицептивной информации с предотвращением дальнейшего снижения порога возбуждения ноцицепторов и свидетельствует о патогенетической обоснованности включения ВЛОК и ницерголина в лечебный комплекс при ДСМНП с НБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бархатова В.П. Нейротрансмиттеры и экстрапирамидная патология. – М.: Медицина, 1974. – 144 с.
2. Бриль Г.Е., Бриль А.Г. Гуанилатциклаза и НО-синтетаза – возможные первичные акцепторы энергии низкоинтенсивного лазерного излучения // Лазерная медицина. – 1997. – Т. 1, № 2. – С. 39-42.
3. Бывальцев В.А., Викулина Е.П., Титова Н.М. Прогностическая значимость индекса воспалительной активности при выборе лечебной тактики у пациентов с дискогенным болевым синдромом // Клиническая неврология. – 2009. – № 1. – С. 3-9.
4. Верес А.И., Нечипуренко Н.И., Ходулев В.И., Заброец Г.В., Войтов В.В. Разработка шкалы интегрированной оценки невропатии // Медицинские новости. – 2014. – № 1. – С. 54-57.
5. Гейниц А.В., Москвин С.В., Азизов Т.А. Внутривенное лазерное облучение крови. – М. – Тверь: Изд-во «Триада», 2006. – 144 с.
6. Глац С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
7. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. – М.: Боргес, 2007. – 192 с.
8. Данилов А.Б., Жаркова Т.Р. Фармакотерапия болевого синдрома при диабетической полиневропатии препаратом Залдиар // РМЖ. – 2007. – № 24. – С. 1816.
9. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты. – М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. – 343 с.
10. Зинякова Д.Н. Влияние локальной баротерапии на реовазографические показатели при полинейропатиях нижних конечностей // Рефлексология. – 2007. – № 1-2. – С. 16-19.
11. Зинякова Д.Н. Полинейропатии нижних конечностей: современные аспекты немедикаментозного лечения // Рефлексология. – 2007. – № 1-2. – С. 8-13.
12. Кемплер П. Диабетическая нейропатия: клинические проблемы и возможные подходы к лечению // Осложнения сахарного диабета: патофизиология и варианты патогенетического лечения: Междунар. рабочая встреча экспертов. – Рим, 2008. – С. 36-45.
13. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
14. Костюк В.А., Потапович А.И. Определение продуктов перекисного окисления липидов с помощью тиобарбитуровой кислоты в анаэробных условиях // Вопросы медицинской химии. – 1987. – № 3. – С. 115-118.
15. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопр. медицинской химии. – 1990. – Т. 36, № 2. – С. 88-91.
16. Мусихин Л.В., Бугровская О.И., Ширяев В.С., Смольников П.В., Хосровян А.М., Гребенкина М.А. Общеклинические и анестезиологические аспекты применения низкоинтенсивного лазерного излучения (обзор литературы) // Лазерная медицина. – 2013. – Т. 17, № 1. – С. 51-55.
17. Неврология. Национальное руководство /под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2015. – 1064 с.
18. Сахарный диабет / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. – 480 с.
19. Сивоус Г.И. Диабетическая периферическая полинейропатия: клиника, диагностика, лечение // Фарматека: международный медицинский журнал. – 2006. – № 17. – С. 75-78.
20. Силантьев К. Классическая неврология. – Волгоград: Панорама, 2006. – 399 с.
21. Скупченко В.В., Маховская Т.Т. Использование внутрисосудистой лазертерапии при ишемических нарушениях мозгового кровообращения // Журнал неврологии и психиатрии. – 1999. – № 4. – С. 37-42.
22. Ходулев В.И. Клинико-электронейромиографическая оценка болевой чувствительности у больных с диабетической дистальной симметричной полиневропатией // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2010. – № 1. – С. 62-67.
23. Ходулев В.И. Электронейромиографические паттерны и механизмы аксональной дегенерации периферических нервов при диабетической полиневропатии // Нервно-мышечные болезни. – 2015. – № 4. – С. 81-82.
24. Abdulla F., Smith P. Ectopic alpha2-adrenoceptors couple to N-type Ca2+ channels in axotomized rat sensory neurons. // J. Neurosci. – 1997. – Vol. 17, N 5. – P. 1633-1641.
25. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J., Hermann R., Kozlova N., Litchy W.J., Low P.A., Nehrlich D., Novosadova M., O'Brien P.C., Reljanovic M., Samigullin R., Schuette K., Stokov I., Tritschler H.J., Wessel K., Yakhno N., Ziegler D.; SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid:

- the SYDNEY trial. // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26, N 3. – P. 770-776.
26. *Baron R., Schattschneider J., Binder A., Siebrecht D., Wasner G.* Relation between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: a case-control study // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359, N 9318. – P. 1655-1660. – doi: 10.1016/S0140-6736(02)08589-6
27. *Du X., Matsumura T., Edelstein D., Rossetti L., Zsengellér Z., Szabó C., Brownlee M.* Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112, N 7. – P. 1049-1057. – doi: 10.1172/JCI18127
28. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352, N 9131. – P. 837-853.
29. *Marshall S., Flyvbjerg A.* Prevention and early detection of vascular complications of diabetes // *Brit. Med. J.* – 2006. – Vol. 333, N 7566. – P. 475-480. – doi: 10.1136/bmj.38922.650521.80
30. *McLachlan E.M., Jänig W., Devor M., Michaelis M.* Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia // *Nature*. – 1993. – Vol. 363, N 6429. – P. 543-546. – doi: 10.1038/363543a0
31. *Merskey H., Bogduk N.* Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Second Edition /prepared by the Task Force on Taxonomy of the International Association for the Study of Pain. – Seattle: IASP press, 2002. – 288 p.
32. *Otsuka M., Konishi S., Yanagisawa M., Tsunoo A., Akagi H.* Role of substance P as a sensory transmitter in spinal cord and sympathetic ganglia // *Ciba Found Symp.* – 1982. – N 91. – P. 13-34.
33. *Torebjörk E., Wahren L., Wallin G., Hallin R., Koltzenburg M.* Noradrenaline-evoked pain in neuralgia // *Pain*. – 1995. – Vol. 63, N 1. – P. 11-20.
34. *Vaskanyi T., Kempler P.* Diabetic neuropathy. New strategies for treatment // *Diabetes Obesity Metab.* – 2008. – Vol. 10, N 2. – P. 99-108. – doi: 10.1111/j.1463-1326.2007.00741.x
35. *Winblad B., Fioravanti M., Dolezal T., Logina I., Milanov I.G., Popescu D.C., Solomon A.* Therapeutic use of Nicergoline // *Clin. Drug Investigation*. – 2008. – Vol. 28, N 9. – P. 533-552.
36. *Ziegler D., Ametov A., Barinov A., Dyck P.J., Gurieva I., Low P.A., Munzel U., Yakhno N., Raz I., Novosadova M., Maus J., Samigullin R.* Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29, N 11. – P. 2365-2370. – doi: 10.2337/dc06-1216.

РОЛЬ ИММУННОЙ И ЦИТОКИНОВЫХ СИСТЕМ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДЕФОРМИРУЮЩЕГО АРТРОЗА ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА У БОЛЬНЫХ В РАННЕМ И ПОЗДНЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ИХ ЛЕЧЕНИЯ

© Момбеков А.О.², Дергунов А.В.¹, Войцицкий А.Н.¹, Дергунов А.А.¹, Войцицкий А.А.¹

¹ Кафедра патологической физиологии

Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург;

² Московский областной консультативно-диагностический центр для детей, Москва

E-mail: adergunov@list.ru

В статье изложены результаты исследования состояния иммунной и цитокиновой систем организма и их ответной реакции на повреждение тканей голеностопного сустава в раннем и позднем восстановительных периодах после лечения больных с деформирующим артрозом голеностопного сустава (ДАГС) в зависимости от степени выраженности клинических проявлений и направленности адаптивных реакций. Авторами получены сведения о том, что исход заболевания зависит от реактивности организма, которая во многом определяется состоянием иммунной и цитокиновой систем организма и ее ответной реакцией.

Ключевые слова: травма, голеностопный сустав, иммунная и цитокиновая система, лечение.

ROLE OF IMMUNE AND CYTOKINE SYSTEMS IN THE PATHOGENESIS OF DEFORMING ANKLE ARTHROSIS IN PATIENTS IN THE EARLY AND LATE RECOVERY PERIOD AFTER TREATMENT

Mombekov A.O.², Dergunov A.V.¹, Voitsitskiy A.N.¹, Dergunov A.A.¹, Voitsitskiy A.A.¹

¹ Department of Pathological Physiology of S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg;

² Moscow Regional Consultative and Diagnostic Center for Children, Moscow

In this article we present the results of investigating the immune and cytokine systems and their response to injury of ankle joint during early and late recovery period after treatment of patients with deforming arthrosis of ankle joints depending on severity of clinical symptoms and adaptive responses. Authors used a complex of psychometric, immunological, endocrine, X-ray and dopplerographic tests and came to the conclusion that the outcome of the disease depends on the reactivity of the body, which is determined by the state of the immune and cytokine systems and their response to the various joint tissue damage.

Keywords: trauma, ankle joint, immune and cytokine system, treatment.

Проблема костно-суставных нарушений в современной медико-биологической науке и практическом здравоохранении в связи с возрастающей заболеваемостью, их широким распространением не только среди пожилых людей, но и молодого трудоспособного населения, а также недостаточной эффективностью методов диагностики и лечения, дала импульс ООН и ВОЗ при поддержке правительств 120 стран мира и более 750 международных организаций объявить первую декаду третьего тысячелетия «Декадой болезней костей и суставов 2000-2010» с целью повысить осведомленность общества о заболевании костей, суставов и мышц, улучшить их профилактику и лечение [2, 8].

На долю болезней суставов приходится около трети из всех костно-суставных нарушений, 55% которых составляет деформирующий артроз голеностопного сустава (ДАГС) [4, 5]. По мнению В.В. Цурко, ДАГС клинически определяется более чем у 10-12% населения мира [9]. В России остеоартрозом различной локализации страдают 1-2% населения до 45 лет и 15-85% людей старшего возраста [6, 11].

На сегодняшний день проблема прогрессирующего деформирующего артроза голеностопного сустава в отдаленном периоде, в частности, такие вопросы, как прогнозирование течения процесса, адекватная клиничко-патофизиологическая и экспертная оценка, и, особенно, вторичная профилактика осложнений имеют важное социально-экономическое и общемедицинское значение [7].

Между тем, многие вопросы этой проблемы изучены недостаточно, некоторые из них остаются дискуссионными. ДАГС выявляется главным образом у людей трудоспособного возраста [1, 3, 12].

При травматическом повреждении ткани голеностопного сустава степень выраженности клинических проявлений и направленность адаптивных реакций зависят от характера и силы повреждающего агента, а также от реактивности и резистентности организма, состояния эндокринной и цитокиновых систем организма.

Исследование данных вопросов явилось целью этой работы.

Характеристика обследованных больных

Пол и возраст пациентов	Количество и возраст пациентов	
	1-я группа: катамнез до 3 лет (n=312)	2-я группа: катамнез более 10 лет (n=94)
Мужчины	424 (67,9%)	104 (55,3%)
Женщины	200 (32,1%)	84 (44,7%)

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предметом исследования явились две группы больных.

Первая из них состояла из 624 человек – в возрасте от 18 до 65 лет – в отдаленном периоде ДАГС различной степени тяжести с катамнезом до трех лет. Среди обследованных было 424 (67,9%) мужчин и 200 (32,1%) женщин, что объяснялось большей подверженностью травматизму, преимущественно производственному и транспортному, лиц мужского пола (см. табл. 1)

Следующей категорией, включенной в процесс исследования и представляющей интерес в связи с поставленными целями, явилась группа больных из 188 человек – в возрасте от 29 до 65 лет – в отдаленном периоде с ДАГС различной степени тяжести с катамнезом свыше десяти лет. Среди обследованных также преобладали мужчины – 104 (55,3%) и 84 (44,7%) женщины. Контролем служили показатели 58 здоровых лиц. Распределение мужчин и женщин было равномерным.

Наблюдение всех пациентов велось по единому диагностическому алгоритму, включающему все виды обследования, а именно: клиническое с использованием наборов психометрических тестов, комплексное иммунологическое, эндокринное, рентгеновизуализационные и доплерографические методы.

В комплекс иммунологического обследования входило исследование в сыворотки крови CD3, CD4, CD8 +Т-лимфоцитов, CD20+В-лимфоцитов, CD16+NK-лимфоцитов, определение концентрации интерлейкинов 1- β , 4, 6 и фактора некроза опухоли- α в сыворотке крови, а также изучение С3 и С4 компонентов комплемента, Ig А, М и G классов в сыворотке крови и острофазовых белков (гаптоглобина и церрулоплазмينا).

Имунологическое исследование проводилось путем определения моноклональных антител (МАТ) к CD3, CD4 и CD8 антигенам в прямой или непрямой реакции иммунной флюоресценции с учетом результатов на проточном цитофотометре или на люминесцентном микроскопе. Для определения Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрес-

соров, использовались диагностикумы, которые представляют собой фиксированный латекс, покрытый моноклональными антителами против CD3 (Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (Т-супрессоры). Кроме того, рассчитывался иммунореактивный индекс как соотношение процентного содержания Т-хелперов и Т-супрессоров (CD4/CD8).

Для характеристики В-клеточного звена использовалось количественное определение Ig А, М и G классов методом автоматизированной кинетической нефелометрии на приборе «Иммунно-химическая система» с применением моноспецифических сывороток против Ig А, М и G (принцип основан на измерении скорости возрастания интенсивности рассеяния света, происходящего из-за частиц, образованных в результате реакции антиген-антитело). Расчет абсолютного значения иммуноглобулинов проводили по калибровочным графикам, построенным по одной серии антииммуноглобулинов (Горьковский институт НИИ эпидемиологии и эмбриологии).

Статистическая обработка материала выполнена на персональном компьютере с использованием операционных сред: «Windows XP», «Microsoft Excel 2002», «Microsoft Power Point». Наглядное представление комбинаций полученных данных решалось с помощью таблиц и рисунков.

Достоверность различий средних значений оценивали с использованием непараметрических критериев Mann-Whitney, Kruskal-Wallis. Различия считали достоверными при 5% уровне значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о содержании CD3+ Т-лимфоцитов в периферической крови у больных ДАГС различной степени тяжести представлены на рисунке 1.

Так, при изучении процентного содержания общей популяции Т-лимфоцитов в отдаленном периоде ДАГС с различными сроками катамнестического наблюдения была прослежена следующая динамика. В раннем восстановительном периоде отмечалось снижение количества данной клеточной популяции прямо пропорционально тя-

жести ДАГС. В позднем восстановительном периоде у пациентов с легкой стадией ДАГС содержание CD3+Т-лимфоцитов не отличалось от контрольных значений и значений, зафиксированных в группах сравнения. При среднетяжелой стадии ДАГС содержание CD3+Т-лимфоцитов в крови также не отличалось от контрольных значений, но на 36% было выше значений, определяемых в группах сравнения. И, наконец, при тяжелой стадии ДАГС в позднем восстановительном периоде отмечалось повышение содержания CD3+Т-лимфоцитов в периферической крови на 25% по отношению к контрольным значениям и на 171% – по отношению к значениям, зафиксированным в раннем катамнестическом периоде наблюдения. Содержание CD4+Т-лимфоцитов в крови у данной категории больных имело такую же динамику, как у CD3+Т-лимфоцитов.

Представляет интерес изучения не только содержание общей популяции Т-лимфоцитов, но и отдельных субпопуляций данных клеток. Содержание CD8+Т-лимфоцитов отличалось от предыдущих показателей совершенно иной динамикой. В раннем восстановительном периоде содержание CD8+Т-лимфоцитов было обратно пропорционально степени тяжести травмы, а в позднем вос-

становительном периоде прослеживалась обратная динамика: по мере нарастания степени тяжести травмы увеличивалось процентное содержание CD8+Т-лимфоцитов.

Наиболее точно соотношение между лимфоцитами с хелперными и супрессорными свойствами отражает иммунорегуляторный индекс (ИРИ), который был изучен в данной работе. Изменение иммунорегуляторного индекса представлено в таблице 2.

Из таблицы следует, что в раннем восстановительном периоде клеточное равновесие смещалось в пользу лимфоцитов с супрессорными свойствами, а в позднем восстановительном периоде – в пользу Т-лимфоцитов с хелперными и индукторными свойствами. По всей видимости, в раннем катамнестическом периоде на фоне острого стресса, каким является травма или острое воспаление голеностопного сустава, организм пытается ограничить развитие иммунных реакций и предотвратить еще один стресс – аутоиммунную атаку. В позднем катамнестическом периоде при тяжелой стадии ДАГС степень выраженности иммунных реакций нарастает и формирует своеобразный порочный круг развития аутоиммунного процесса.

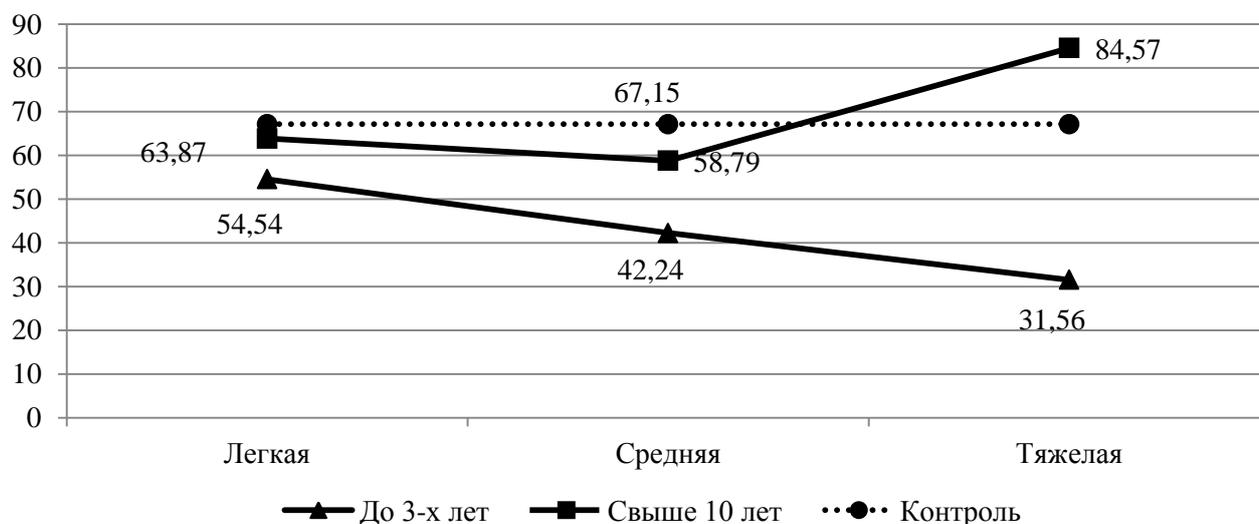


Рис. 1. Содержание CD3+Т-лимфоцитов в периферической крови у больных ДАГС различной степени тяжести.

Таблица 2

Динамика иммунорегуляторного индекса крови у больных с ДАГС различной степени тяжести в разные сроки катамнестического периода наблюдения (усл. ед.)

Степень тяжести	Катамнестический период до 3-х лет (M ± m)	Катамнестический период более 10 лет (M ± m)
Доноры	1,47±0,17	
Легкая	1,12±0,12*	1,36±0,14 "
Средняя	0,73±0,05*	1,04±0,09* "
Тяжелая	0,41±0,02*	3,19±0,21* "

Примечание: * – обозначены величины, достоверно отличающиеся от контроля; " – обозначены величины, достоверно отличающиеся от значений в группе сравнения.

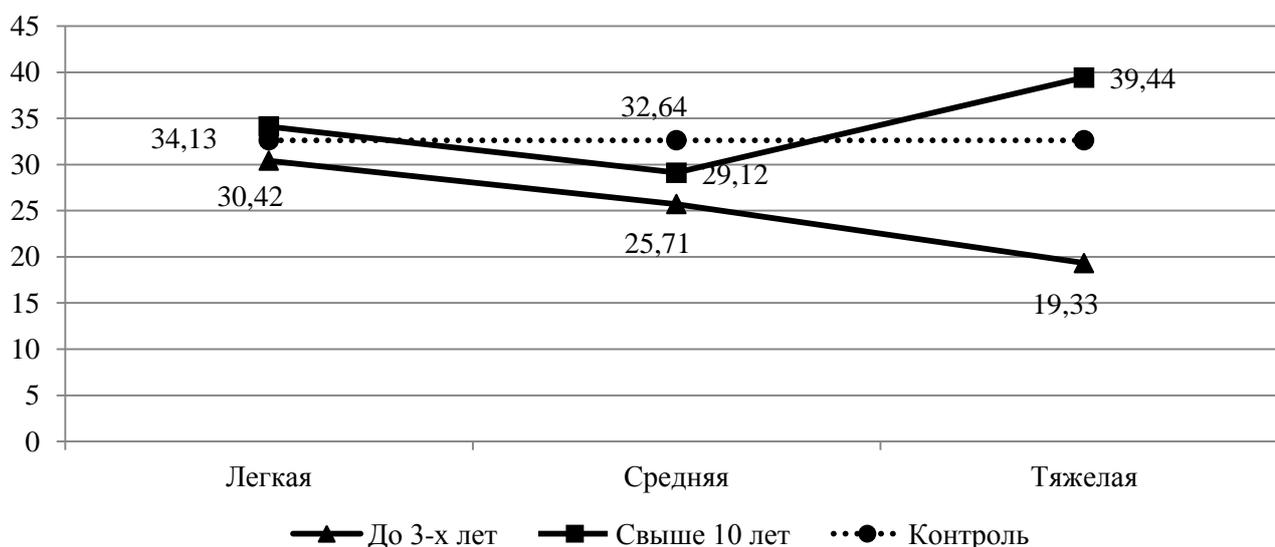


Рис. 2. Содержание интерлейкина-1 β в сыворотке крови у больных ДАГС различной степени тяжести в разные сроки катamnестического периода наблюдения (пкг/мл).

Содержание CD20+В-лимфоцитов в периферической крови в период наблюдения до трех лет отмечалось снижением содержания CD20+В-лимфоцитов в крови; причем, чем тяжелее было заболевание или травма, тем ниже было количество CD20+В-лимфоцитов в сыворотке крови. В период наблюдения пациентов свыше 10 лет изучаемый показатель достоверно отличался от контрольных значений только у пациентов с тяжелой стадией ДАГС и был выше контрольных значений на 65%. Таким образом, можно говорить о длительном подавлении на фоне травматического стресса гуморального звена иммунной системы.

Содержание CD16+ НК-лимфоцитов в крови при легкой стадии заболевания или травме голеностопного сустава на протяжении всего периода наблюдения достоверно не отличалось от контрольных значений, не было различий в содержании CD16+НК-лимфоцитов и между группами сравнения. При ДАГС средней степени тяжести отмечалось снижение данного показателя на 39% по отношению к контрольным значениям в группе пациентов, наблюдавшихся в первые 3 года после заболевания или травмы, а в группе пациентов, наблюдавшихся в период свыше 10-и лет после травмы, содержание CD16+НК-лимфоцитов в сыворотке крови не отличалось от контрольных значений, но на 85% превышало значения данного показателя, определенные у пациентов с легкой стадией ДАГС. При тяжелой стадии заболевания в содержании CD16+НК-лимфоцитов в крови была следующая динамика: их содержание было снижено в обеих группах наблюдения, разница между группами составила 82%, более выраженное снижение отмечалось в ранние сроки наблюдения. Таким образом, данные клетки были в большей степени подвержены

супрессии на фоне травматического воздействия и в дальнейшем, по-видимому, не вовлекались в иммунные процессы.

Учитывая сходные клеточные реакции в ответ на травму голеностопного сустава, мы можем предположить наличие регуляторной системы, способной координировать поведение клеток в ходе воспалительной реакции на травматическое повреждение. Вероятно, что контроль иммунной реактивности к компонентам поврежденных тканей ГС не может происходить исключительно, изолируя антигены. Скорее, движение иммунокомпетентных клеток в тканях ГС должно находиться под сильным влиянием регуляторной системы, какой является цитокиновая система.

Известно, что интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) играет важную роль во взаимодействии нейроэндокринной и иммунной систем. Помимо того, что ИЛ-1 β продуцируют преимущественно макрофаги, способностью к синтезу обладают клетки, локализованные в гипофизе, гипоталамусе (паравентрикулярное и супраоптическое ядра), надпочечниках, что подтверждает особенно важную роль данного цитокина, как медиатора двунаправленного действия при различных стрессорных воздействиях, в том числе и таких как травма.

Динамика ИЛ-1 β у больных в разные сроки катamnестического периода представлена на рисунке 2.

У больных ДАГС легкой степени тяжести содержание ИЛ-1 β в сыворотке крови не отличалось от контрольных значений на протяжении всего срока наблюдения. При средней и тяжелой степени тяжести в раннем катamnестическом периоде отмечалось снижение ИЛ-1 β в сыворотке прямо пропорционально тяжести травмы; в период наблюдения свыше 10-и лет после травмы содер-

жение данного цитокина не отличалось от контрольных значений и значений, определяемых у больных с легкой и среднетяжелой стадиями заболевания. У больных с катамнезом свыше 10 лет с тяжелой стадией ДАГС отмечалось повышение изучаемого показателя.

Интерлейкин-4 (ИЛ-4) по направленности действия не относится к классическим провоспалительным цитокинам и характеризуется широким спектром действия на В-клетки (вхождение в S-фазу), Т-клетки (индуктор пролиферации и дифференцировки), тимоциты, макрофаги (повышение экспрессии Ia-антигенов), гемопоэтические предшественники, эозинофилы (поддерживает рост), нейтрофилы и эпителиальные клетки, влияет на изотопическое переключение синтеза IgE и IgG1 в В-клетках, стимулированных липополисахаридом. Учитывая большую вероятность развития иммунных реакций в нервной ткани при черепно-мозговой травме, изучение содержания данного цитокина представлялось весьма интересным.

Содержание ИЛ-4 в сыворотке крови у пациентов контрольной группы было зафиксировано на уровне $25,22 \pm 2,93$ пкг/мл. У пациентов с легким течением заболевания не было зафиксировано достоверных различий значений изучаемого показателя по сравнению с группой контроля. При среднетяжелой закрытой форме ДАГС в раннем катамнестическом периоде отмечалось снижение содержания ИЛ-4 на 28%. В период наблюдения свыше 10-и лет после травмы у пациентов данной группы содержание ИЛ-4 возвращалось к контрольным значениям. При тяжелой стадии ДАГС в раннем катамнестическом периоде наблюдения содержание ИЛ-4 в сыворотке крови было ниже контрольных значений на 41%, а в позднем – значения данного показателя превышали контрольные на 30%.

Таким образом, динамика показателей содержания ИЛ-4 в период наблюдения до 3 лет после заболевания подтверждает наличие посттравматической иммуносупрессии. Повышение уровня ИЛ-4 в позднем восстановительном периоде у больных с тяжелой стадией ДАГС, по-видимому, связано с его участием в регуляции иммунного ответа на выраженное повреждение тканей ГС.

Особый интерес врачей к интерлейкину-6 (ИЛ-6) связан с весьма разнообразным характером его действия, участием не только в процессе воспаления, но и в регуляции функций эндокринной системы и обмена веществ. ИЛ-6 можно рассматривать и как провоспалительный, и как противовоспалительный цитокин. Он вырабатывается не только клетками иммунной системы и вспомогательными клетками, обладающими иммунной функцией (моноцитами, макрофагами, лимфоцитами, эндотелиоцитами, астроцитами и

клетками микроглии), но также многими клетками, не имеющими прямого отношения к иммунной системе, а также нейросекреторными клетками паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса. Это свидетельствует о важной роли данного цитокина при реакции организма на стресс.

При изучении концентрации ИЛ-6 и фактора некроза опухоли- α (ФНО α) в сыворотке крови у больных в отдаленном периоде ДАГС было показано, что концентрация данных цитокинов превышала нормативное значение только у пациентов с тяжелой стадией заболевания.

Таким образом, все клинические варианты течения ДАГС у больных с катамнезом до трех лет характеризуются прогрессивным, связанным с тяжестью полученной травмы ($t=6,92$, $n'=1$, $p<0,001$), снижением концентрации ИЛ-1 β и ИЛ-4, CD3+, CD4+, CD16+, CD20+ и ИРИ в сыворотке крови, а также повышением процентного содержания CD8+, ИЛ-6 и ФНО α в сыворотке крови, что свидетельствует о хронизации процесса и развитии вторичной комбинированной иммунной недостаточности. При длительности катамнестического наблюдения свыше десяти лет содержание ИЛ-1 β и ИЛ-4, CD3+, CD4+, CD20+ и ИРИ по мере утяжеления течения заболевания ($\chi^2=123,0$, $n'=3$, $p<0,001$, $gk=0,700$) повышались при одновременном снижении уровней CD8+ и CD16+ в сыворотке крови, что позволяет расценивать данный факт как активацию гуморального звена иммунной системы и увеличение активности иммунно-воспалительного процесса в нервной ткани.

О развитии системного воспалительного ответа при тяжелых стадиях ДАГС, взаимосвязи нервных и иммунных механизмов говорят и показатели острофазовой реакции. Так, у больных с последствиями среднетяжелой и тяжелой стадиями ДАГС было выявлено повышение концентрации C3 компонента комплемента в сыворотке крови, а у пациентов с тяжелой стадией – C4 компонента комплемента и церулоплазмينا.

В то же время содержание гаптоглобина существенно повышалось в сыворотке крови у больных в отдаленном периоде тяжелой стадией ДАГС.

Интересно изменение содержания различных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови у больных в отдаленном периоде ДАГС различной степени тяжести.

У больных в отдаленном периоде среднетяжелой и тяжелой стадиями ДАГС было выявлено значительное превышение концентрации IgM в сыворотке крови по сравнению с контрольным уровнем.

В то же время концентрация IgA в сыворотке крови отличалась от контрольного уровня только

у больных в отдаленном периоде тяжелой стадией ДАГС. Она была соответственно на 32% и 25% ниже. Учитывая, что данный иммуноглобулин является секреторным, т.е. синтезируется плазматическими клетками в различные секреты, можно говорить, что снижение содержания IgA при наличии активированных В-лимфоцитов может свидетельствовать о нарушении переключения плазматических клеток с синтеза IgM на синтез IgA (Bobinac D., 2004). Вероятно, это связано с блокадой ФНО α активности ИЛ-4, который стимулирует гуморальный иммунный ответ и способствует переключению синтеза иммуноглобулинов плазматическими клетками.

Однако говорить о блокаде механизмов переключения синтеза иммуноглобулинов вторичного иммунного ответа не приходится. При изучении содержания IgG в сыворотке крови было обнаружено их достоверное повышение в обеих биологических средах у больных в отдаленном периоде среднетяжелой и тяжелой стадиями ДАГС (на 49% и 118% в крови). Вероятно, что изменение в состоянии нейроиммунной системы приводит к активации вегетативных центров ЦНС, что в свою очередь может стимулировать иммунную систему.

Таким образом, все клинические варианты деформирующего артроза голеностопного сустава у больных с катамнезом до трех лет характеризуются прогрессивным, связанным с тяжестью полученной травмы, снижением концентрации интерлейкинов-1 β и -4, CD3+, CD4+, CD16+, CD20+ и иммуно-регуляторного индекса, а также повышением процентного содержания CD8+, что свидетельствует о развитии вторичной комбинированной иммунной недостаточности. При длительности катамнестического наблюдения свыше десяти лет содержание интерлейкинов-1 β и -4, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости, значения CD3+, CD4+, CD20+ и иммуно-регуляторного индекса по мере утяжеления травмы повышалось при одновременном снижении уровней CD8+ и CD16+, что позволяет расценивать данный факт, как активацию гуморального звена иммунной системы и увеличение активности иммуно-воспалительного процесса в тканях сустава.

Для больных в отдаленном периоде деформирующего артроза голеностопного сустава характерно существенное нарушение регуляции как клеточного, так и гуморального звеньев иммунной системы, проявляющееся прогрессивным снижением содержания про- и противовоспалительных цитокинов, снижением хелперно-индукторной субпопуляции Т-лимфоцитов, иммуно-регуляторного индекса, естественных кил-

леров и В-лимфоцитов, на фоне повышения процентного содержания супрессорно-эффекторной субпопуляции Т-клеток, находящейся в прямой зависимости от степени тяжести заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Т.М., Огрызко Е.В., Редько И.А. Травматизм в Российской Федерации в начале нового тысячелетия // Вестн. травматол. ортопед. – 2007. – № 2. – С. 59-63.
2. Галушко Е.А., Большакова Т.Ю., Виноградова И.Б., Иванова О.Н., Лесняк О.М., Меньшикова Л.В., Петрачкова Т.Н., Эрдес Ш.Ф. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты) // Научно-практическая ревматология. – 2009. – Т. 47, № 1. – С. 11-17. – doi: 10.14412/1995-4484-2009-136
3. Дробышев В.А., Шпагина Л.А., Кармановская С.А., Кокоулин А.Г. Возможности применения динамической электростимуляции в консервативном лечении профессиональных артрозов [Электронный ресурс] // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 3. – Режим доступа: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=718, свободный (07.02.2017).
4. Дедух Н.В., Жигун А.И., Ролик А.В. Регенерация суставного хряща: достижения и перспективы // Ортопед. травматол. – 1997. – № 3. – С. 25-26.
5. Зазірний І.М. Лікувальна тактика при остеоартрозі колінного суглоба // Лік. справа. – 2002. – № 1. – С. 77-80.
6. Миронов С.П., Омеляненко Н.П., Орлецкий А.К., Марков Ю.А., Карпов И.Н. Остеоартроз: современное состояние проблемы (аналитический обзор) // Вестн. травматол. и ортопед. им. Н.Н. Приорова. – 2001. – № 2. – С. 96-99.
7. Омеляненко Н.П., Слуцкий Л.И. Соединительная ткань (гистофизиология биохимия). – М.: Известия, 2010. – С. 48-50.
8. Поворознюк В.В. Остеопороз и биохимические маркеры метаболизма костной ткани // Лабораторная диагностика. – 2002. – № 1. – С. 53-61.
9. Цурко В.В., Шавловская О.А. Комплексный подход в терапии остеоартроза: в фокусе Цель Т // РМЖ. – 2014. – № 27. – С. 1989.
10. Bobinac D., Spanjol J., Zoricic S., Maric I. Changes in articular cartilage and subchondral bone histomorphometry in osteoarthritic knee joints in humans // Bone. – 2003. – Vol. 32, N 3. – P. 284-290.
11. Burr D.B., Schaffler M.B. The involvement of subchondral mineralized tissues in osteoarthrosis: quantitative microscopic evidence // Microsc Res Tech. – 1997. – Vol. 37, N 4. – P. 343-357. – doi: 10.1002/(SICI)1097-0029(19970515)37:4<343::AID-JEMT9>3.0.CO;2-L
12. Lajeunesse D. The role of bone in the treatment of osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. – 2004. – Vol. 12, Suppl A. – P. S34-S38.

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАДИЦИОННОЙ ТЕРАПИИ СВИЩЕВОЙ ФОРМЫ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРАПРОКТИТА

© Заикин Е.Ю.¹, Лазаренко В.А.¹, Калуцкий П.В.², Калуцкий А.П.¹

¹Кафедра хирургических болезней ФПО, ²кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии
Курского государственного медицинского университета, Курск
E-mail: ohnza@mail.ru

Исследовано влияние традиционной терапии на состояние клеточного иммунитета и цитокиновый статус крови больных с параректальными свищами. Установлено, что развитие параректальных свищей сопровождается формированием выраженного дисбаланса субпопуляций лимфоцитов и цитокинов. В результате традиционной терапии корригировались 9 из 17 измененных показателей. Дисбаланс по 3 показателям сохранялся, а еще по 5 усилился. Таким образом, традиционное лечение параректальных свищей у больных хроническим парапроктитом не позволяет добиться устранения сформировавшегося дисбаланса иммунологических показателей, что требует включения в схему терапии иммуномодуляторов.

Ключевые слова: параректальные свищи, клеточный иммунитет, цитокины, традиционная терапия.

IMMUNOLOGICAL EFFICACY OF TRADITIONAL THERAPY OF FISTULOUS FORMS OF CHRONIC PARAPROCTITIS

Zaikin E.Yu.¹, Lazarenko V.A.¹, Kalutsky P.V.², Kalutsky A.P.¹

¹Department of Surgical Diseases of FPE, ²Department of Microbiology, Virology, Immunology
of Kursk State Medical University, Kursk

The influence of the conventional therapy on the state of cellular immunity and cytokine status in the blood of patients with perianal fistulas was studied. The development of perianal fistulas is accompanied by the formation of pronounced imbalance of lymphocyte subpopulations and cytokines. As a result of the traditional therapy 9 among 17 indicators changed were corrected. The imbalances in 3 indicators persisted, and in other 5 even increased. Thus, the conventional treatment of perianal fistulas in patients with chronic paraprocitis does not eliminate the formed imbalance of immunological indicators that requires immunomodulators to be included in the therapeutic scheme.

Keywords: adrectal fistula, cellular immunity, cytokines, traditional therapy.

Свищевая форма хронического парапроктита является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний в практике колопроктолога. По данным профилактических осмотров и обращаемости больных с прямокишечными свищами установлено, что до 0,5% лиц трудоспособного возраста страдают данным заболеванием [7]. В структуре колопроктологических заболеваний ректальные свищи составляют от 15 до 30% [10]. До настоящего времени проблема лечения свищей прямой кишки остается актуальной, так как частота неудовлетворенных исходов оперативного вмешательства составляет от 7 до 30% [3, 8, 9]. Большое количество разработанных способов хирургического лечения, препаратов для местного и общего лечения, физиотерапевтических методов свидетельствует о том, что до сих пор нет единого взгляда на лечение данной патологии.

Течение и исход заболевания в значительной степени зависят от состояния иммунологической реактивности организма. Так, известно, что при заболеваниях, сопровождающихся нагноительным процессом, в том числе и парапроктите,

наблюдаются выраженные сдвиги в состоянии клеточного и гуморального иммунитета, вплоть до развития вторичных иммунодефицитов [4, 5, 6, 7]. Поэтому представляет интерес то, в какой степени проводимое лечение сказывается на состоянии иммунобиологических параметров данной категории пациентов.

Целью настоящего исследования явилось изучение иммунологической эффективности традиционной терапии у больных со свищевой формой хронического парапроктита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании на основе добровольного согласия приняли участие 28 больных с подтвержденным диагнозом хронического парапроктита в возрасте от 31 года до 60 лет, поступивших для лечения в колопроктологическое отделение ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница святителя Иоасафа». У всех больных при поступлении производился забор венозной

крови, в которой методом проточной цитометрии на аппарате *Beckman Coulter Epics XL* с моноклональными антителами оценивали содержание клеток с фенотипами $CD3^+CD19^-$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD3^+HLA-DR^+$, $CD3^+CD16^+56^+$, $CD3^+CD16^+56^+$. Кроме того, в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов ВЕКТОР-БЕСТ (ООО «ВЕКТОР-БЕСТ», г. Новосибирск) оценивали уровни следующих цитокинов: ФНО- α , интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин-2 (ИЛ-2), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-10 (ИЛ-10), интерферон- γ (ИНФ- γ) и рецепторный антагонист интерлейкина-1 (РАИЛ-1). В качестве контроля использовали результаты исследований показателей у 20 здоровых добровольцев.

Лечение больных с хроническим парапроктитом проводилось в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи больным с хроническим парапроктитом, а также клиническими рекомендациями ГНЦК колопроктологии (Москва, 2013). Пациенты получали стандартное лечение, включавшее хирургическое вмешательство. В послеоперационном периоде больные получали противовоспалительную терапию, анальгетики, в том числе и наркотические, производилось регулярное выполнение перевязок, заключающихся в очищении ран растворами антисептиков и нанесении на раневую поверхность мазевых основ на водорастворимой основе. На 10-е сутки лечения проводился повторный забор 10 мл венозной крови у каждого пациента с целью оценки изменений иммунного статуса.

В работе со здоровыми людьми и больными хроническим парапроктитом соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации [11] и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакетов прикладных программ «Excel» и «Statistica 8.0». При проверке исследуемых групп на нормальность распределения с использованием критериев Шапиро-Уилка и χ^2 выявлено отклонение от нормального закона распределения. Поэтому для сравнения иммунологических показателей контрольной и изучаемых групп использовался непараметрический вариант критерия Ньюмена-Кейлса [1, 2]. Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных с параректальными свищами имели место значительные изменения со стороны 17 из 19 исследованных показателей, характеризующих состояние иммунной системы организма. Это выражалось в увеличении по сравнению с данными здоровых лиц абсолютного количества лимфоцитов, несущих маркеры $CD3^+CD8^+$, $CD3^+CD16^+56^+$ и $CD3^+HLA-DR^+$, а также относительного содержания клеток с фенотипом $CD3^+CD19^-$, $CD3^+CD8^+$, $CD3^+HLA-DR^+$, $CD3^+CD16^+56^+$ и $CD3^+CD16^+56^+$. Вместе с тем абсолютное число лимфоцитов $CD3^+CD19^-$ и $CD3^+CD16^+56^+$ было ниже значений группы контроля. Концентрация провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-8), также ИНФ- γ значительно (до 5,58 раза) превышали показатели здоровых лиц. В то же время увеличение концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и рецепторного антагониста интерлейкина-1 было менее выраженным – 2,12-2,2 раза. При этом концентрация ИЛ-2 характеризовалась уменьшением в 1,8 раза по сравнению с показателями здоровых людей.

Традиционная терапия больных со свищевыми формами хронического парапроктита привела к коррекции абсолютного количества лимфоцитов $CD3^+CD19^-$ и $CD3^+CD16^+56^+$, относительного содержания $CD3^+CD8^+$, $CD3^+HLA-DR^+$, значений ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-8 (наиболее выраженно ИЛ-1 β), рецепторного антагониста интерлейкина-1 и ИЛ-2 (рис. 1). В то же время имевшийся дисбаланс по таким показателям, как абсолютное число лимфоцитов субпопуляций $CD3^+CD16^+56^+$ и $CD3^+CD8^+$, относительное содержание клеток, несущих маркеры $CD3^+CD16^+56^+$, а также уровень ИЛ-10 и ИНФ- γ еще более усилился. При этом по-прежнему сохранялся дисбаланс относительного содержания $CD3^+CD19^-$, $CD3^+CD16^+56^+$ лимфоцитов и абсолютного числа $CD3^+HLA-DR^+$ клеток. Кроме того, абсолютное значение субпопуляции лимфоцитов с фенотипом $CD3^+CD4^+$ достоверно превысило значения здоровых лиц.

Таким образом, традиционное лечение параректальных свищей у больных хроническим парапроктитом не позволяет добиться устранения сформировавшегося дисбаланса иммунологических показателей, что требует включения в схему терапии иммуномодуляторов.

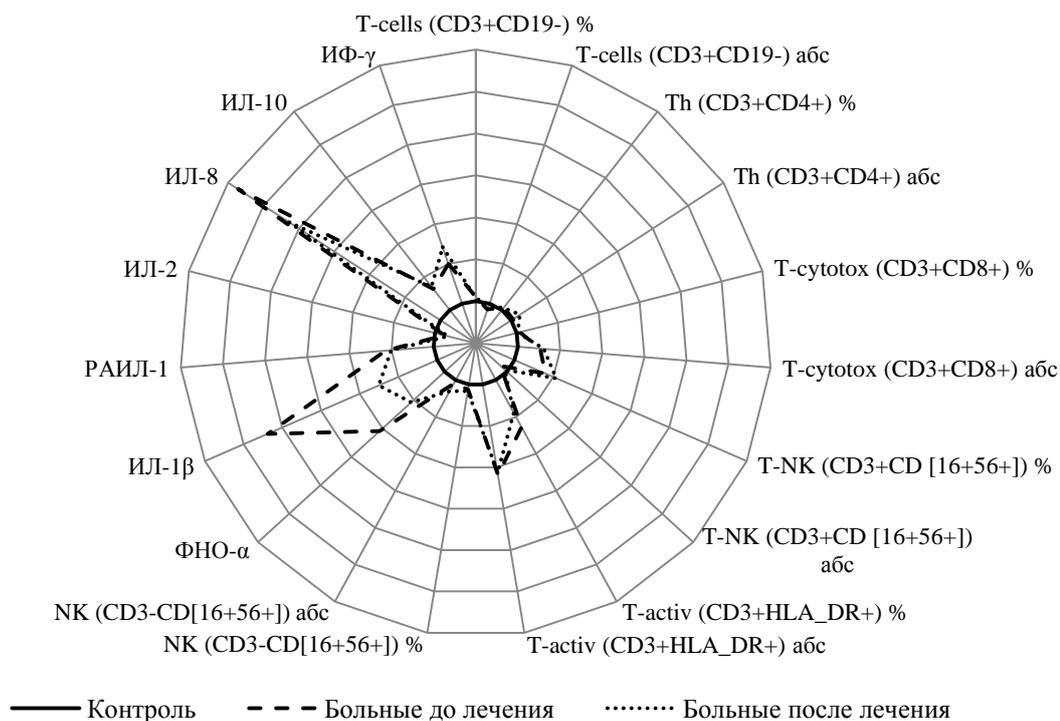


Рис. 1. Уровни субпопуляций лимфоцитов и цитокинов в крови больных с параректальными свищами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
2. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. – Издание 2-е. – Л.: Медицина, 1973. – 141 с.
3. Дульцев Ю.В., Саламов К.Н. Параноктит. – М.: Медицина, 1991. – 560 с.
4. Завада Н.В., Гаин Ю.М., Алексеев С.А. Хирургический сепсис: Учеб. пособие для мед. вузов – Минск: Новое знание, 2003. – 236 с.
5. Заикин Е.Ю., Лазаренко В.А., Калущий П.В., Калущий А.П., Григорьев Н.Н. Состояние цитокинового звена иммунитета у больных с параректальными свищами // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2016. – № 4. – С. 46-48.
6. Кузин М.И. Хирургические болезни. – М.: Медицина, 1986. – 704 с.
7. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Пептидные биорегуляторы. – М.: Вузовская книга, 2004. – 402 с.
8. Назаров Л.У. Объективная оценка функции сфинктера заднего прохода после операции по поводу свищей прямой кишки // Вестн. хирургии. – 1996. – № 11. – С. 92-107.
9. Чернов А.А., Жуков Б.Н., Исаев В.Р. Оптимизация хирургического лечения больных со сложными экстра- и чресфинктерными параректальными свищами // Казан. мед. журн. – 2007. – № 6. – С. 604-605.
10. Vasilevsky C.A., Gordon P.H. The incidence of recurrent abscess or fistula-in-ano following anorectal suppuration // Dis. Colon. Rectum. – 1984. – Vol. 27. – P. 126-130. – doi:10.1007/BF02553995
11. World Medical Association Declaration of Helsinki // Bulletin of the World Health Organization. – 2001. – Vol. 79, N 4. – P. 373-374.

ЭРГОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНОВ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ

© *Ананьев Р.В.¹, Бровкина И.Л.¹, Прокопенко Л.Г.², Прокопенко Н.Я.¹*

¹ Кафедра спортивной медицины и лечебной физкультуры, ² кафедра биологической химии
Курского государственного медицинского университета, Курск
E-mail: romanananayev@mail.ru

Введение в организм подопытных крыс гепатотропных ядов в совокупности с голоданием и переохлаждением в первые дни применения повышает работоспособность, а в последующем при продолжении воздействия повреждающих факторов приводит к резкому ее снижению и появлению спленцитов с эргосупрессорными свойствами. Применение витаминов А и В₁ по отдельности нормализует работоспособность, а при совместном применении отменяет действия эргосупрессорных эффектов гепатотропных ядов, эти эффекты развиваются при участии спленцитов. Применение витаминов А, Е и С вызывало выраженный эргопротекторный эффект, а совместный прием с тиаминном, карнитинном и биотином повышал работоспособность крыс при воздействии голодания и переохлаждения. Этот эффект усиливался при применении совместно с полиненасыщенными фосфолипидами (эссенциале).

Ключевые слова: энергизирующие и антиоксидантные витамины, гепатотропные яды, эргопротекторный эффект, работоспособность, полиненасыщенные фосфолипиды.

ERGOPROTECTIVE ACTION OF VITAMINS IN TOXIC LIVER INJURY

Ananiev R.V.¹, Brovkina I.L.¹, Prokopenko L.G.², Prokopenko N.Ja.¹

¹ Department of Sports Medicine and Exercise Therapy, ² Department of Biological Chemistry of
Kursk State Medical University, Kursk

The introduction of hepatotropic poisons into experimental rats' body along with starvation and hypothermia increases efficiency on the first days of the introduction, and afterwards with continued exposure to damaging factors it leads to a sharp efficiency decrease and to appearance of splenocytes with ergosuppressive properties. The use of vitamins A and B₁ when used separately normalizes efficiency and their combined application cancel the action of ergosuppressive effects of hepatotropic poisons. These effects are developed with the participation of splenocytes. The use of vitamins A, E and C causes a pronounced ergoprotective effect, and their co-administration with thiamine, carnitine and biotin improves efficiency in rats under the influence of starvation and hypothermia. This effect is intensified when used together with polyunsaturated phospholipids (Essentiale).

Keywords: energizing and antioxidant vitamins, hepatotropic poisons, ergoprotective effect, efficiency, polyunsaturated phospholipids.

Изучение метаболических последствий нарушения различных форм окислительно-энергетического гомеостаза показало, что все они характеризуются снижением физической работоспособности. Движение является важнейшим проявлением жизнедеятельности организма. В процессе эволюции из инструментов взаимодействия с внешней средой движение превратилось в один из ведущих факторов гомеостаза.

Гомеостаз напряжения, сопутствующий мышечной деятельности, является необходимым условием поддержания гомеостаза покоя [6]. На уровне целостного организма движение лежит в основе функционирования сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и иммунной систем. Ограничение двигательной активности и физической работоспособности, наблюдающиеся при различных формах стресса и патологии, приводит к значительному нарушению метаболизма и функциональной активности физиологических систем, процессов адаптации к

неблагоприятным условиям внешней среды [10]. Повышение способности выполнять физические нагрузки является необходимым условием профилактики и лечения многих заболеваний.

В основе снижения двигательной активности и физической работоспособности лежит дисбаланс окислительно-энергетических процессов, связанный с нарушением структуры и функций клеточных мембран [18].

При пероральном поступлении в организм ксенобиотиков основное количество их захватывается гепатоцитами. Печень является первичным паренхимальным органом на пути крови, оттекающей от кишечника. через который в организм проникает основное количество пищевых, лекарственных и токсических веществ. Гепатоциты находятся под постоянным давлением различных раздражителей химической природы [14]. Реакцией на эти раздражители являются изменение каталитической активности ферментативных систем, образование и

выделение в кровь различных соединений, оказывающих влияние на осуществление множества важных жизненных процессов. Выявлена роль печени в регуляции неспецифической защиты и иммунологической реактивности [8]. В печени синтезируются соединения (креатинфосфат, глюкоза, кетоновые тела), необходимые для работы мышечной ткани [12]. При поражении печени ее функциональные связи с физиологическими системами нарушаются, это становится одной из причин развития различных форм патологии. Поступление в организм токсических продуктов приводит к возникновению дефицита витаминов, необходимых для осуществления сократительной функции мышечной ткани (А, Е, В₁, В₅, В₆, В₉) [2].

Учитывая это, есть основания предполагать, что эффективными корректорами двигательных функций при различных формах нарушения гомеостаза могут быть витамины, обладающие антиоксидантными свойствами и энергизирующей активностью, применяемые в сочетании с мембранотропными соединениями.

Целью работы было изучение влияния гепатотропных ядов на физическую работоспособность и выяснение возможности ее коррекции витаминами, характеризующимися антиоксидантными и энергизирующими свойствами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на крысах Вистар массой 160-180 г. Животным десятикратно внутрижелудочно вводили ССL₄ по 2 мл на 100 г массы тела один раз в сутки с интервалом 24 часа или D-галактозамин (D-ГА) по 0,5 мл на 100 г массы тела по той же схеме. Животные не получали пищи (при свободном доступе к воде). Охлаждение вызывали содержанием в воде, имеющей температуру 10⁰С, в течение 5 часов. Длительность эксперимента равнялась 15 суткам.

Крысам внутримышечно вводились композиции препаратов витаминов А (10 мг/кг), Е (20 мг/кг), С (30 мг/кг) или тиамин (2 мг/кг), карнитин (5 мг/кг), биотин (3 мг/кг). Эссенциале вводили внутривентриально 10 мг/кг. Животные получали препараты ежедневно в течение всего периода наблюдения. [15]. О возникновении токсического гепатита судили по повышению активности аспартат- и аланинаминотрансферазы (АСТ и АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и общего билирубина (ОБ) в плазме крови, концентрации диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) в гомогенате печени. Маркером состояния

энергетического обмена служило содержание 2,3-бифосфоглицерата (БФГ) аденозинтрифосфата (АТФ) в эритроцитах. Нарушение белково-синтетической функции печени выявляли по снижению концентрации белка в плазме крови [11].

Физическую работоспособность оценивали по максимальной продолжительности плавания при температуре воды 25±1⁰С, с грузом 8% массы тела (физическая нагрузка высокой интенсивности – (ФНВИ) или 20% массы тела (физическая нагрузка субмаксимальной интенсивности – (ФНСИ) [3].

Донорами сыворотки были отравленные не получавшие и получавшие витамины крысы, сыворотку выделяли через 4 часа после заключительного введения ССL₄ и вводили трехкратно с интервалом 24 часа по 0,5 мл на 100 г массы тела. Спленоциты получали из размельченной массы органа путем выдавливания клеток в стеклянном гомогенизаторе, отмывали средой 199, суспензировали в 0,15 М NaCl и вводили внутривенно интактным животным по 10⁷ клеток в объеме 0,2 мл. Кроме того, готовили взвесь спленоцитов в среде 199, (3·10⁹ ядросодержащих клеток на 3 мл среды). Взвесь инкубировали в стерильных силиконизированных пробирках в течение 4 часов при температуре 37⁰С [9], ресуспензируя через каждые 30 минут. После инкубации клетки осаждали центрифугированием. Спленоциты интактных крыс взвешивали в сыворотке животных, отравленных ССL₄ (5·10⁷ в 3 мл сыворотки), и инкубировали в течение 3 часов при 37⁰С. После инкубации клетки отмывали средой 199, суспензировали в 0,15 М NaCl и вводили крысам, получавшим витамины.

Статистическую обработку проводили по общепринятым критериям вариационно-статистического анализа с вычислением средних величин (М), ошибки средней арифметической (m) с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Excel 2010. Сущность различий оценивали по t-критерию Стьюдента, которые считали статистически значимыми при p≤0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Десятикратное поступление ССL₄ вызывало снижение физической работоспособности высокой и субмаксимальной интенсивности. Витамины А и В₁ введенные отравленным животным, по отдельности повышали, но не нормализовали способность выполнять ФНВИ и ФНСИ. Более выраженный эргопротекторный эффект наблюдался при введении витамина В₁.

А совместное применение витаминов нормализовало выполнение ФНВИ и ФНСИ (таблица 1).

После десятикратного CCl_4 в крови животных повышалась активность трансаминаз, коэффициент АСТ/АЛТ оставался ниже 1. В эритроцитах снижалось содержание БФГ и АТФ, в печени повышалась концентрация ДК и МДА. Содержание белка в плазме крови отравленных крыс не отличалось от контроля.

Сыворотка крови отравленных крыс снижала физическую работоспособность у интактных животных. Введение витамина А предотвращало накопление в сыворотке соединений, снижающих физическую работоспособность. Витамины B_1 такого эффекта не вызывал.

Введение сыворотки отравленных CCl_4 крыс животным, получившим витамин А, снижало работоспособность высокой и субмаксимальной интенсивности. В отличие от этого крысы, получавшие витамин B_1 , были резистентны к действию сыворотки отравленных животных (таблица 2).

Спленоциты крыс, отравленных CCl_4 , при введении интактным животным, снимали их

способность выполнять ФНВИ и ФНСИ. Аналогичный эффект вызывали спленоциты интактных крыс, обработанные сывороткой отравленных животных. Спленоциты крыс, получавших витамин А, после инкубации с сывороткой отравленных животных приобретали свойство снижать физическую работоспособность интактных крыс. В отличие от этого спленоциты крыс, получавших витамин B_1 , были резистентны к действию сыворотки животных, отравленных CCl_4 (таблица 3).

Поступление в организм гепатотоксических соединений нередко сочетается с влиянием агентов, вызывающих нарушение энергетического гомеостаза. В ряду таких агентов одно из первых мест занимают голодание и охлаждение.

Поступление в организм D-галактозамина (D-ГА), голодание и охлаждение повышало физическую работоспособность крыс в первые 3-5 суток и снижало ее при последующем действии раздражителей, нарушающих энергетический гомеостаз.

Таблица 1

Влияние витаминов А и B_1 на физическую работоспособность крыс, отравленных гепатотропным ядом

Условия опыта	Плавание с грузом 8% массы тела	Плавание с грузом 20% массы тела
Интактные животные, не получавшие витамины	12,6±0,9	3,1±0,4
Животные, отравленные CCl_4 , не получавшие витаминов	3,2±0,3 ^{*1}	1,0±0,2 ^{*1}
Отравленные животные, получавшие витамин А	7,3±0,5 ^{*1,2}	2,9±0,3 ^{*1,2}
Отравленные животные, получавшие витамин B_1	5,1±0,4 ^{*1-3}	1,4±0,2 ^{*1-3}
Отравленные животные, получавшие витамины А и B_1	11,4±0,9 ^{*2-4}	3,4±0,3 ^{*2-4}

Примечание: * – показывает достоверность отличия, ($p<0,05$); цифры рядом со звездочкой означают номера групп, с которыми сравнивались различия.

Таблица 2

Влияние сыворотки отравленных крыс на физическую работоспособность интактных животных

Условия опыта	Плавание с грузом 8% массы тела	Плавание с грузом 20% массы тела
Контроль (без введения сыворотки)	12,6±0,9	3,2±0,4
Введение сыворотки интактных крыс, не получавших гепатотропного яда и витаминов	11,9±0,8	3,0±0,3
Введение сыворотки отравленных крыс, не получавших витамины	5,7±0,3 ^{*1-3}	1,7±0,1 ^{*1,2}
Введение интактным животным сыворотки отравленных крыс, получавших витамин А	12,3±1,0 ^{*3}	3,8±0,4 ^{*3}
Введение сыворотки отравленных крыс, интактным животным, получавшим витамин А	4,2±0,3 ^{*1,2,4}	1,6±0,1 ^{*1,4}
Введение интактным животным сыворотки отравленных крыс, получавших витамин B_1	4,9±0,4 ^{*1,2,4}	1,5±0,1 ^{*1,2,4}
Введение сыворотки отравленных крыс интактным животным, получавшим витамин B_1	11,7±0,9 ^{*1,2,4}	3,5±0,4 ^{*3,5,6}

Примечание: * – показывает достоверность отличия ($p<0,05$); цифры рядом со звездочкой означают номера групп, с которыми сравнивались различия.

Таблица 3

Эргопротекторные эффекты прилипающих спленоцитов интактных крыс, обработанных сывороткой животных, отравленных CCl_4 , получавших витамины А и В₁

Условия эксперимента	ФНВИ	ФНСИ
Контроль без введения спленоцитов	12,7±0,8	3,2±0,3
Введение спленоцитов контрольных крыс	13,2±0,9	3,6±0,3
Введение спленоцитов крыс, отравленных CCl_4	6,8±0,4 ^{*1,2}	1,4±0,3 ^{*1,2}
Введение спленоцитов интактных крыс, обработанных сывороткой интактных животных	12,6±0,7 ^{*3}	3,4±0,4 ^{*3}
Введение спленоцитов интактных крыс, обработанных сывороткой животных, отравленных CCl_4	8,4±0,5 ^{*1,2,3}	1,2±0,2 ^{*1,2,3}
Введение спленоцитов интактных крыс, получавших витамин А	13,2±0,8 ^{*3,5}	4,0±0,4 ^{*3,5}
Введение спленоцитов крыс, получавших витамин А, обработанных сывороткой отравленных животных	7,8±0,5 ^{*1,2,4,6}	1,5±0,2 ^{*1,2,4,6}
Введение спленоцитов крыс, получавших витамин В ₁	14,1±0,9 ^{*3,5,7}	4,1±0,5 ^{*3,5,7}
Введение спленоцитов крыс, получавших витамин В ₁ , обработанных сывороткой отравленных животных	13,6±0,8 ^{*3,5,7}	3,8±0,4 ^{*3,5,7}

Примечание: * – показывает достоверность отличия ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой означают номера групп, с которыми сравнивались различия.

Таблица 4

Влияние витаминов А, Е и С на физическую работоспособность при введении D-ГА, голодании и охлаждении

Условия эксперимента		Введение D-ГА	Голодание	Охлаждение
1	Введение витамина А	4,2±0,8	4,3±0,8	3,6±1,2
2	Введение витамина Е	5,2±0,9	3,7±0,8	4,4±0,7
3	Введение витамина С	4,5±0,7	3,9±0,6	4,0±0,8
4	Введение витаминов А, Е и С	10,4±1,3 ^{*1-3}	8,8±1,1 ^{*1-3}	7,8±0,9 ^{*1-3}

Примечание: * – показывает достоверность отличия, ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой означают номера групп, с которыми сравнивались различия.

Повышение физической работоспособности в большей степени касалось повышения ФНСИ, а снижение – ФНВИ. Выраженность снижения работоспособности повышалась по мере увеличения продолжительности действия стрессиндуцирующих факторов. Наибольшим было снижение способности выполнять ФНСИ при охлаждении, а ФНВИ при введении тетрахлорметана.

Введение антиоксидантных витаминов (А, Е, С) по отдельности не влияло на увеличение способности выполнять ФНСИ и ФНВИ при охлаждении и голодании, но увеличивало выполнение ФНСИ при поступлении в организм гепатотропного яда. Совместное применение антиоксидантных витаминов вызывало увеличение работоспособности (особенно по тесту ФНСИ) при токсическом поражении печени. В меньшей степени это имело место при охлаждении и голодании (таблица 4).

Применение тиамин при охлаждении и голодании увеличивало (но не нормализовало) способность выполнять ФНСИ. Тиамин, карнитин и биотин по отдельности не влияли на выполнение ФНВИ. Совместное введение энергизирующих

витаминов (тиамина, карнитина, биотина) в большей степени, чем инъекции антиоксидантов, повышало работоспособность (по тестам ФНСИ и ФНВИ) при охлаждении и голодании.

Введение D-ГА, сочетающееся с голоданием или охлаждением, вызывает значительное снижение работоспособности выполнять ФНСИ и ФНВИ, начиная с первых дней действия поражающих агентов. Это снижение корректируется применением антиоксидантных или энергизирующих витаминных композиций. Введение совокупности антиоксидантных витаминов с полиненасыщенными фосфолипидами вызывает повышение физической работоспособности (по тестам ФНСИ и ФНВИ) при поступлении в организм D-ГА и голодании или охлаждении (таблица 5). Результаты проведенных экспериментов показали наличие тесной структурно-функциональной связи между печенью, иммунокомпетентными клетками и мышечной тканью в условиях стресса и патологии. Эта взаимосвязь реализуется при участии химических соединений, выделяемых гепатоцитами или печеночными макрофагами и, возможно, пептидами, продуцируемыми макрофагами селезенки.

Влияние эссенциале на эргопротекторную активность витаминов при голодании, сочетавшемся с охлаждением или введением D-ГА

Условия эксперимента		Голодание + охлаждение	Голодание + введение D-ГА	Охлаждение + введение D-ГА
		1	2	3
1.	Введение витаминов А, В и С.	3,6±0,3	4,3±0,5	3,7±0,4
2.	Введение витаминов А, В и С + эссенциале	14,8±1,3 ^{*1}	15,8±1,6 ^{*1}	12,4±1,3 ^{*1}
3.	Введение тиамин, биотин и карнитин	4,5±0,6 ^{*2}	4,4±1,6 ^{*2}	3,9±0,5 ^{*2}
4.	Введение тиамин, биотин и карнитин + эссенциале	11,6±1,2 ^{*1,3}	13,3±1,4 ^{*1,3}	12,6±1,2 ^{*1,3}

Примечание: * – показывает достоверность отличия, ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой означают номера групп, с которыми сравнивались различия.

Ранее было выявлено существование зависимости между метаболическими процессами, происходящими в пораженной токсическими соединениями печени, и иммунологическими функциями, осуществляющимися поступающими в сосудистое русло протеолитическими ферментами [14]. Не исключено, что такой ферментный механизм участвует в передаче сигналов от гепатоцитов через иммуноциты на сократительные структуры миоцитов. Подтверждением этого предположения служат наблюдения, показавшие, что антипротеолитические белки (трасилол, контрикал) вызывают выраженное повышение работоспособности у крыс, отравленных гепатотропным ядом [14].

В печени совершаются процессы, необходимые для осуществления функций мышечной ткани. Гепатоциты синтезируют глюкозу из аминокислот и других неуглеводных соединений, в ней образуются метаболиты, превращающиеся в миоцитах в креатинфосфат (основной энергетический резерв мышечной ткани) и кетоновые тела, используемые мышцами наряду с глюкозой для энергообеспечения сократительной функции.

При токсическом поражении печени, сочетающемся с голоданием и охлаждением, в крови повышается активность аспартат- и аланин-аминотрансфераз (АСТ и АЛТ), увеличивается коэффициент Де Ритиса (АСТ/АЛТ) до величин, превышающих 1. Это служит признаком нарушения структуры мембраны митохондрий и является причиной инверсии анаболической направленности метаболических процессов в катаболическую. Такой сдвиг приводит к ускорению распада азотистых соединений и замедлению синтеза белка.

Токсическое поражение печени приводит к снижению количества депонированных в печени жирорастворимых витаминов, в первую очередь витамина А и его производных. Следствием торможения биосинтеза белка является увеличение потребности организма в витаминах

А и В₁, активирующих анаболические процессы и энергообеспечение клеток [17].

Результаты проведенных исследований показали, что нарушение функциональной работоспособности при поступлении в организм гепатотропного яда в большей степени корректируется применением антиоксидантной витаминной композиции, а снижение работоспособности при голодании и охлаждении – введением энергизирующей совокупности витаминов. Это согласуется с современными представлениями о нарушении антиоксидантного потенциала, вызываемого гепатотропными ядами, снижением энергообеспечения клеток, связанным с дефицитом энергоносителей и витаминов при голодании, и разобщением окислительного фосфорилирования и охлаждением [8].

Обращает на себя внимание потенцирующее влияние полиненасыщенных фосфолипидов (эссенциале) на эффекты, вызываемые антиоксидантными энергизирующими смесями. Ферменты, катализирующие окислительно-энергизирующие процессы, ассоциированы с мембранами митохондрий эндоплазматической сетью. Естественно, что при токсической гепатопатии, охлаждении и голодании структуры и функции клеточных мембран оказываются существенно нарушенными. Полиненасыщенные фосфолипиды в этих условиях стабилизируют состояние мембран и, следовательно, улучшают энергообеспечение процессов, обеспечивающих работу мышечных клеток.

Наиболее выраженное влияние полиненасыщенные фосфолипиды оказывают на мембраны клеток печени [4, 5].

Это повышает эффективность мышечных сокращений, так как в гепатоцитах депонируется глюкоза, используемая для работы миоцитов, синтезируется креатин, превращающийся в миоцитах в резервный энергетический материал, и синтезируются кетоновые тела, служащие наряду с глюкозой легкодоступным источником энергии для мышц [7].

Полученные данные показывают, что широкий спектр функциональной активности витаминов, регулируемый состоянием клеточных мембран, может быть основой для поиска полифункциональных витаминных композиций, сочетающихся с мембраностабилизирующими соединениями, которые позволяют наряду с повышением физической работоспособности корректировать метаболические процессы, специфичные для поражения различных органов и тканей.

Поступление в организм гепатотропных ядов (ССL₄, D-ГА) активирует в гепатоцитах свободно-радикальные процессы и образование продуктов перекисного окисления липидов [17].

Накапливающиеся в сосудистом русле диеноновые конъюгаты, малоновые диальдегиды и другие продукты ПОЛ, проникая в миоциты, вероятно, индуцируют перекрестное окисление сократительных белков. Витамин А, взаимодействуя с алкидными радикалами, снижает скорость образования липидных гидроперекисей и продуктов окислительной деградации белков гепатоцитов [1]. Витамин В₁ предотвращает разрушение сократительных белков миоцитов, вероятно, вследствие активирующего влияния на энергетические блоки миоцитов.

Снижение физической работоспособности при поступлении в организм гепатотоксических соединений на фоне голодания или охлаждения не корректируется совместным применением витамина А и В₁. Эргопротекторный эффект в этих условиях достигается применением антиоксидантных или энергизирующих витаминных композиций в сочетании со стабилизаторами клеточных мембран – полиненасыщенных фосфолипидов. Последние одинаково эффективны при использовании антиоксидантов и энергизаторов.

Фосфолипиды потенцируют действия витаминов окислительной группы (рибофлавина, ниацина, коэнзима Q) и анаболической группы (пиридоксина, фолата, кобаламина) [2]. Это позволяет считать препараты полиненасыщенных жирных фосфолипидов универсальными усилителями витаминотерапии при различных формах стресса и патологии.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Поступление в организм гепатотропных ядов ССL₄ или D-ГА, временное прекращение приема пищи и охлаждение повышают физическую работоспособность крыс в первые трое суток и снижают ее при последующем действии агентов, нарушающих энергетический гомеостаз.

2. Введение отравленным крысам витаминов А или В₁ по отдельности повышает, но не нормализует их физическую работоспособность. Совместное применение А и В₁ отменяет эргосупрессорное действие гепатотропного яда.

3. Введение ССL₄ приводит к накоплению в крови крыс соединений, снижающих работоспособность и индуцирующих появление эргосупрессорных свойств у спленоцитов.

4. Витамин А предотвращает накопление в крови отравленных животных соединений, снижающих работоспособность, а витамин В₁ повышает резистентность крыс к действию таких соединений.

5. Эргосупрессорное действие ССL₄ и эргопротекторная активность витаминов А и В₁ реализуются при участии спленоцитов.

6. Совместное применение антиоксидантных витаминов (А, Е и С) вызывает выраженный эргопротекторный эффект при токсическом поражении печени, вызванном D-ГА, а введенные в совокупности энергизирующие витамины (тиамин, карнитин и биотин) в большей степени, чем антиоксиданты, повышают работоспособность при голодании и охлаждении.

7. Поступление в организм D-ГА, сочетающееся с голоданием или охлаждением, вызывает значительное снижение физической работоспособности, начиная с первых трех дней действия поражающих агентов. Это снижение частично корректируется применением антиоксидантной или энергизирующей витаминных композиций.

8. Эргопротекторный эффект при поступлении D-ГА, сочетающемся с голоданием и охлаждением, достигается введением антиоксидантной или энергизирующей витаминных композиций с полиненасыщенными фосфолипидами (эссенциале).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бровкина И.Л., Конопля А.И., Прокопенко Л.Г., Лазаренко В.А. Биохимические принципы повышения физической работоспособности. – Курск : Изд-во КГМУ, 2011. – 139 с.
2. Бровкина И.Л., Быстрова Н.А., Лазаренко В.А., Прокопенко Л.Г. Витамины, эритроциты, иммунитет. – Курск : Изд-во КГМУ, 2013. – 108 с.
3. Бровкина И.Л., Агронин А.П. Иммуномодулирующее действие активаторов энергетического обмена при физических нагрузках различной интенсивности // Курский научно-практический вестник. «Человек и его здоровье». – 2003. – № 4. – С. 3-7.
4. Гордиенко А.Д. Влияние гепатопротекторов на функциональную активность митохондрий гепатоцитов крыс в системе in vitro / in vivo // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1990 – Т. 55, № 4. – С. 18-29.

5. Гордиенко А.Д. Фармакологические и биологические эффекты ненасыщенных фосфолипидов // Фармакология и токсикология. – 1990 – Т. 53, № 5. – С. 78-89.
6. Куликов В.П., Кисилев В.И. Потребность в двигательной активности // Новосибирск : Наука, 1998. – 147 с.
7. Лазарева А.И., Бровкина И.Л., Гаврилюк В.П., Конопля А.И., Лосенок С.А., Рыбников В.Н., Сипливиый Г.В., Прокопенко Л.Г. Эритроцитзависимые эффекты лекарственных и физиотерапевтических средств. – Курск : Изд-во КГМУ, 2008. – 328 с.
8. Лазарева Г.А., Бровкина И.Л., Лазарев А.И. Иммунометаболические эффекты регуляторов энергетического обмена при нарушении гомеостаза. – Курск : Изд-во КГМУ, 2006. – 329 с.
9. Лосенок С.А., Бровкина И.Л., Прокопенко Л.Г. Коррекция этанолом и жирорастворимыми витаминами иммунометаболических нарушений при остром холодовом стрессе // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2008. – № 2. – С. 11-20.
10. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессовым ситуациям и физической нагрузке. – М. : Медицина, 1988. – 256 с.
11. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. – М., 1987. – 365 с.
12. Мецлер Д. Биохимия (пер. с англ.) – М. : Мир, 1980. – Т. 2 – 606 с.
13. Прокопенко Л.Г., Чалый Г.А. Протеолитические ферменты и их ингибиторы как модуляторы иммунологических процессов // Фармакология и токсикология. – 1987. – № 5. – С. 93-93.
14. Прокопенко Л.Г., Конопля Е.Н., Ласкова И.Л., Конопля А.И., Лазарев А.И. Метаболическая коррекция токсических и лекарственных иммунопатий. – Курск : Изд-во КГМУ, 1998. – 199 с.
15. Прокопенко Л.Г., Бровкина И.Л. Иммунометаболические нарушения и их коррекция // Окислительный, энергетический и иммунный гомеостаз. – Курск : Изд-во КГМУ, 2003. – С. 13-34.
16. Прокопенко Л.Г., Хмелевская И.Г., Чалый Г.А. Ферментная иммуномодуляция. – Курск : Изд-во КГМУ, 1998. – 126 с.
17. Тутелян В.А., Бондарев Г.И., Мартинчик А.Н. Питание и процессы биотрансформации чужеродных веществ. – М., 1987. – 202 с.
18. Хочачка П., Сомеро Дж. Биохимическая адаптация (пер. с англ.) – М. : Медицина, 1988. – 345 с.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СТАНДАРТНЫХ, КОМПОЗИТНЫХ И «ОБЛЕГЧЕННЫХ» СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРОТЕЗОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ГЕРНИОПЛАСТИКИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ РАБОТА)

© Шестаков А.Л., Федоров Д.Н., Иванчик И.Я., Боева И.А., Битаров Т.Т.

Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва

E-mail: hernia2009@mail.ru

Целью нашего экспериментального исследования являлась оценка особенностей формирования соединительно-тканного рубца при использовании различных видов синтетических протезов для герниопластики. В статье представлены результаты морфологического и иммуногистохимического исследования в эксперименте на 180 белых крысах, проводимого с целью изучения биосовместимости синтетических полимеров из полипропилена, сравнения тканевой реакции передней брюшной стенки животных и сроков образования соединительной ткани в зоне имплантации эндопротезов. Оценка скорости «прорастания» в тканях тяжелого и «облегченного» полипропиленовых и композитного протезов позволила обосновать и сформулировать клинические рекомендации для больных, перенесших протезирующую герниопластику с использованием различных синтетических сеток.

Ключевые слова: грыжесечение, эксперимент, полипропиленовые сетчатые протезы, композитные сетчатые протезы, гистологическое исследование, иммуногистохимия.

COMPARATIVE EVALUATION OF STANDARD, COMPOSITE AND "LIGHTWEIGHT" SYNTHETIC PROSTHESES FOR HERNIOPLASTY (EXPERIMENTAL WORK)

Shestakov A.L., Fedorov D.N., Ivanchik I.Ja., Boeva I.A., Bitarov T.T.

Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Moscow

The purpose of our experimental study was to evaluate the features of the formation of connective tissue scar when using various types of synthetic prostheses for hernioplasty. The article presents the results of morphological and immunohistochemical studies during an experiment with 180 white rats conducted to study the biocompatibility of synthetic polymers from polypropylene, comparison of the tissue response of the anterior abdominal wall of animals and the timing of the formation of connective tissue in the implantation zone of endoprotheses. Evaluation of the rate of "germination" in the tissues of heavy and "lightweight" polypropylene and composite prostheses allowed to substantiate and formulate clinical recommendations for patients with prosthetic hernioplasty using various synthetic nets.

Keywords: hernia repair, experiment, polypropylene mesh prosthesis, composite mesh prosthesis, histological examination, immunohistochemistry.

В настоящее время наблюдается тенденция неуклонного роста количества грыжесечений, выполняемых одновременно с пластикой синтетическими эксплантатами и заменяющих традиционные методики ввиду малой эффективности последних [1, 6, 10]. Вместе с тем количество больных с диагнозом грыжи передней брюшной стенки продолжает оставаться очень высоким и достигает по некоторым данным 7% от всего взрослого населения планеты. При этом хирургическая активность в отношении пациентов явно недостаточна: при общей потребности выполнения до полумиллиона герниопластик в год в России их число не превышает 150-180 тысяч операций. Перспективным следует считать внедрение в клиническую практику лечения грыж новых хирургических методик, основанных на применении синтетических полимеров [3, 5, 8]. В настоящее время широко применяются «тяжелые» сетчатые эксплантаты из полипропилена, «облегченные» комбинированные сетки из пролена и викрила или монокрिला, сетки из полиэфирных нитей. В то же время

начато производство «облегченных» сеток, состоящих исключительно из полипропилена [4, 9].

Однако большинство используемых в настоящее время синтетических материалов, являясь инородным телом, способствуют поддержанию воспалительной реакции в ране в силу недостаточной биологической инертности или несоответствующей структуры [7].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью изучения биосовместимости синтетических полимеров из полипропилена сравнивали тканевую реакцию передней брюшной стенки животных и сроки образования соединительной ткани в зоне имплантации эндопротезов. В исследовании использовались стандартные полипропиленовые («тяжелые») и композитные («UltraPro») сетчатые протезы (фирма «Ethicon» компании «Johnson&Johnson», США), а также облегченные

полипропиленовые протезы («Optilene Mesh LP», фирма «B.BRAUN », Германия) (табл. 1).

Эксперименты проведены на 180 крысах обоего пола весом около 150-170 г. Животные были распределены на 3 группы (согласно числу видов исследуемого синтетического материала), по 60 животных в группе. Так как нас интересовала тканевая реакция на сетчатый протез как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периодах, в качестве контрольных были выбраны 3, 7 и 14 сутки после оперативного вмешательства и 60, 180 и 360 сутки соответственно. В эти сроки животных выводили из эксперимента и осуществляли забор биологического материала для дальнейшего гистологического исследования (табл. 2).

Оперативное вмешательство на животных в эксперименте выполнялось по следующей методике. После обезболивания путем внутривентрального введения раствора тиопентала натрия – 1,0 шерсть в проекции операционного поля сбривали, кожные покровы четырехкратно обрабатывали раствором йодоната, операционное поле обкладывали стерильным материалом. По средней линии живота рассекали кожу, подкожно-жировую клетчатку, выделяли передние листки апоневроза прямых мышц живота. Фиксацию полипропиленового сетчатого протеза размерами 2,0x2,0 см осуществляли подшиванием к апоневрозу нитью Prolene 4/0. Рану кожи ушивали отдельными узловыми швами (нить Ethibond 3/0).

Животных выводили из эксперимента на 3, 7, 14, 60, 180 и 360 сутки с момента имплантации полипропиленового сетчатого протеза путем внутривентрального введения больших доз тиопентала натрия.

После выведения животных из эксперимента в стерильных условиях производили забор тканей передней брюшной стенки размерами 2,5x2,5 см из зон имплантации вместе с эндопротезом. Материал доставляли в патологоанатомическое отделение в растворе 10% нейтрального формалина,

где после вырезки выполняли проводку материала с последующей заливкой в парафиновую смесь Histomix (БиоВитрум, Россия) по стандартной методике. Полученные парафиновые блоки использовали для изготовления срезов толщиной 5 мкм, которые затем окрашивали гематоксилином-эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону с применением автоматизированного гистостейнера Leica Autosteiner XL ST5010 (Leica Microsystems, Германия). Всего было выполнено исследование 540 биоптатов.

Гистологическое исследование выполняли на микроскопе Leica DM-5000, оснащенном цифровой фотокамерой Leica DFC-490 (Leica Microsystems, Германия), подключенным к графической станции Sony Vaio VGC-RT2SRV (Sony Corporation, Япония) с установленным программным обеспечением Image Scope M (СМА, Россия).

На всех контрольных сроках исследования оценивали характер воспаления, выраженность и распространенность воспалительной реакции, степень зрелости соединительной ткани. Выраженность воспалительной реакции рассчитывалась полуколичественным методом по пятибалльной шкале, где 0 баллов соответствовало отсутствию признаков воспалительной реакции, а 1-4 балла – соответствовали степеням выраженности воспаления.

Кроме того, при гистологическом исследовании проводили оценку выраженности и характера тканевой реакции на имплантат: на ранних сроках (3, 7 и 14 сутки) – формирующуюся грануляционную ткань, степень ее васкуляризации, количество и локализацию фибробластов, наличие фокусов внеклеточного матрикса; на поздних сроках (60, 180 и 360 сутки) – степень зрелости соединительной ткани, ориентацию фибриллярных компонентов внеклеточного матрикса относительно нитей имплантата, а также его состояние (наличие / отсутствие резорбции и т.д.).

Таблица 1

Сравнительная характеристика сетчатых протезов

	«Prolene»	«Ultrapro»	«Optilene Mesh LP»
Состав эндопротеза	Однородный	Композитный	Однородный
Материал	Полипропилен	Полипропилен, полиглекапрон	Полипропилен
Структура нити	Монофиламент	Монофиламент	Монофиламент
Поверхностная плотность	72 г/м ²	28 г/м ²	36 г/м ²

Таблица 2

Распределение животных по сериям эксперимента

Материал	3 сут.	7 сут.	14 сут.	60 сут.	180 сут.	360 сут.	ВСЕГО
«Prolene»	10	10	10	10	10	10	60
«Ultrapro»	10	10	10	10	10	10	60
«Optilene Mesh LP»	10	10	10	10	10	10	60

Статистические вычисления осуществлялись с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2013, Statistica 6.0. При статистическом анализе производился расчет средней величины количественных показателей (M), стандартного отклонения (m), коэффициента корреляции Пирсона (r), критерия достоверности Стьюдента.

Оценку степени выраженности воспалительной реакции на основании использованной балльной системы проводили во всех группах на всех контрольных сроках исследования.

Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах толщиной 4 мкм, нанесенных на стекла с адгезивным (поли-Л-лизинным) покрытием (Menzel, Германия). В качестве метода выявления антигенов использовался непрямой иммунофлюоресцентный метод, что было обусловлено большим удобством и информативностью данной методики применительно к задачам проводившегося исследования. Иммунолюминесцентное исследование проводили с использованием универсального лабораторного микроскопа Leica DM-5000 в режиме PL (иммунолюминесценция) с соответствующим набором барьерных фильтров. Изображения получали при помощи подключенной к микроскопу цифровой фотокамеры Leica DFC-490 (Leica Microsystems, Германия); сохранение и обработка изображений проводилась при помощи графической станции Sony Vaio VGC-RT2SRV (Sony Corporation, Япония) с установленным программным обеспечением Image Scope M (СМА, Россия).

При иммуногистохимическом исследовании применяли поликлональные кроличьи антитела к коллагену I типа крысы (RAQ C11, ИМТЕК, Россия) и коллагену III типа крысы (RAQ C33, ИМТЕК, Россия); мышиные моноклональные антитела к фибронектину (MGH Fne, ИМТЕК, Россия). В качестве системы визуализации использовали вторичные антитела, конъюгированные с ФИТЦ, против иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM кролика (f-GAR Iss, ИМТЕК, Россия) – для визуализации продуктов иммуногистохимической реакции с первичными антителами к коллагенам I и III типов; вторичные антитела конъюгированные с родамином к иммуноглобулинам IgG, IgA, IgM мыши (r-GAM Iss, ИМТЕК, Россия) – для визуализации продуктов иммуногистохимической реакции с первичными антителами к фибронектину.

Протокол иммуногистохимического исследования был адаптирован к использованию иммунофлюоресцентного метода на парафиновых срезах согласно рекомендациям, опубликованным Н.И Кондриковым с соавт. [2], включающих в себя следующие основные этапы:

- депарафинацию срезов (по стандартной методике);
- инкубацию срезов с протеиназой К во влажной камере при 37°C – 30 мин;
- инкубацию срезов с первичными антителами – 45 мин во влажной камере при 37°C;
- инкубацию срезов с вторичными антителами, конъюгированными с флюоресцентной меткой – 30 мин во влажной камере при 37°C.

Для исключения ложноположительных и ложноотрицательных результатов ставились позитивные (внутренний позитивный контроль – оценка наличия продуктов реакции в структурах, заведомо содержащих определяемый антиген) и негативные контроли (с заменой первичных антител 0,1% раствором BSA (ДАКО, Дания)).

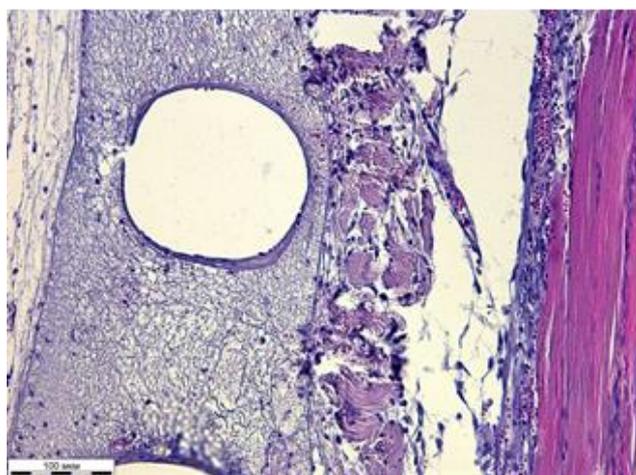
При интерпретации результатов оценивали выраженность экспрессии антигенов (по интенсивности свечения) при помощи полуколичественного метода: « - » – экспрессия маркера отсутствует; « -/+ » – неравномерная, очаговая слабоположительная экспрессия; « + » – слабовыраженная экспрессия маркера; « ++ » – умеренно выраженная экспрессия маркера; « +++ » – хорошо выраженная экспрессия маркера. Кроме того, учитывали локализацию и распределение иммунореактантов в препарате.

При анализе результатов иммуногистохимического исследования оценивали выраженность экспрессии антигенов (по интенсивности свечения) при помощи полуколичественного метода, при котором выполняли распределение показателя от отсутствия признака до его хорошей выраженности.

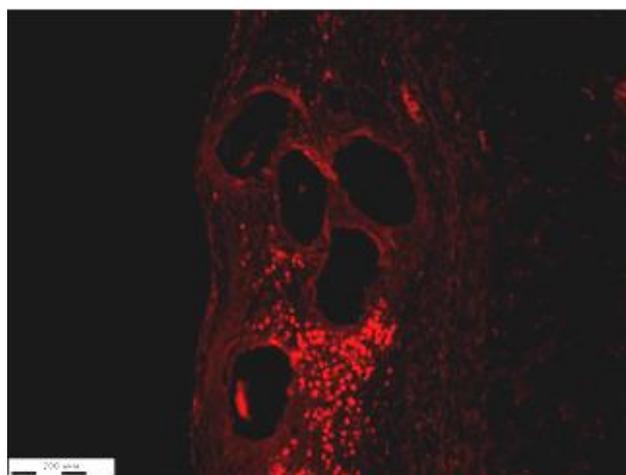
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Мы не получили существенных и достоверных ($p > 0,05$) различий степени выраженности воспаления в образцах разных групп, полученных в ранние сроки после имплантации. В отдаленные сроки (от 60 до 180 суток) лишь в группе, где была использована тяжелая полипропиленовая сетка, сохранялись незначительные признаки воспалительной реакции. Различия не были достоверны ($p > 0,05$).

В первые трое суток выявлена хорошо выраженная экспрессия фибронектина во всех трех группах, а также отмечено появление коллагенов I и III типов (слабовыраженная неравномерная очаговая экспрессия) в группах, где были имплантированы композитный и легкий полипропиленовый протезы. В группе животных, где использовался тяжелый полипропиленовый протез, появления коллагена на этих сроках выявлено не было (рис. 1).

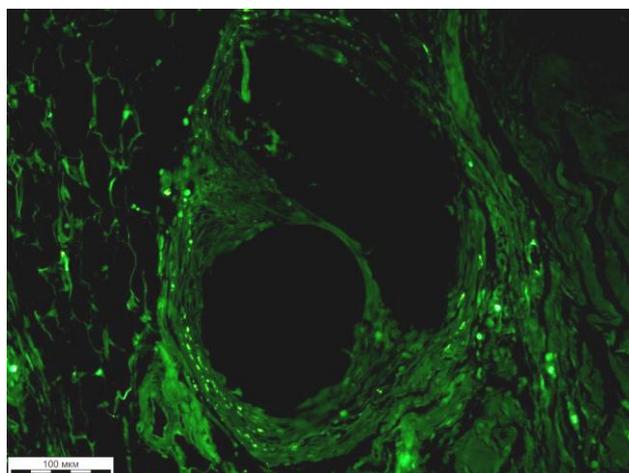


А.

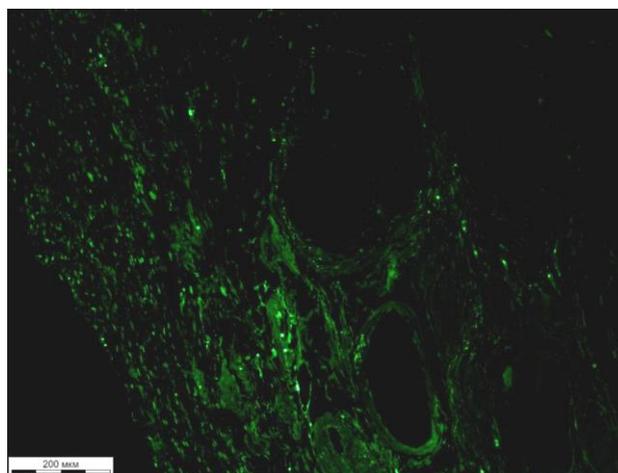


Б.

Рис. 1. Изменения тканей передней брюшной стенки крысы на 3-и сутки после имплантации полипропиленового сетчатого протеза. А. – Фибрин вокруг нитей протеза, полиморфноядерные лейкоциты и макрофаги в составе инфильтрата, единичные фибробласты. Окраска гематоксилином и эозином $\times 200$. Б. – Диффузная экспрессия фибронектина в составе экссудата вокруг нитей протеза. Иммунолюминесцентный метод. $\times 100$.



А.



Б.

Рис. 2. 7-е сутки после имплантации полипропиленового сетчатого протеза. А. – Умеренно выраженная экспрессия коллагена I типа, с усилением свечения преимущественно вокруг нитей протеза. Б. – Слабовыраженная, диффузная экспрессия коллагена III типа. Иммунолюминесцентный метод. $\times 100$.

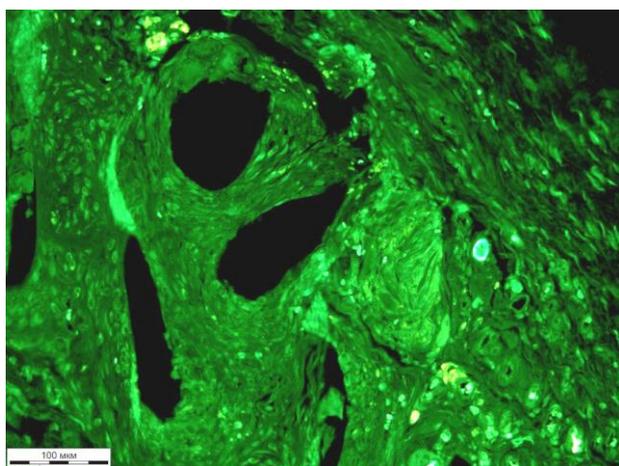
Существенные различия в распределении степени выраженности экспрессии коллагенов по исследованным группам выявлены уже на 7-е сутки после операции. В частности, если уровень экспрессии коллагена I типа в группах с комбинированной и легкой сетками фактически не изменился, то степень экспрессии этого типа коллагена после имплантации тяжелого полипропиленового протеза выросла до степени умеренной выраженности ($p < 0,05$). Для коллагена III типа отмечена аналогичная тенденция, хотя и меньшей степени выраженности ($p > 0,05$) (рис. 2).

Через 14 суток после имплантации синтетических протезов на фоне снижения выраженности экспрессии фибронектина отмечено дальнейшее интенсивное возрастание уровня коллагенов I и III типов во всех исследованных группах.

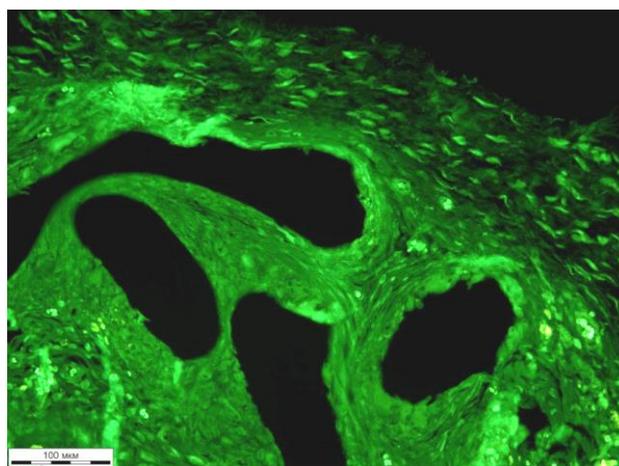
Таким образом, ранняя реакция тканей на имплантацию различных протезов была схожей, хотя и отличалась скоростью появления и формирования различных типов коллагенов (рис. 3).

При оценке степени выраженности антигенов в отдаленном послеоперационном периоде отмечено продолжение усиления экспрессии коллагенов I и III типов и снижение экспрессии фибронектина.

Через 60 суток после имплантации слабовыраженная и умеренно выраженная экспрессия коллагенов отмечалась для всех видов протезов, различия были недостоверны ($p > 0,05$) (рис. 4).

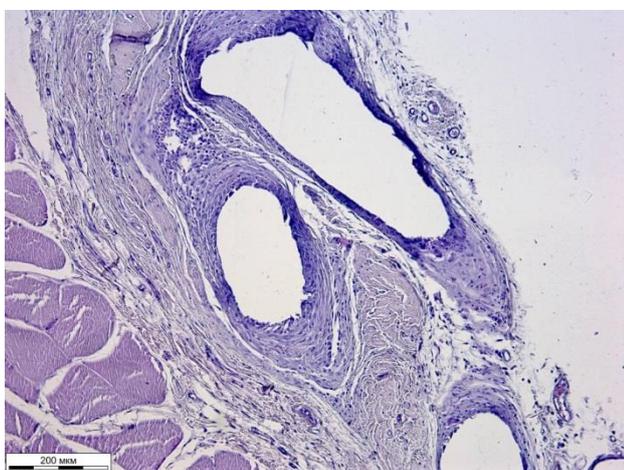


А.

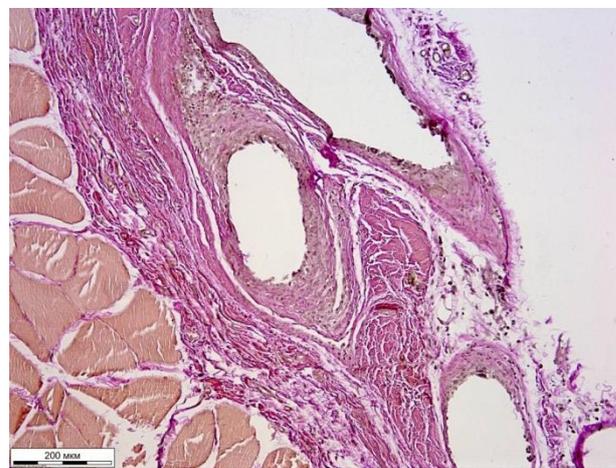


Б.

Рис. 3. 14-е сутки после имплантации полипропиленового сетчатого протеза. А. – Умеренно выраженная экспрессия коллагена I типа. Б. – Умеренно выраженная экспрессия коллагена III типа, с усилением свечения преимущественно вокруг нитей протеза. Иммунолюминесцентный метод. x200.



А.

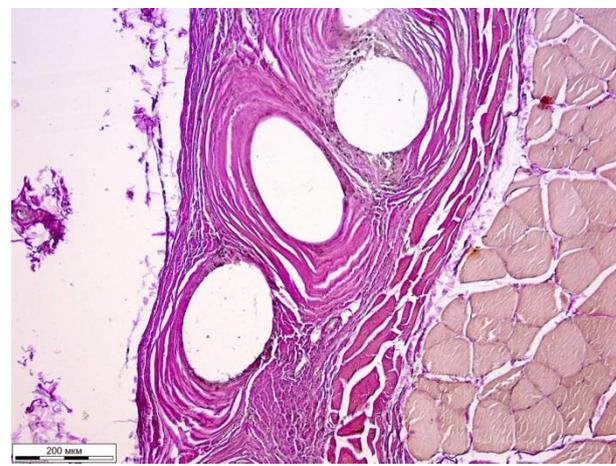


Б.

Рис. 4. Изменения тканей передней брюшной стенки крысы на 60-е сутки после имплантации полипропиленового сетчатого протеза. Зрелая соединительная ткань с волокнами, циркулярно-ориентированными вокруг нитей протеза. Слабовыраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация с гигантскими многоядерными клетками инородных тел и эпителиодными клетками. А. – Окраска гематоксилином и эозином. x100. Б. – Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. x100.



А.



Б.

Рис. 5. А. – 180-е сутки после имплантации полипропиленового сетчатого протеза. Б. – 360-е сутки после имплантации полипропиленового сетчатого протеза. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. x100.

Выраженность экспрессии антигенов фибронектина и коллагенов I и III типов

	Выраженность воспалительной реакции в баллах (ср.)
«Ultrapro» (3 суток)	2
«Optilene Mesh LP» (3 суток)	1
«Prolene» (3 сутки)	2
«Ultrapro» (7 суток)	2
«Optilene Mesh LP» (7 суток)	2
«Prolene» (7 сутки)	2
«Ultrapro» (14 суток)	1
«Optilene Mesh LP» (14 суток)	1
«Prolene» (14 суток)	1
«Ultrapro» (60 суток)	0
«Optilene Mesh LP» (60 суток)	0
«Prolene» (60 суток)	1
«Ultrapro» (180 суток)	0
«Optilene Mesh LP» (180 суток)	0
«Prolene» (180 суток)	0 - 1
«Ultrapro» (360 суток)	0
«Optilene Mesh LP» (360 суток)	0
«Prolene» (360 суток)	0

Следует отметить, что в последующем, на 180-е и 360-е сутки, экспрессия коллагена I типа при исследовании образцов с синтетической композитной и легкой полипропиленовой сетками существенно не изменилась. Напротив, при оценке экспрессии маркера этого типа коллагена для тяжелой сетки выявлено ее повышение до уровня хорошо выраженной через полгода после имплантации. Для коллагена III типа уровень экспрессии, сформировавшийся на уровне «слабо/умеренно выраженный» к 60 суткам, сохранился на этом показателе к 180-м и 360-м суткам после начала эксперимента (рис. 5).

Мы получили сходную реакцию, используя различные виды протезов. Во всех случаях экспрессия маркеров антигенов, вначале диффузная, реализовывалась в дальнейшем в более выраженную экспрессию коллагенов I и III типов (табл. 3).

Оценка тканевой реакции с точки зрения сроков фиксации протеза в тканях показала, что на 60-е сутки после начала эксперимента в группе, где был использован тяжелый полипропиленовый протез, в области имплантации выявлены морфологические признаки слабо выраженного продуктивного воспаления. Воспалительной реакции при этом за пределами апоневроза обнаружено не было. Обращает на себя внимание, что соединительная ткань носила характер зрелой и была представлена соединительнотканной капсулой вокруг нитей сетки.

Применение легкой полипропиленовой сетки через 2 месяца после операции продемонстрировало отсутствие воспалительной реакции вокруг нитей сетки с формированием, тем не менее, сла-

бо выраженной соединительнотканной капсулы и разрастанием фиброзной ткани в виде муфт по ходу нитей. Необходимая для прочной фиксации сетки продуктивная воспалительная реакция, в исходе характеризующаяся развитием фиброза с формированием соединительнотканной капсулы вокруг нитей протеза и септ, врастающих в просвет ячеек, при использовании протеза такого типа отмечена лишь через 180 суток после выполненного вмешательства.

На 60-е сутки после имплантации композитного протеза «Ultrapro» выявлено незначительное количество фиброзной ткани вокруг нитей сетки, и, что особенно важно, отсутствие формирования соединительнотканной септ в ее ячейках на фоне незначительных признаков воспалительной реакции. Обращает на себя внимание то обстоятельство, что гистологически на 180-е сутки после имплантации композитного сетчатого протеза в большинстве случаев отмечено отсутствие воспалительной реакции и компактное размещение зрелой соединительной ткани вокруг нитей протеза с формированием муфтообразных структур за счет циркулярно-ориентированных фибрилл коллагена. Важно, что соединительнотканная септа в просвете ячеек сетки не формировалась и на этом сроке. Не отмечено прорастания ячеек сетки и к концу эксперимента, то есть к 360 суткам.

При иммуногистохимическом исследовании на 60-е сутки отмечалась выраженная экспрессия коллагена I типа в группе, где был применен тяжелый протез, и умеренная и слабо выраженная экспрессия коллагена I при оценке протезов мень-

шей поверхностной плотности. Экспрессия коллагена III типа во всех группах была умеренно выраженной.

К 180-м суткам оба типа коллагена распределялись с формированием ячеек и септ между нитями, а к 360-м суткам – заполняли их, локализуясь в виде муфт вокруг нитей протеза для всех образцов, где были использованы протезы из полипропилена. Обращает на себя внимание то обстоятельство, что при применении композитного протеза соединительнотканые септы в просвете ячеек сетки не формировались ни к 180-м суткам, ни через год после имплантации.

Таким образом, воспалительно-репаративная реакция с образованием рубца сопровождала имплантацию протезов всех трех использованных видов. Реакция на имплантацию протезов как в ранние сроки после начала эксперимента, так и в отдаленные была по основным признакам сходной. Использование тяжелого полипропиленового протеза приводило к более выраженному воспалению и к формированию рубца более «грубого» за счет содержания большого количества коллагена I типа. Уменьшение количества нерассасывающегося материала (полипропилена) в тканях создавало условия для более быстрого стихания воспаления и в то же время к формированию более «мягкого» рубца с умеренным содержанием коллагена I типа и в более поздние сроки. Реакция на композитный протез «Ultrargo» продемонстрировала морфологические изменения, говорящие о, возможно, недостаточно прочной фиксации протеза, что обусловлено более высоким содержанием в составе формируемой соединительной ткани коллагена III типа, имеющего меньшую механическую прочность.

Впервые в эксперименте была проведена морфологическая и иммуногистохимическая оценка характера тканевой реакции на имплантацию различных видов синтетических материалов, применяемых для герниопластики. На основании изучения результатов объемного экспериментального материала продемонстрированы особенности тканевой реакции с оценкой динамики образования коллагенов I и III типов, а также фибронектина после имплантации полипропиленовых сетчатых протезов различной поверхностной плотности, а также композитного протеза как в ранние, так и в отдаленные сроки после начала экспериментального исследования.

В работе дана морфологическая оценка качества сформированного рубца в зависимости от вида использованного синтетического материала, в динамике изучен характер и степень прорастания сетчатого протеза соединительной тканью, показано, что последней стадией реакции окру-

жающих тканей на полипропиленовый протез является формирование полноценного рубца независимо от объема имплантированного нерассасывающегося материала и варьирует лишь по количеству образующейся вокруг нитей протеза фиброзной ткани. Оценка скорости «прорастания» в тканях тяжелого и «облегченного» полипропиленовых и композитного протезов позволила обобщить и сформулировать клинические рекомендации для больных, перенесших протезирующую герниопластику с использованием различных синтетических сеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егивев В.Н., Чижов Д.В. Проблемы и противоречия «ненатяжной» герниопластики // Герниология. – 2004. – № 4. – С. 3-7.
2. Кондриков Н.И., Шамаракова М.В., Горбачева Ю.В. Значение иммуногистохимического определения биомаркеров плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 6. – С. 44-48.
3. Мамедов Р.А. Морфологическая оценка местной реакции организма при применении сетчатых материалов для протезирования передней брюшной стенки // Новости хирургии. – 2013. – Т. 21, № 1. – С. 23-28.
4. Нетяга А.А., Парфенов А.О., Нутфуллина Г.М., Жуковский В.А. Легкие или композитные эндопротезы для герниопластики; выбор материала на основании экспериментального изучения их биосовместимых свойств // Соврем. проблемы науки и образования. – 2013. – № 5. – С. 370.
5. Суковатых Б.С., Валульская Н.М., Нетяга А.А., Герасимчук Е.В., Жуковский В.А. Эндопротезирование брюшной стенки с лифтингом мышечно-апоневротических тканей гипогастральной области в лечении вентральных грыж больших размеров // Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2012. – № 3. – С. 88-92.
6. Тимошин А.Д., Шестаков А.Л., Загоруйко О.И., Инаков А.Г. Оценка функции мышц передней брюшной стенки после герниопластики // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – № 3. – С. 62-64.
7. Шапошников В.И. Лечение гигантских послеоперационных грыж // Хирургия. – 2000. – № 12. – С. 30-33.
8. Anurov M.V., Titkova S.M., Oettinger A.P. Biomechanical compatibility of surgical mesh and fascia being reinforced: dependence of experimental hernia defect repair results on anisotropic surgical mesh positioning // Hernia. – 2012. – Vol. 16, N 2. – P. 199-210. – doi: 10.1007/s10029-011-0877-y.
9. Gonzalez R., Ramshaw B.J. Comparison of tissue integration between polyester and polypropylene prostheses in the preperitoneal space // Am. Surg. – 2003. – Vol. 69, N 6. – P. 471-476.
10. Read R. C. Milestones in the history of hernia surgery: prosthetic // Hernia. – 2004. – Vol. 8, N 1. – P. 8-14.

ЭНДОТЕЛИО- И КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ГИДРОКСИПИРИДИНА НА МОДЕЛИ L-NAME-ИНДУЦИРОВАННОГО ДЕФИЦИТА ОКСИДА АЗОТА

© Рагулина В.А.

Кафедра биологической химии Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: nitentis@mail.ru

Целью работы стало установление эндотелиопротективных и кардиопротективных эффектов некоторых производных 3-гидроксипиридина в условиях L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота. Эксперименты проведены на крысах Вистар. Производные 3-гидроксипиридина (препараты: мексидол (2-метил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) и этоксидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина малат), соединение бета-гидроксиникотиноилгидразон 2-метил-3-гидрокси-4-формил-5-оксиметилпиридина дигидрохлорид – ПОНКГП) вводили пятикратно, через 24 часа, внутривенно: мексидол и этоксидол по 50 мг/кг, ПОНКГП по 35 мг/кг сразу после моделирования эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункции. Установлено, что по выраженности эндотелио- и кардиопротективных свойств исследованные производные 3-гидроксипиридина в условиях эндотоксин-индуцированной модели эндотелиальной дисфункции располагаются в следующем порядке: мексидол = соединение ПОНКГП → этоксидол.

Ключевые слова: эндотоксин-индуцированная модель эндотелиальной дисфункции, производные 3-гидроксипиридина.

ENDOTHELIO- AND CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF SOME 3-HYDROXYPYRIDINE DERIVATIVES ON THE L-NAME-INDUCED NITRIC OXIDE DEFICIENCY MODEL

Ragulina V.A.

Department of Biological Chemistry of Kursk State Medical University, Kursk

The aim of this work was to establish a cardioprotective and endothelioprotective effects of some 3-hydroxypyridine derivatives in terms of L-NAME-induced deficiency of nitric oxide. The experiments were performed on Wistar rats. Derivatives of 3-hydroxypyridine (drugs: Mexidol (2-methyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate) and Etoxicol (2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine malate), combination of beta-hydroxynicotinate 2-methyl-3-hydroxy-4-formyl-5-oxymethylpyridine dihydrochloride – PONKGP) were administered five times, every 24 hours, intraperitoneally: Etoxicol and Mexidol – 50 mg/kg, PONKGP – 35 mg/kg immediately after modeling endotoxin-induced endothelial dysfunction. It was found that the intensity of endothelio- and cardioprotective properties of the investigated 3-hydroxypyridine derivatives under the conditions of endotoxin-induced endothelial dysfunction is in the following order: Mexidol = PONKGP combination → Etoxicol.

Keywords: endotoxical models of endothelial dysfunction, 3-hydroxypyridines derivative.

В широком смысле эндотелиальная дисфункция может быть определена как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ. В последнее время сложилось более узкое представление об эндотелиальной дисфункции как о состоянии эндотелия, при котором имеется недостаточная продукция оксида азота. Поскольку оксид азота принимает участие в регуляции практически всех функций эндотелия, а кроме того, является фактором, наиболее чувствительным к повреждению, такое представление о дисфункции эндотелия вполне корректно [5, 6, 8, 9].

Широкий спектр биорегуляторных эффектов сосудистого оксида азота указывает на то, что снижение его уровня в эндотелиальных клетках в условиях оксидантного стресса должно вызывать существенные изменения их функций и системы кровообращения в целом [13]. Эти нарушения включают: снижение эффектов эндотелийзависимых

вазодилататоров и повышение вазоконстрикторных влияний, рост артериального давления, нарушения системной и региональной гемодинамики, функций сердца, увеличение адгезивных молекул эндотелия, агрегации тромбоцитов; прилипание их и лейкоцитов к сосудистой стенке; пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток с образованием неоинтимы, синтез внеклеточного матрикса и др. [2].

В этой связи для коррекции состояний, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией, перспективными считаются препараты, обладающие антиоксидантной активностью. В результате многолетних исследований было создано несколько оригинальных отечественных препаратов на основе 3-гидроксипиридина, активно используемых в клинической практике (эмоксипин, мексидол, этоксидол) [10, 14]. В то же время препараты и соединения данной группы мало изучены в отношении коррекции развития эндотелиальной дисфункции.

Целью исследования явилось установление кардиопротективных и эндотелиопротективных эффектов некоторых производных 3-гидроксипиридина в условиях L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 120 здоровых половозрелых крысах-самцах Вистар, массой 170-200 г. В опытах использовали животных, прошедших карантинный режим вивария Курского государственного медицинского университета и не имевших внешних признаков каких-либо заболеваний. Все исследования проводили в одно и то же время суток, с 8 до 12 ч, с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986), и согласно правилам лабораторной практики РФ (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г.).

Модель L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота проводили путем введения N^G-нитро-L-аргинин метиловый эфира крысам-самцам ежедневно один раз в сутки, внутривенно, в дозе 25 мг/кг. На 6-й день от начала эксперимента под наркозом вводили катетер в левую сонную артерию для регистрации показателей. Болюсное введение фармакологических агентов осуществляли в правую бедренную вену. Показатели гемодинамики: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли непрерывно посредством датчика и компьютерной программы «Bioshell». Функциональные пробы: внутривенное введение ацетилхолина (40 мкг/кг) [15] и нитропруссид натрия (30 мкг/кг) [3].

Степень эндотелиальной дисфункции у экспериментальных животных, а также степень ее коррекции исследуемыми препаратами оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД), представляющему собой отношение площади треугольника над кривой восстановления АД в ответ на введение нитропруссид натрия к площади треугольника над кривой восстановления АД в ответ на введение ацетилхолина [11, 12].

Исследование сократимости миокарда после моделирования патологии проводили у наркотизированных крыс, находящихся на управляемом дыхании. Полость левого желудочка зондировали иглой через верхушку сердца и посредством датчика P23ID «Gould» (США),

АЦП L-154 и компьютерной программы «Bioshell» регистрировали показатели кардиогемодинамики (левожелудочковое давление (ЛЖД), максимальную скорость сокращения (+dp/dt max), максимальную скорость расслабления (-dp/dt max), частоту сердечных сокращений (ЧСС) [9].

Для оценки функциональных возможностей миокарда у животных проводили нагрузочные пробы [12] в представленной последовательности.

Проба на адренореактивность – внутривенное одномоментное введение раствора адреналина гидрохлорида 1×10^{-5} моль/л, из расчета 0,1 мл на 100 г.

Нагрузка сопротивлением – пережатие восходящей аорты на 30 сек.

3-минутная гипоксия.

Все исследованные производные 3-гидроксипиридина вводили пятикратно, внутривенно, через 24 часа, мексидол и эзоксидол в дозе 50 мг/кг, соединение ПОНКПП – 35 мг/кг. Дозировки, способы и кратность введения препаратов были основаны на рекомендациях «Регистра лекарственных средств России» (2010) и инструкциях по их применению, доз, способ и кратность применения 2-метил-3-гидрокси-4-формил-5-оксиметилпиридина дигидрохлорид (ПОНКПП) основывались на рекомендации авторов патента на соединение [1].

Уровень Total NO (сумма нитритов и нитратов, стабильные метаболиты оксида азота – SM_{NO}) определяли используя 2 аналитические операции: первая – измерение эндогенного нитрита, вторая – превращение нитрата в нитрит с использованием нитрит-редуктазы и измерение общего нитрита по абсорбции азокрасителя в реакции Грисса при длине волны 540нм с применением коммерческого набора для твердофазного ИФА фирмы «R&D» (Англия).

Достоверность наблюдавшихся при действии исследованных препаратов изменений параметров как абсолютных, так и в приростах от исходного уровня определяли разностным методом описательной статистики с нахождением средних значений сдвигов (M), средней ошибки средней арифметической ($\pm m$) и вероятности возможной ошибки (p), рассчитанной с использованием t-test для групп с различной дисперсией. Различия оценивали как достоверные, при $p < 0,05$ [4]. Для расчетов использовали программу для статистического анализа Microsoft Excel 7.0.

Влияние производных 3-гидроксипиридина на коэффициент эндотелиальной дисфункции при моделировании L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота ($M \pm m$)

Группы животных	Функциональная проба	САД	ДАД	S	КЭД
Интактные	Исходные	135,1 \pm 3,5	102,2 \pm 4,7		1,1 \pm 0,1
	АХ	83,9 \pm 4,4	37,9 \pm 2,7	1234,2 \pm 88,2	
	НП	82,9 \pm 3,8	42,6 \pm 4,5	1364,8 \pm 96,4	
L-NAME	Исходные	191,1 \pm 6,1	144,8 \pm 4,9		5,3 \pm 0,5*
	АХ	111,4 \pm 4,5*	83,1 \pm 6,2*	689,6 \pm 57,4*	
	НП	87,8 \pm 4,8	51,2 \pm 3,9	3331,1 \pm 121,1*	
L-NAME + Мексидол	Исходные	169,2 \pm 9,1	134,8 \pm 4,8		2,7 \pm 0,2**
	АХ	81,1 \pm 2,5	52,1 \pm 3,9	1329,6 \pm 175,2	
	НП	80,9 \pm 5,0	44,9 \pm 2,6	3884,7 \pm 334,2	
L-NAME + Этоксидол	Исходные	154,5 \pm 7,9	115,3 \pm 11,9		2,1 \pm 0,2**
	АХ	93,6 \pm 6,4	54,8 \pm 4,5	1566,6 \pm 246,3	
	НП	104,1 \pm 5,9	52,3 \pm 4,7	3352,4 \pm 389,6	
L-NAME + ПОНКГП	Исходные	184,2 \pm 12,8	142,1 \pm 7,9*		1,3 \pm 0,1**
	АХ	55,3 \pm 7,1	33,3 \pm 3,2	1655,4 \pm 84,3	
	НП	85,8 \pm 7,5	50,1 \pm 4,8	2063,4 \pm 93,8	

Примечание: * – $p < 0,05$ – в сравнении с интактными, ** – $p < 0,05$ – в сравнении с L-NAME, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, S – площадь над кривой восстановления артериального давления при проведении фармакологических проб, КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции.

Таблица 2

Влияние производных 3-гидроксипиридина на показатели сократимости левого желудочка сердца крыс при моделировании L-NAME индуцированного дефицита оксида азота ($M \pm m$)

Группы животных	ЛЖД	+dp/dtmax	-dp/dtmax	ЧСС
Интактные	107,3 \pm 5,9	6302 \pm 689	-3926 \pm 378	388 \pm 16
L-NAME	165,2 \pm 8,6*	9702 \pm 408*	-5557 \pm 219*	379 \pm 11
L-NAME + Мексидол	116,2 \pm 9,6**	5085 \pm 739**	-3798 \pm 493**	385 \pm 11
L-NAME + Этоксидол	129,8 \pm 7,9**	7126 \pm 368**	-4298 \pm 188**	358 \pm 17
L-NAME + ПОНКГП	112,9 \pm 10,2**	6149 \pm 974**	-4385 \pm 669**	348 \pm 14

Примечание: * – $p < 0,05$ – в сравнении с интактными, ** – $p < 0,05$ – в сравнении с L-NAME, ЛЖД – левожелудочковое давление, +dp/dtmax – максимальная скорость нарастания левожелудочкового давления, dp/dtmax – максимальная скорость снижения левожелудочкового давления, ЧСС – частота сердечных сокращений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В работе оценивалось влияние производных 3-гидроксипиридина (мексидол, этоксидол, соединение бета-гидроксиникотиноилгидразон 2-метил-3-гидрокси-4-формил-5-оксиметил-пиридина дигидрохлорид – ПОНКГП) на динамику изменений САД и ДАД при моделировании L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота.

Моделирование L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота вызывало статистически существенное повышение САД и ДАД в пробе с АХ. Это вызывало снижение площади восстановления кривой АД при проведении указанной пробы, однако наблюдалось увеличение площади треугольника

восстановления АД при проведении пробы на эндотелий-независимую вазодилатацию с НП. КЭД в группе с L-NAME индуцированным дефицитом оксида азота составил 5,3 \pm 0,5 (табл. 1). Установлено, что изучаемые препараты в разной степени снижали показатели САД и ДАД, при проведении пробы с АХ, однако у животных с L-NAME-индуцированным дефицитом оксида азота, получавших мексидол или этоксидол, целевой уровень АД не достигался. Показатели АД, статистически сопоставимые с контрольной группой, отмечены у крыс с L-NAME моделью ЭД, получавших ПОНКГП. В этой связи КЭД в группах экспериментальных животных, получавших мексидол и этоксидол, составил соответственно 2,7 \pm 0,2 и 2,1 \pm 0,2, а у крыс, получавших ПОНКГП – 1,3 \pm 0,1 (интактные животные – 1,1 \pm 0,1) (табл. 1).

Таблица 3

Влияние производных 3-гидроксипиридина на функциональные возможности миокарда крыс при проведении нагрузочных проб на фоне моделирования L-NAME индуцированного дефицита оксида азота ($M \pm m$)

Группа животных	Адренореактивность (ЛЖД, мм рт.ст.)	Исчерпание миокардиального резерва (%)
Интакные	189,9±8,1	82,9±2,2
L-NAME	238,4±5,9*	65,4±3,1*
L-NAME + Мексидол	219,8±4,9**	81,8±2,2**
L-NAME + Этоксидол	210,2±9,2**	70,9±3,6**
L-NAME + ПОНКГП	205,5±11,8**	78,8±3,5**

Примечание: * – $p < 0,05$ – в сравнении с интактными, ** – $p < 0,05$ – в сравнении с L-NAME.

При переводе животных на управляемое дыхание обнаружено, что исходные показатели сократимости левого желудочка у животных, получавших L-NAME, на фоне введения ПОНКГП, этоксидола, мексидола, достоверно оказались меньше, чем в группе животных с L-NAME-индуцированным дефицитом оксида азота, не получавших препараты. Наиболее выраженное гиподинамическое действие оказывали мексидол и ПОНКГП, т.к. значения ЛЖД после их введения не отличались от группы интактных животных (табл. 2).

Для оценки функциональных возможностей миокарда у животных с L-NAME-индуцированной ЭД дефицитом оксида азота проводились нагрузочные пробы. Использование производных 3-гидроксипиридина предотвращало повышение адренореактивности у животных с моделированием L-NAME-индуцированной патологии, снижая абсолютные цифры ЛЖД на пробе с введением адреналина (табл. 3).

Так, в группе животных, получавших L-NAME и мексидол, ЛЖД составило 219,8±4,9; в группе животных, получавших дополнительно этоксидол, – 210,2±9,2, в группе животных, получавших ПОНКГП, – 205,5±11,8, тогда как в группе животных, получавших только L-NAME, – 238,4±5,9, а у интактных животных – 189,9±8,1 мм рт.ст. Следует отметить, что только при введении ПОНКГП данный показатель статистически не отличался от нормы (здоровые животные) (табл. 3).

При проведении пробы на нагрузку сопротивлением значение прироста ЛЖД к 25-й секунде пережатия восходящей аорты в группе с моделированием L-NAME-индуцированного дефицита NO составило 65,4% по отношению к 5-й секунде, тогда как у интактных животных 82,9%, в группе животных, получавших дополнительно мексидол, – 81,8%, этоксидол – 70,9%, а в группе с ПОНКГП – 78,8%, т.е. наибольшей эффективностью обладал мексидол (табл. 3).

Таким образом, результаты исследования функционального состояния миокарда при проведении нагрузочных проб выявили отчетливое

кардиопротективное действие производных 3-гидроксипиридина, выражающееся в предотвращении увеличения адренореактивности (особенно для ПОНКГП) и падения ЛЖД (особенно для мексидола) при проведении пробы на нагрузку сопротивлением по сравнению с животными, у которых моделировали L-NAME-индуцированный дефицит NO.

Изучение содержания в сыворотке крови стабильных метаболитов оксида азота (CM_{NO}) дало следующие результаты. Применение мексидола, этоксидола и ПОНКГП соответственно повышало концентрацию CM_{NO} с 1,3±0,1 мкмоль/л у животных с L-NAME-индуцированным дефицитом оксида азота до 5,45±0,9 (у здоровых крыс 6,82±0,83 мкмоль/л), 5,1±0,5 и 4,2±0,3 мкмоль/л.

Резюмируя полученные результаты эндотелио- и кардиопротективных эффектов производных 3-гидроксипиридина на модели L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота, можно сделать вывод о том, что исследуемые препараты и соединение в той или иной степени по различным показателям проявляют выраженное эндотелиопротективное действие, что выражалось в преобладании эндотелийзависимого расслабления сосудов, снижении коэффициента эндотелиальной дисфункции КЭД и сократимости левого желудочка сердца, предупреждении снижения уровня стабильных метаболитов оксида азота. Одновременно результаты нагрузочных проб выявили предотвращение повышения адренореактивности и истощения миокардиального резерва.

Результаты проведенных нами экспериментов свидетельствуют о том, что исследуемые препараты с антиоксидантной направленностью действия обладают выраженным терапевтическим эффектом в отношении восстановления регуляторной функции эндотелия и способствуют восстановлению активности eNOS [7]. Более того, так как восстановление NO-продуцирующей функции эндотелия на фоне терапии антиоксидантами сопровождалось улучшением эндотелийзависимой вазодилатации, можно считать, что это связано с увеличением биодоступности NO, поскольку антиоксиданты, уменьшая окислитель-

ный стресс, препятствуют деградации оксида азота [3, 12].

В заключение можно высказать предположение, что прогнозирование возможных механизмов оксидативного стресса, приводящего к развитию эндотелиальной дисфункции, необходимо для разработки соответствующих профилактических и терапевтических мероприятий, используемых с целью коррекции ряда факторов патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева Е.В., Сернов Л.Н., Кесарев О.Г., Конопля А.И. Бета-гидроксиникотиноилгидразон 2-метил-3-гидрокси-4-формил-5-оксиметилпиридина дигидрохлорид, проявляющий антиоксидантную, гепатопротекторную и иммуномодулирующую активность // Патент на изобретение № 2304142 от 10.08.07 г.
2. Гайсинская М.В. Эндотелиальная дисфункция, легочная гипертензия и их коррекция кораксаном у больных ишемической болезнью сердца с артериальной гипертензией и сахарным диабетом // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2008. – № 2. – С. 69-74.
3. Галаган М.Е., Широколова А.В., Ванин А.Ф. Гипотензивное действие оксида азота, продуцируемого из экзо- и эндогенных источников // Вопр. мед. химии. – 1991. – Т. 37, № 1. – С. 67-70.
4. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. – Л.: Медицина, 1973. – 141 с.
5. Загидуллин Н.Ш., Валеева К.Ф., Гассанов Н.Г., Загидуллин Ш.З. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции // Кardiология. – 2010. – № 5. – С.54-60.
6. Инжутова А.И., Ларионов А.А., Петрова М.М., Салмина А.Б. Теория межклеточной коммуникации в развитии дисфункции эндотелия // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 153, № 2. – С. 165-170.
7. Маль Г.С., Артюшкова Е.Б., Григорьева Т.М., Каплина К.Р., Каплин А.Н., Гладченко М.П., Заугольникова Н.С. Фармакологическая коррекция уровня перекисного окисления липидов при экспериментальной эндотелиальной дисфункции // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2015. – № 3. – С. 79-83.
8. Мансимова О.В., Гаврилюк Е.В., Михин В.П., Конопля Е.Н. Иммунные и оксидантные нарушения и изменения структурно-функциональных свойств эритроцитов у больных с острым коронарным синдромом // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2011. – № 4. – С. 130-135.
9. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека // Лабораторная медицина. – 2005. – № 7. – С. 19-24.
10. Орлова Е.А., Рагулина В.А., Локтионов А.Л., Конопля А.И. Коррекция нарушений иммунного гомеостаза производными 3-гидрокси-4-пиридина при патологии органов панкреатобилиарной области // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 759-763.
11. Покровская Т.Г., Кочкаров В.И., Покровский М.В., Артюшкова Е.Б., Пашин Е.Н., Корокин М.В., Корокина Л.В., Залозных Я.И., Клявс Ю.П., Брусник М.В., Корнеев М.М., Черногорцева Е.С., Чулюкова Т.А., Зеленкова Т.И., Ахметзянова И.Н., Смышко Н.В., Мальхин В.А. Принципы фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции // Кубанский науч. мед. вестн. – 2007. – № 1-2 (94-95). – С. 146-150.
12. Покровский М.В., Кочкаров В.И., Покровская Т.Г. Новый взгляд на коррекцию эндотелиальной дисфункции // Российский иммунологический журнал. – 2006. – Т. 9. – С. 60-61.
13. Свиридова С.П., Сытов А.В., Кашия Ш.Р., Сотников А.В. Роль оксида азота в патогенезе сепсис-индуцированной полиорганной недостаточности. Методы коррекции // Вестник интенсивной терапии. – 2014. – № 2. – С. 8-17.
14. Яснецов В.В., Цублова Е.Г., Яснецов В.В., Скачилова С.Я., Карсанова С.К., Иванов Ю.В. Исследование некоторых фармакологических свойств нового производного 3-гидрокси-4-пиридина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т. 79, № 2. – С. 3-8.
15. Laursen J.B., Rajagopalan S., Galis Z. Role of superoxide in angiotensin II – induced but not catecholamine-induced hypertension // Circulation. – 1997. – Vol. 95, N 3. – P. 588-593.

ОСОБЕННОСТИ ВЕРТИКАЛЬНОЙ И ГОРИЗОНТАЛЬНОЙ ПРОФИЛИРОВКИ ЛИЦА ПРИ РЕТЕНЦИИ ВЕРХНИХ ТРЕТЬИХ МОЛЯРОВ

© Гайворонский И.В.^{1,2}, Гайворонская М.Г.^{1,3}, Пономарев А.А.⁴, Фарафонова Ю.А.⁵

¹ Кафедра морфологии Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург;

² кафедра нормальной анатомии, ³ кафедра челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург;

⁴ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород;

⁵ стоматологическая клиника «Люкс-Дент», Белгород

E-mail: solnushko12@mail.ru

Исследование проведено на 80 черепах взрослых людей, систематизированных на 2 группы: I – с прорезавшимися третьими молярами; II – с двусторонней их ретенцией. Для изучения вертикальной профилировки лица измерялись: общий угол лицевого профиля, угол альвеолярной части лица, а также стороны и углы лицевого треугольника. Для изучения горизонтальной профилировки лица измерялись значения назо-малярного и зиго-максиллярного углов. Установлено, что общий угол лицевого профиля в обеих группах варьирует от 82 до 85°, а угол альвеолярной части достоверно больше при полноценном прорезывании третьих моляров. Показано, что в группе с двусторонней ретенцией третьих моляров значения расстояния простион-базион в среднем на 10 мм меньше, чем в группе с полноценно прорезавшимися зубами мудрости; значения угла с вершиной в точке назион достоверно меньше при ретенции третьих моляров, а зиго-максиллярного угла – достоверно больше. Доказано, что затрудненное прорезывание верхних третьих моляров сопровождается изменениями строения не только гнатической части лица, но также в целом оказывает влияние на его вертикальную и горизонтальную профилировку.

Ключевые слова: вертикальная профилировка, горизонтальная профилировка, лицевой скелет, ретенция, зубы мудрости.

FEATURES OF VERTICAL AND HORIZONTAL FACE PROFILING IN UPPER THIRD MOLARS RETENTION

Gayvoronskiy I.V.^{1,2}, Gayvoronskaya M.G.^{1,3}, Ponomarev A.A.⁴, Farafonova Yu.A.⁵

¹ Department of Morphology of St. Petersburg State University, St. Petersburg; ² Department of General Anatomy,

³ Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry of S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg;

⁴ Department of Therapeutic Dentistry of Belgorod State Medical University, Belgorod;

⁵ Dental clinic "Lux-Dent", Belgorod

The study was conducted on 80 skulls of adult people systematized into 2 groups: I – with erupted third molars; II – with their bilateral retention. To study the vertical profiling of the face the total angle of the facial profile, the angle of the facial alveolar part, as well as the sides and angles of the facial triangle were measured. To study the horizontal profiling of the face, the values of the nasal and zygo-maxillary angles were measured. It was found that the total angle of the facial profile in both groups varies from 82 to 85°, the angle of the alveolar part is significantly larger with complete eruption of third molars. It is shown that in the group with bilateral retention of third molars, the values of the prosthion-basion distance are, on average, 10 mm less than in the group with fully erupted wisdom teeth; the value of the angle with the vertex at the nasion point is significantly less in the group with third molars retention, and the zygo-maxillary angle is significantly larger. It is proved that the complicated eruption of upper third molars is accompanied by changes in the structure of the gnathic part of the face and generally affects its vertical and horizontal profiling.

Keywords: vertical profiling, horizontal profiling, facial skeleton, retention, wisdom teeth.

В настоящее время проблема затрудненного прорезывания третьих моляров остается достаточно актуальной [5, 6, 9]. При этом аномалии прикуса и деформации зубных рядов занимают особое место среди осложнений ретенции зубов мудрости [4, 8]. Согласно Г.Б. Безвестному [3], при прорезывании они оказывают стимулирующее влияние на рост челюстей. Сопоставив результаты рентгеноцефалометрического обследования взрослых лиц с нейтральным прикусом при нормальном прорезывании зубов мудрости, их ретенции и адентии, автор обнаружил достоверные

различия параметров, характеризующих пространственное положение верхней и нижней челюстей и форму зубных рядов. А.Р. Андреищев на основе проведенного рентгеноцефалометрического обследования пациентов с мезиальным прикусом доказал, что прорезывание верхних третьих моляров способствует реализации компенсаторных механизмов при формировании мезиального прикуса [2].

Согласно данным краниологических исследований, существенные особенности строения лицевого скелета в целом проявляются в вертикальной

и горизонтальной его профилировке, т.е. степени выступающего его частей относительно вертикальной и горизонтальной плоскостей [7]. В связи с тем, что в настоящее время в качестве одного из основополагающих этиологических факторов затрудненного прорезывания третьих моляров рассматривается изменение челюстей в процессе филогенеза, изучение особенностей лицевого скелета, связанных с прорезыванием верхних зубов мудрости, остается достаточно актуальным.

Целью исследования стало изучение особенностей вертикальной и горизонтальной профилировки лицевого скелета при нормальном и затрудненном прорезывании верхних третьих моляров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

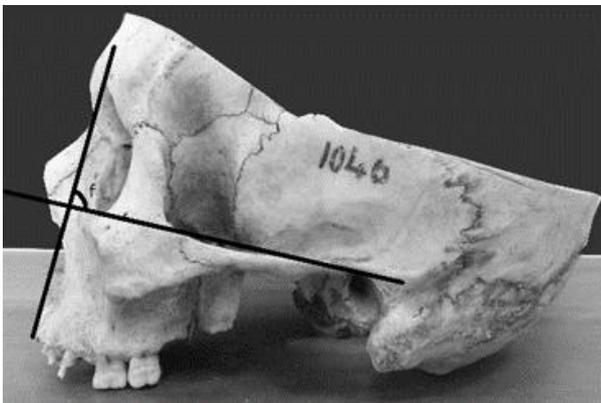
Морфометрические показатели изучены на 80 черепах взрослых людей, систематизированных на 2 группы: I – с прорезавшимися третьими молярами; II – с двусторонней их ретенцией.

Для изучения степени выступающего лицевого скелета вперед в вертикальной плоскости (вертикальной профилировки) измерялись: общий угол лицевого профиля (f), образуемый линией назион-простион с франкфуртской горизонталью, и угол альвеолярной части лица (al), характеризующий

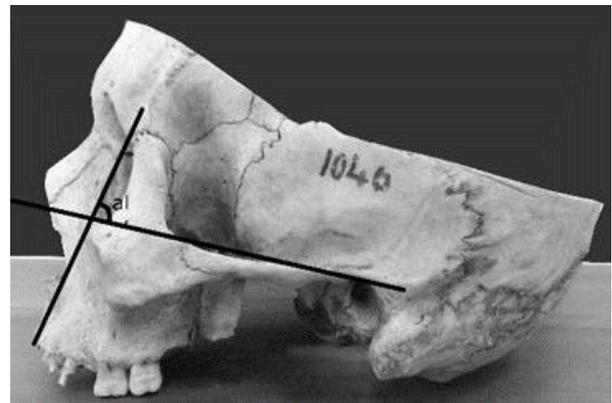
выступление альвеолярного отростка верхней челюсти и образованный линией назоспинале-простион и франкфуртской горизонталью (рис. 1).

Также для определения вертикальной профилировки лица мы изучали стороны и углы лицевого треугольника, предложенного в работе Я.Я. Рогинского, М.Г. Левина [7]. Данный треугольник имеет три вершины, расположенные соответственно в точках назион, базион, альвеолярная точка (рис. 2). Значения углов данного треугольника при точках назион (угол α) и альвеолярной точке (угол β) используются для характеристики степени прогнатизма. Поскольку альвеолярная точка, на наш взгляд, не является достаточно стабильной для проведения подобного рода измерений, мы посчитали целесообразным использовать в качестве третьей вершины лицевого треугольника точку простион.

Для изучения горизонтальной профилировки лица, характеризующей степень его уплощенности, мы измеряли значения двух углов: назо-малярного (nm) и зиго-максиллярного (zmx). Вершина первого угла лежит в точке назион, стороны проходят через фронто-малярно-орбитальные точки; вершина второго угла лежит в субспинальной точке, стороны проходят через зигомаксиллярную точку (рис. 3).



А.



Б.

Рис. 1. Общий угол лицевого профиля (f) (рис. 1А) и угол альвеолярной части лица (al) (рис. 1Б).

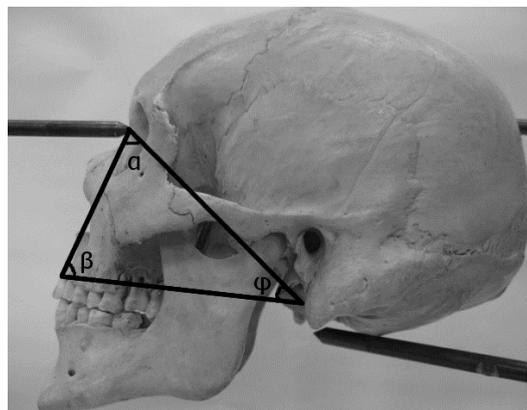


Рис. 2. Лицевой треугольник.

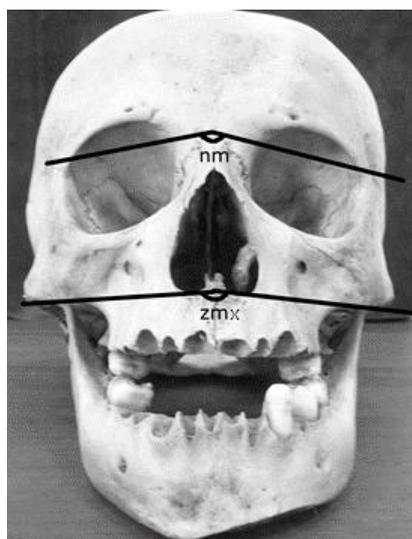


Рис. 3. Назо-малярный (nm) и зигмаксиллярный (zmx) углы.

Таблица 1

Средние значения углов, характеризующих вертикальную и горизонтальную профилировку лица в исследуемых группах

Угол, °	Группа I	Группа II
Общий угол лицевого профиля (f)	84,8±0,6	82,5±1,1
Угол альвеолярной части лица (al)	76,5±1,2*	70,8±1,2
Назо-малярный угол (nm)	156,8±1,5	155,8±1,8
Зигмаксиллярный угол (zmx)	161,2±2,3*	168,3±2,1

Примечания: группа I – с прорезавшимися зубами мудрости; группа II – с двусторонней ретенцией; * – наличие статистически значимых различий ($p < 0,05$).

Все измерения проводились с использованием метода цифровой фотограмметрии. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0. Для каждого признака определялись: среднее арифметическое значение и ошибка среднего арифметического. Для выявления значимости различия между средними величинами определялся t-критерий значимости Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что статистически достоверные различия между выделенными группами черепов имеются по углу альвеолярной части, а также зигмаксиллярному углам (табл. 1).

При изучении особенностей вертикальной профилировки лицевого скелета установлено, что общий угол лицевого профиля в обеих выделенных группах варьирует от 82 до 85°, соответственно можно сделать заключение, что в нашей выборке преобладали черепа с мезогнатным лицом.

Угол альвеолярной части достоверно больше при полноценном прорезывании третьих моляров, что не вызывает противоречий с отсутствием достоверной разницы в значении общего угла лицевого профиля между выделенными группами черепов, поскольку альвеолярный прогнатизм нередко сочетается с мезо- и даже ортогнатностью носового отдела [1].

При измерении сторон лицевого треугольника установлено, что в группе с двусторонней ретенцией третьих моляров значения расстояния простион-базион в среднем на 10 мм меньше, чем в группе с полноценно прорезавшимися зубами мудрости (табл. 2).

Помимо достоверной разницы по размерам, характеризующих стороны лицевого треугольника, установлено наличие статистической разницы по значению углов данной геометрической фигуры (табл. 3).

Анализируя таблицу 2, следует отметить, что значения угла α (с вершиной в точке назион) достоверно больше в группе с полностью прорезавшимися третьими молярами, а в группе с двусторонней ретенцией оно минимально. Угол β (с вершиной в точке простион), наоборот, имеет меньшее значение при нормальном прорезывании третьих моляров.

Средние значения сторон лицевого треугольника в исследуемых группах

Параметр, мм	Группа I	Группа II
Расстояние назион-простион	69,0±1,2	69,8±1,8
Расстояние простион-базион	100,7±2,7*	90,7±2,0
Расстояние назион-базион	101,0±2,1	98,2±1,6

Примечания: группа I – с прорезавшимися зубами мудрости; группа II – с двусторонней ретенцией; * – наличие статистически значимых различий ($p < 0,05$).

Таблица 3

Средние значения углов лицевого треугольника в исследуемых группах черепов

Угол	Группа I	Группа II
Угол α	69,7±1,1*	60,7±1,3
Угол β	70,2±0,4*	76,16±1,6
Угол ϕ	40±1,2	43,1±0,9

Примечания: группа I – с прорезавшимися зубами мудрости; группа II – с двусторонней ретенцией; * – наличие статистически значимых различий ($p < 0,05$).

Согласно данным Я.Я. Рогинского, М.Г. Левина [7], в лицевом треугольнике значения угла при назионе тем больше, чем больше прогнатизм, а угол при простионе характеризуется обратным соотношением. Нами установлено, что при ретенции третьих моляров значения угла α (с вершиной в точке назион) минимальны, а угла β (с вершиной в точке простион), наоборот, максимальны, что свидетельствует о том, что верхние челюсти с затрудненным прорезыванием третьих моляров расположены более дистально, чем при нормальном их прорезывании. Полученные данные находят подтверждение в работах Г.В. Безвестного [3]. Согласно сведениям этих авторов, при ретенции верхних третьих моляров наблюдается более отвесное и дорсальное положение челюстей, что свидетельствует о недоразвитии у пациентов с ретенцированными зубами мудрости гнатического отдела лицевого скелета.

Как отмечает И.Г. Волков [4], по мере прорезывания верхних третьих моляров верхние резцы отклоняются мезиально. Вероятно, это и обуславливает увеличение угла β в лицевом треугольнике, а также угла альвеолярной части.

В работах Г.В. Безвестного [3] и А.Р. Андреищева [2] показано, что при прорезывании верхних моляров происходит не только развитие дистальных отделов верхней челюсти, но и меняется ее пространственное положение. В проведенном исследовании мы доказали, что при затрудненном прорезывании третьих моляров отсутствие стимулирующего влияния со стороны данных зубов на альвеолярный отросток верхней челюсти приводит к тому, что расстояние между точками назион и базион не увеличивается, и верхняя челюсть занимает более дистальное положение, чем при нормальном прорезывании зубов мудрости.

Вероятно, этим же обстоятельством можно объяснить изменение горизонтальной профилировки лица при ретенции третьих моляров. Так нами показано, что зиго-максиллярный угол, стороны которого проходят через точки соединения верхней челюсти и скуловой кости, при данном заболевании достоверно больше, чем в случае полноценно прорезавшихся верхних зубов мудрости.

Таким образом, проведенное исследование показало, что затрудненное прорезывание верхних третьих моляров сопровождается изменениями строения не только гнатической части лица, но также в целом оказывает влияние на вертикальную и горизонтальную профилировку лицевого скелета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.П. Историческая антропология. – М.: Высшая школа, 1979. – 216 с.
2. Андреищев А.Р., Соловьев М.М. Тактика в отношении нижних третьих моляров при проведении ортотомии нижней челюсти у пациентов с сочетанными зубочелюстно-лицевыми аномалиями // Стоматология. – 2003. – № 6. – С. 34-37.
3. Безвестный Г.В. Размер и пространственная ориентация верхней челюсти в лицевом скелете при ретенции и адентии зубов мудрости // Стоматология. – 1984. – № 5. – С. 61-63.
4. Волков И.Г., Андреищев А.Р., Ко В.Ю. Опыт лечения ретенции третьих моляров // Пародонтология. – 2007. – № 1 (42). – С. 61-72.
5. Гайворонский И.В., Гайворонская М.Г., Конкина Н.И., Пономарев А.А., Фарафонова Ю.А. Анатомическое обоснование новых методик изучения ретромолярного пространства нижней челюсти при ретенции зубов мудрости // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. – 2017. – № 1. – С. 97-100.

6. *Иорданишвили А.К., Пономарев А.А., Гайворонская М.Г., Коровин Н.В.* Возрастные особенности заболеваний зубов мудрости // Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2015. – № 4. – С. 37-41.
7. *Рогинский Я.Я., Левин М.Г.* Антропология. – М. : Высшая школа, 1978. – 528 с.
8. *Руденко А.Т.* Патология прорезывания зубов мудрости. – М. : Медицина, 1971. – 57 с.
9. *Jasinevicius T.R., Pyle M.A., Kohrs K.J., Majors J.D., Wanosky L.A.* Prophylactic third molar extractions: US dental school departments recommendations from 1998/99 to 2004/05 // Quintessence Int. – 2008. – Vol. 39, N 2. – P. 165-176.

СТРЕСС, КОРТИКОСТЕРОИДНЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГИППОКАМПА И НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ

© Должиков А.А.¹, Бобынцев И.И.³, Белых А.Е.³, Должикова И.Н.²

¹ Кафедра гистологии, ² кафедра фармакологии Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета, Белгород;
³ кафедра патофизиологии Курского государственного медицинского университета, Курск
E-mail: dolzhikov@bsu.edu.ru

В обзоре представлен анализ литературных данных, относящихся к проблеме роли стресс-индуцированного увеличения секреции кортикостероидов в повреждении гиппокампа у грызунов и приматов. Гиппокампальная атрофия, индуцированная кортикостероидами, может играть важную роль в патогенезе широкого спектра нейропсихиатрических расстройств. Гиппокамп необходим для консолидации кратковременной памяти и регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГН). Признаки гиппокампальных повреждений (дисрегуляция ГГН в сочетании с мнестическими нарушениями) обнаруживаются при аффективных расстройствах, болезни Альцгеймера и посттравматических расстройствах. МРТ волуметрия демонстрирует уменьшенный объем гиппокампа при этих расстройствах. Рассмотрено доказательство «глюкокортикоидной гипотезы» психиатрической патологии. Обсуждаются нерешенные вопросы относительно хронологических аспектов нейродегенерации, причинности, обратимости, типов повреждений, факторов повышения повреждаемости гиппокампа, а также фармакологических (КТРГ-антагонисты, антиглюкокортикоидные препараты, ГАМК-эргические, серотонинергические, глутаматергические агенты) и нефармакологических (психотерапия) подходов к лечению.

Ключевые слова: гиппокамп, стресс, кортикостероиды, аффективные расстройства, депрессия.

STRESS, CORTICOSTEROID DAMAGE OF HIPPOCAMPUS AND NEUROPSYCHOLOGICAL PATHOLOGY

Dolzhikov A.A.¹, Bobyntsev I.I.³, Belykh A.E.³, Dolzhikova I.N.²

¹ Histology Department, ² Pharmacology Department of Medical Institute of Belgorod State National Research University, Belgorod; ³ Pathophysiology Department of Kursk State Medical University, Kursk

The review presents a literature data review concerning the role of stress-induced elevation of corticosteroid secretion in the damage of hippocampus in rodents and primates. Hippocampal atrophy induced by corticosteroids may play an important role in the pathogenesis of a wide range of neuropsychiatric disorders. Hippocampus is necessary for short-term memory consolidation and HPA axis regulation. Signs of hippocampal damage (HPA dysregulation in combination with memory impairment) are found in affective disorders, Alzheimer's disease, and in posttraumatic stress disorder. MRI volumetry reveals reduced hippocampal volume in these diseases. The evidence supporting the "glucocorticoid hypothesis" of psychiatric disorders is considered. The unresolved questions concerning temporary aspects of neurodegeneration, causality, reversibility, damage types, factors increasing hippocampal vulnerability, and both pharmacological (CRH antagonists, antiglucocorticoid drugs, GABA-ergic, serotonergic, glutamatergic agents) and nonpharmacological (psychotherapy) treatment approaches are also under discussion.

Keywords: hippocampus, stress, corticosteroids, affective disorders, depression.

Изменения метаболизма нейротрансмиттеров и функционирования их рецепторов в настоящее время не являются достаточной нейробиологической основой психопатологии. Исследование влияния нейродегенеративных эффектов кортикостероидов, особенно на гиппокамп, по данным многих исследований представляет перспективное направление в понимании этиологии и патогенеза различных нейропсихических расстройств [19]. В литературе становится употребительным понятие о нейроэндокринологии депрессии и стресса [9].

Свидетельствами существенной роли гиппокампа в формировании стрессовых реакций и нейрального компонента системы обратных связей в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой

оси [14] (ГГН) являются следующие факты, полученные в достаточно большом числе исследований и подытоженные в фундаментальном руководстве «The hippocampus book» [54]: 1) наличие кортикостероидных рецепторов у нейронов гиппокампа как у животных, так и у человека; 2) инвертированный U-образный тип связи между уровнем острого стресса и памятью; 3) стрессовая модуляция гиппокампальной возбудимости; 4) структурные изменения области СА3 при хроническом стрессе или действии стрессовых гормонов; 4) фетальное перепрограммирование ГГН, сохраняющееся в постнатальном периоде, при хроническом действии высокой стрессовой нагрузки или стрессовых гормонов в течение беременности; 5) нарушение нейрогенеза в зубчатой

извилине при действии стресса или стрессовых гормонов; б) нарушения памяти при остром стрессе, показанные в исследованиях на трансгенных мышцах, коррелирующиеся с повреждениями постсинаптических структур – шипиков апикальных дендритов гиппокампальных нейронов (при введении блокаторов АКТГ рецепторов степень функциональных нарушений уменьшается); 7) воспроизведение эффектов стресса при внутрижелудочковом введении кортиколиберина в раннем постнатальном периоде, приводящего к прогрессирующему снижению количества нейронов в поле СА3 гиппокампа и нарушениям памяти. При этом нет обязательной зависимости от стрессового уровня кортикостероидов.

Анализу зарубежной литературы, относящейся к кортикостероидной гипотезе гиппокампальных повреждений, посвящен данный обзор.

Гиппокамп является значимой мишенью для кортикостероидов в головном мозге. Как результат воздействия кортикостероидов у крыс обнаружено уменьшение количества концевых ветвлений и длины дендритов [23, 56], что приводит к их атрофии у пирамидных нейронов [57] и даже гибели нейронов областей СА3 и СА4 [30, 32, 59]. Высокие уровни надпочечниковых стероидов ускоряют нейрональную гибель при инфузии нейротоксинов [39] и ишемии [40] у крыс. Сходные результаты получены и у приматов [42].

Гиппокамп играет важную роль в контролирующей отрицательной обратной связи при ответе ГГН на стресс. При повышении в плазме крови уровня кортикостероидов активируются глюкокортикоидные рецепторы, обильно представленные в гиппокампе, и происходит быстрое ингибирование ГГН. Эксцизия или недостаточность гиппокампа значительно снижает ингибирующий эффект дексаметазона на стресс-индуцированный ответ надпочечников [8, 12]. Аномальная активация ГГН является общим признаком при различных нейропсихических нарушениях. Отсутствие супрессивного эффекта кортизола при дексаметазоновом супрессивном тесте (ДСТ) является важным признаком гиперактивности ГГН и часто присутствует у депрессивных пациентов.

Анализ 150 исследований показал, что общая чувствительность ДСТ при альцгеймеровской деменции и больших депрессивных расстройствах достигает 44,1% и даже 67% при психотической депрессии [1].

Среди пациентов с альцгеймеровской деменцией выявлено значительно большее число ДСТ-асупрессоров в сравнении со здоровыми лицами. Частично это может быть объяснено коморбидностью с депрессией. Однако ДСТ-асупрессоры описаны и среди недепрессивных пациентов с альцгеймеровской деменцией [17].

Острый и хронический стресс являются состояниями, сопровождающимися повышенным выделением кортикостероидов. В этом аспекте имеющиеся наблюдения сниженного уровня средней суточной экскреции кортизола с мочой и усиление супрессии кортизола после малой дозы дексаметазона при посттравматических стрессовых расстройствах (ПТСР) являются интересными и в определенной степени парадоксальными [62].

Гиппокамп вовлечен в консолидацию кратковременной памяти [15]. Дефициты кратковременной декларативной памяти описаны у лиц, подвергавшихся воздействию экзогенных кортикостероидов [35, 60], также как и эндогенных кортикостероидов вследствие болезни Кушинга [2, 28, 48]. Они также являются типичными при депрессии [45, 60, 61], посттравматическом синдроме [7], стрессе [22] и альцгеймеровской деменции. При депрессии степень когнитивных расстройств положительно коррелируется со средним уровнем выделения кортикостероидов с мочой [38], а у пациентов с раздвоением личности – с длительностью маниакальных и депрессивных эпизодов в течение жизни [19]. Эти данные предполагают потенциальное значение кортикостероидов в развитии зависящих от гиппокампа нарушений декларативной памяти. На уровне возможностей МРТ изменения гиппокампа диагностируются при шизофрении [52].

Изменения активности ГГН, гиперкортизолемиа и нарушения памяти составляют общий комплекс симптомов, присутствующий при различных нейропсихических расстройствах. Они указывают на этиопатогенетическую роль гиппокампа.

Существуют морфологические доказательства изменений гиппокампа при повышенном уровне кортикостероидов. В одном из исследований у трех пациентов из двенадцати с синдромом Кушинга выявлено уменьшение объема гиппокампа в сравнении с популяционной нормой. Выраженная атрофия была ассоциирована с большей степенью гиперкортизолизма. В другом исследовании в различные сроки после хирургического лечения АКТГ-зависимого синдрома Кушинга и снижения уровня кортикостероидов выявлено значительное увеличение объема гиппокампа. При длительных депрессивных расстройствах выявлено уменьшение объема гиппокампа (15% и 11% для левого и правого соответственно) в сравнении с контрольными показателями [48].

В ряде исследований [13] не выявлено изменений объема гиппокампа при депрессии. Однако в них использована более старая и менее чувствительная МРТ технология. Противоречия в результатах могут быть объяснены методологическими

особенностями «позитивных» исследований, в которых уменьшение гиппокампального объема было вызвано как потерей воды, так и неспецифическими глиальными изменениями.

Интересны наблюдения при посттравматическом депрессивном синдроме. У 26 ветеранов войны во Вьетнаме выявлено значимое 8% уменьшение объема правого гиппокампа и незначимое 8% уменьшение объема левого наряду с дефицитом кратковременной памяти в сопоставлении со здоровыми лицами [5]. Сравнение 7 ветеранов с посттравматической депрессией, 7 ветеранов без депрессии и 8 гражданских лиц выявило значительную атрофию гиппокампа у ветеранов с депрессией (26% и 22% в левом и правом гиппокампе соответственно). Две остальные группы не имели существенных отличий [18].

В исследованиях посттравматической депрессии вследствие перенесенного в детстве физического насилия также подтверждено развитие атрофии гиппокампа [6, 50, 51].

Уменьшающийся объем гиппокампа является как одним из ранних признаков альцгеймеровской деменции, так и фактором риска данного типа деменции [10].

Имеется значительное сходство в симптоматике болезни Кушинга, аффективных расстройств и альцгеймеровской деменции. Одним из общих признаков является гиперсекреция кортикостероидов и атрофия гиппокампа.

Кортикостероидная гипотеза психических расстройств ставит целый ряд новых вопросов.

Какова длительность воздействия кортикостероидов, необходимая для развития морфологических изменений? В имеющихся исследованиях показано, что необходимо интенсивное стрессовое воздействие в течение трех недель, двух недель недостаточно [25]. У обезьян явные нейрпатологические изменения в полях СА2 и СА3 были выявлены через год после имплантации пилюль с кортизолом [42]. Однако целью данного исследования не было определение временных показателей нейродегенерации и фактически она могла развиваться раньше.

У людей когнитивные расстройства выявляются после одиночной дозы 1 мг дексаметазона или 10 мг кортизола [22, 60]. Этот эффект развивается не из-за нейродегенерации, а представляется следствием агонистического действия кортикостероидов и их метаболитов на ГАМК рецепторы [37].

Следующим вопросом является обратимость структурных изменений. Снижение объема гиппокампа выявляется у пациентов с аффективными расстройствами вплоть до года после последнего депрессивного эпизода и даже у субъектов с восстановленным или нормальным уровнем кортизо-

ла. Эти находки предполагают по меньшей мере частичную необратимость кортикостероид-индуцированной нейродегенерации. Ретроспективные исследования показали, что ДСТ-асупрессоры имели большую длительность психических расстройств и большую кумулятивную длительность аффективных эпизодов в прошлом [23]. Однако сложно решить, более длительное заболевание приводит к асупрессии или наоборот. Широкий сравнительный анализ показывает, что чувствительность ДСТ среди более старших пациентов (старше 60 лет) с депрессивными расстройствами в 1,5-1,9 раза выше, чем в общей группе взрослых пациентов, указывая на возрастающую частоту асупрессоров у стареющих пациентов [1]. Это может быть связано как с ассоциацией асупрессии с возрастом, так и с большей длительностью заболевания.

Изменения объема гиппокампа у людей вследствие стойкой кортизолемии представляются по меньшей мере частично обратимыми по мере снижения уровня кортикостероидов. В результате лечения пациентов с синдромом Кушинга объем гиппокампа увеличивается на 10% (средний от 2620 мм³ до 2700 мм³). Увеличение гиппокампального объема значимо ассоциировано с магнитудой снижения выделения кортизола с мочой [49]. Следующим аргументом в пользу возможной обратимости нейродегенеративных изменений является факт, что нейрогенез в определенной степени происходит и у взрослых [16]. Таким образом, потери нейронов не являются окончательно необратимыми. Остается вопрос о возможности восстановления гиппокампа до его исходного состояния.

Депрессия ассоциирована с рядом потенциально нейротоксических факторов (повышенный уровень кортиколиберина в ликворе, повышенное количество АКПГ-секретирующих нейронов в лимбической области, повышенное количество вазопрессин-секретирующих нейронов в паравентрикулярном ядре) [21]. Нет исследований, свидетельствующих, что атрофия гиппокампа при депрессии связана исключительно с гиперкортизолемией. Около половины депрессивных пациентов ДСТ-асупрессоры. Если кортикостероиды являются повреждающим агентом, то пропорция депрессивных пациентов с уменьшенным объемом гиппокампа должна быть около 50%. Но это не так. Большая пропорция пациентов с атрофией гиппокампа может быть предположительно объяснена возможностью того, что ДСТ-асупрессия и/или повышенные уровни кортизола иногда происходят в анамнезе у пациентов, у которых атрофия гиппокампа не ассоциирована с ДСТ-асупрессией в текущий период. Более того, одиночный результат ДСТ не отражает долговремен-

ный кортикоидный статус [43]. Противоречивы также находки сниженного объема гиппокампа при посттравматических стрессовых расстройствах, который не всегда ассоциирован с гиперкортизолемией.

Тем не менее растет число доказательств нейродегенеративного действия кортикостероидов, включающих анатомические и нейрофизиологические факты при синдроме Кушинга, частое развитие дефицита памяти у пациентов при лечении кортикостероидами и уменьшение этих изменений после нормализации уровня кортизола.

Причинность названных выше изменений остается критической проблемой. Например, у ветеранов Вьетнама уменьшенный объем гиппокампа может приводить к недостаточности когнитивной стратегии, предрасполагая их к воинственности, нежели к спокойной офисной работе. Маленький гиппокамп может также вести к депрессогенной когнитивной стратегии (сниженная обучаемость, снижение способности к выбору корректной подражательной стратегии). Однако сложно охарактеризовать путь, посредством которого сниженный объем гиппокампа причастен к развитию периферического синдрома Кушинга (центральный тип может быть объяснен недостаточностью медируемой гиппокампом отрицательной обратной связи). Более того, у депрессивных пациентов гиппокампальная атрофия отражает продолжительность страдания, а не степень выраженности депрессии. Также развитие клинических симптомов и/или нейроэндокринного дисбаланса видится предшествующим снижению гиппокампального объема [4, 43]. Наконец, в одном из ретроспективных исследований МРТ была выполнена практически сразу после психической травмы (в большинстве случаев серьезный несчастный случай) и в различные сроки после нее. Среди случаев с посттравматическим синдромом гиппокампальная атрофия не была обнаружена вплоть до 6 месяцев после травмы. Это свидетельствует против гипотезы о предшествовании гиппокампальных повреждений [3].

В большинстве исследований на животных выявлена только атрофия дендритных ветвлений. Это может быть первым этапом в развитии некроза и потери нейронов. Однако гибель нейронов была выявлена в малом числе наблюдений. Интерпретация данных, полученных у людей, значительно сложнее.

МРТ свидетельствует, что гиппокампальная атрофия вызвана уменьшением дендритных разветвлений или потерей воды, а не нейрональными потерями. Потеря воды не объясняет изменения, которые предпочтительно развиваются в гиппокампе и обычно не вовлекают весь мозг. С другой стороны, противоотечные эффекты кортикосте-

роидов диффузные и поэтому должны выявляться во всем мозге. По мнению ряда авторов [19] посмертные и *in vivo* измерения N-ацетил аспартата (NAA, маркер нейрональной плотности) с использованием МР-спектроскопии должны помочь с ответом на данный вопрос. Имеется единичная неопубликованная работа, цитируемая в обзоре Brown et al. [8], сообщающая о редукции NAA сигнала в гиппокампе у пациентов с синдромом Кушинга. Нормализация уровня кортизола приводила к возрастанию концентрации NAA. Следующим является вопрос о механизме возрастания чувствительности ГГН оси к стрессу. Исследования на животных показывают, что раннее стрессовое воздействие меняет чувствительность ГГН оси путем изменения экспрессии ряда ответственных генов, в частности рецепторов кортиколиберина, глюкокортикоидных рецепторов и центральных бензодиазепиновых рецепторов (БДР).

Материнская помощь является первостепенной для долговременного приспособления реактивности ГГН у потомства грызунов и приматов.

Отъем детенышей, например, кратковременная (15-минутная) изоляция от их матерей, повторяемая ежедневно в течение двух-трех недель, увеличивает материнскую помощь, оцениваемую по частоте облизывания и двигательных проявлений ухаживающего поведения. Изолированные детеныши имеют возросшие уровни mPFC GR11 в гиппокампе, сниженные уровни mPFC кортиколиберина в паравентрикулярном ядре и возросший уровень БДР в миндалевидном теле в сравнении с неизоллированными детенышами. Изолированные детеныши были менее пугливые, имели лучшую пространственную память и большую нейрональную плотность в CA1 и CA3 областях гиппокампа. Вариации в материнской помощи, вызванные средовыми изменениями, меняли экспрессию генов важных для нейроэндокринных и поведенческих реакций на стресс. Эти изменения сохранялись на протяжении жизни [31].

Сходные механизмы представляются активными и у людей. Ранний стрессовый опыт имеет долговременные эффекты на психическое развитие. Психические травмы в детстве ассоциированы с большей частотой депрессий во взрослом возрасте. Пациенты с расстройствами настроения отличаются высокой частотой психических травм в детстве [59]. Развод родителей или их потеря, смерть братьев или сестер, физическое насилие в детстве часто присутствуют в истории жизни пациентов с агорафобией или паническими расстройствами и у взрослых с суицидальным поведением [12]. Эти состояния представляются связанными с персистирующей дисрегуляцией ГГН [11]. Существуют другие доказательства ключевой роли дисрегуляции ГГН при длительной уяз-

вимости при стрессе. Как депрессивные, так и недепрессивные женщины, перенесшие в анамнезе насилие, имели большие уровни АКТГ в течение психосоциального стресса, чем не подвергавшиеся насилию. У депрессивных женщин продемонстрирован в 6 раз больший уровень АКТГ в ответ на стресс, чем у сопоставимого по возрасту контроля [20].

Существует много терапевтических подходов, нацеленных на активность ГГН. Препараты могут действовать на многих уровнях – кортиколиберин или гормональные рецепторы, синтез и высвобождение кортикостероидов, другие системы, участвующие в изменениях под действием надпочечниковых стероидов.

Обнаружено два типа рецепторов кортикотропин-рилизинг гормона – КРГ1 и КРГ2. КРГ1 рецепторы вероятнее медируют аксиогенные свойства кортиколиберина [46]. Антагонист КРГ рецепторов R121919 представляется безопасным и хорошо переносимым пациентами. Значительная дозозависимая редукция депрессии и тревожности была выявлена при лечении данным средством в одном из открытых исследований [63]. Перерыв в лечении приводил к ухудшению аффективной симптоматики. Однако необходимы дальнейшие двойные слепые плацебо-контролируемые исследования для подтверждения терапевтического потенциала данного вещества. Интересно, что блокада рецепторов не нарушала активности секреции АКТГ и кортизола как на базовом уровне, так и при экзогенной КРГ стимуляции. Используемые дозы как не приводили к полной супрессии КРГ1 рецепторов, так и компенсировались КРГ2 рецепторами. Важным вопросом являются последствия быстрого выведения R121919. Блокада рецепторов обычно приводит к стимуляции их образования и накоплению лигандов. После быстрого прекращения лечения увеличенная экспрессия рецепторов в сочетании с аккумуляцией кортиколиберина может иметь опасные последствия.

Имеются определенные доказательства антидепрессивного действия противостероидных препаратов. 6 из 8 пациентов с резистентной депрессией ответили на 2-месячное лечение антиглюкокортикоидными препаратами (аминоглутетимид, кетоконазол, метирапон) без сопровождающей терапии антидепрессантами [33, 34].

Имеются двойные слепые плацебо контролируемые исследования, показавшие терапевтическую эффективность кетоконазола при депрессии [27, 59].

Эффективность антиглюкокортикоидной терапии при депрессии не может быть объяснена просто снижением уровня кортизола, потому что это должно индуцировать высвобождение корти-

колиберина, приводя к ухудшению. Антиглюкокортикоидные препараты также ингибируют ферменты синтеза кортизола. Это ингибирование ведет к накоплению метаболитов (С11-негидроксилированные стероиды, алопрегнанолон), которые являются психоактивными и могут супрессировать высвобождение АКТГ [21]. Кортикостероиды также влияют на различные нейротрансмиттеры. Они потенцируют высвобождение и ингибируют обратный захват глутамата, увеличивают экспрессию NMDA рецепторов [30], увеличивают уязвимость нейронов для метаболических повреждений и гипоксии [39, 40], снижают экспрессию нейротрофических факторов BDNF [29, 47]. Медирированная глутаматом и потенцированная серотонином активация NMDA рецепторов без должного ГАМК-ингибирования приводит к транспорту кальция в клетки. Высокая внутриклеточная концентрация кальция приводит к деполимеризации цитоскелета и гибели нейронов.

Антагонисты NMDA рецепторов (CGP 4348), антагонисты возбуждающих аминокислот (фенитоин) [26, 57], агонисты ГАМК [24], усилители обратного транспорта серотонина (тианептин) [58], энергетические вещества (глюкоза, манноза) [41] или антидепрессанты, которые активируют путь синтеза CREB и экспрессию нейротрофических факторов [36], проявляют нейропротективный эффект в исследованиях на животных.

Относительно возможности регулирования активности ГГН нефармакологическими путями существуют следующие данные. После 12 сеансов когнитивно-поведенческой терапии, длившихся 30-60 минут, 19 из 29 леченных пациентов показали 50% редукцию симптоматики. Не ответившие на лечение имели до лечения значительно больший уровень выделения кортизола с мочой и чаще были ДСТ-асупрессорами [53]. Однако из-за отсутствия контрольной группы и определения уровня кортизола после лечения нельзя сделать категоричного заключения о терапевтическом потенциале психотерапии в коррекции гиперактивности ГГН. В этом направлении необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют, что лучшее понимание нейродегенерации, вызванной кортикостероидами, может сформировать новый взгляд на патогенез ментальных расстройств и стимулировать разработку новых диагностических и терапевтических подходов. Оценка эндокринного статуса и контроль активности ГГН могут стать важной частью диагностической программы и инструментом для выбора наиболее подходящей лечебной стратегии для соответствующих пациентов. Новые фармакотерапевтические способы, действующие на

специфические гормональные рецепторы, или взаимодействующие с ГАМК-эргическими, глутаматергическими или серотонинергическими системами для предотвращения нейротоксических эффектов кортикостероидов могут возникнуть из этой области исследований. Кортикостероиды широко используются при различных соматических заболеваниях. Однако их когнитивные и нейродегенеративные эффекты недооцениваются. Более детальные исследования нейротоксичности кортикостероидов должны привести к поиску протективных агентов, предотвращающих нейродегенерацию как побочный эффект кортикостероидной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arana G.W., Baldessarini R.J., Ornstein M. The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry. Commentary and review // *Arch Gen Psychiatry*. – 1985. – Vol. 42, N 12. – P. 1193-1204.
2. Bender B.G., Lerner J.A., Poland J.E. Association between corticosteroids and psychologic change in hospitalized asthmatic children // *Ann Allergy*. – 1991. – Vol. 66, N 5. – P. 414-419.
3. Bonne O., Brandes D., Gilboa A., Gomori J.M., Shenton M.E., Pitman R.K., Shalev A.Y. Longitudinal MRI study of hippocampal volume in trauma survivors with PTSD // *Am J Psychiatry*. – 2001. – Vol. 158, N 8. – P. 1248-1251. – doi: 10.1176/appi.ajp.158.8.1248.
4. Bremner J.D., Narayan M., Anderson E.R., Staib L.H., Miller H.L., Charney D.S. Hippocampal volume reduction in major depression // *Am J Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157, N 1. – P. 115-118. – doi: 10.1176/ajp.157.1.115.
5. Bremner J.D., Randall P., Scott T.M., Bronen R.A., Seibyl J.P., Southwick S.M., Delaney R.C., McCarthy G., Charney D.S., Innis R.B. MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder // *Am J Psychiatry*. – 1995. – Vol. 152, N 7. – P. 973-981. – doi: 10.1176/ajp.152.7.973.
6. Bremner J.D., Randall P., Vermetten E., Staib L., Bronen R.A., Mazure C., Capelli S., McCarthy G., Innis R.B., Charney D.S. Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in post-traumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse – a preliminary report // *Biol Psychiatry*. – 1997. – Vol. 41, N 1. – P. 23-32.
7. Bremner J.D., Scott T.M., Delaney R.C., Southwick S.M., Mason J.W., Johnson D.R., Innis R.B., McCarthy G., Charney D.S. Deficits in short-term memory in posttraumatic stress disorder // *Am J Psychiatry*. – 1993. – Vol. 150, N 7. – P. 1015-1019. – doi: 10.1176/ajp.150.7.1015.
8. Brown E.S., Rush A.J., McEwen B.S. Hippocampal remodeling and damage by corticosteroids: implications for mood disorders // *Neuropsychopharmacology*. – 1999. – Vol. 21, N 4. – P. 474-84. – doi: 10.1016/S0893-133X(99)00054-8.
9. Checkley S. The neuroendocrinology of depression and chronic stress // *Br Med Bull*. – 1996. – Vol. 52, N 3. – P. 597-617.
10. Convit A., De Leon M.J., Tarshish C., De Santi S., Tsui W., Rusinek H., George A. Specific hippocampal volume reductions in individuals at risk for Alzheimer's disease – *Neurobiol Aging*. – 1997. – Vol. 18, N 2. – P. 131-138.
11. De Bellis M.D., Chrousos G.P., Dorn L.D., Burke L., Halmers K., Kling M.A., Trickett P.K., Putnam F.W. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in sexually abused girls // *J Clin Endocrinol Metab*. – 1994. – Vol. 78, N 2. – P. 249-255. – doi: 10.1210/jcem.78.2.8106608.
12. De Wilde E.J., Kienhorst I.C., Diekstra R.F., Wolters W.H. The relationship between adolescent suicidal behavior and life events in childhood and adolescence // *Am J Psychiatry*. – 1992. – Vol. 149, N 1. – P. 45-51. – doi: 10.1176/ajp.149.1.45.
13. Dupont R.M., Jernigan T.L., Heindel W., Butters N., Shafer K., Wilson T., Hesselink J., Gillin J.C. Magnetic resonance imaging and mood disorders. Localization of white matter and other subcortical abnormalities. // *Arch Gen Psychiatry*. – 1995. – Vol. 52, N 9. – P. 747-755.
14. Feldman S., Weidenfeld J. Neural mechanisms involved in the corticosteroid feedback effects on the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis // *Prog Neurobiol*. – 1995. – Vol. 45, N 2. – P. 129-141.
15. Giap B.T., Jong C.N., Ricker J.H., Cullen N.K., Zafonte R.D. The hippocampus: anatomy, pathophysiology, and regenerative capacity // *J Head Trauma Rehabil*. – 2000. – Vol. 15, N 3. – P. 875-894.
16. Gould E., Tanapat P. Stress and hippocampal neurogenesis // *Biol Psychiatry*. – 1999. – Vol. 46, N 11. – P. 1472-1479.
17. Greenwald B.S., Mathé A.A., Mohs R.C., Levy M.I., Johns C.A., Davis K.L. Cortisol and Alzheimer's disease, II: Dexamethasone suppression, dementia severity, and affective symptoms // *Am J Psychiatry*. – 1986. – Vol. 143, N 4. – P. 442-446. – doi: 10.1176/ajp.143.4.442.
18. Gurvits T.V., Shenton M.E., Hokama H., Ohta H., Lasako N.B., Gilbertson M.W., Orr S.P., Kikinis R., Jolesz F.A., McCarley R.W., Pitman R.K. Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder // *Biol Psychiatry*. – 1996. – Vol. 40, N 11. – P. 1091-1099. – doi: 10.1016/S0006-3223(96)00229-6.
19. Höschl C., Hajek T. Hippocampal damage mediated by corticosteroids – a neuropsychiatric research challenge // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. – 2001. – Vol. 251, Suppl 1, 2. – P. 81-88.
20. Heim C., Newport D.J., Heit S., Graham Y.P., Wilcox M., Bonsall R., Miller A.H., Nemeroff C.B. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood // *JAMA*. – 2000. – Vol. 284, N 5. – P. 592-597.
21. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression // *Neuropsychopharmacology*. – 2000. –

- Vol. 23, N 5. – P. 477-501. – doi: 10.1016/S0893-133X(00)00159-7.
22. *Kirschbaum C., Wolf O.T., May M., Wippich W., Hellhammer D.H.* Stress- and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults // *Life Sci.* – 1996. – Vol. 58, N 17. – P. 1475-1483.
 23. *Lenox R.H., Peyser J.M., Rothschild B., Shipley J., Weaver L.* Failure to normalize the dexamethasone suppression test: association with length of illness // *Biol Psychiatry.* – 1985. – Vol. 20, N 3. – P. 333-337.
 24. *Magariños A.M., Deslandes A., McEwen B.S.* Effects of antidepressants and benzodiazepine treatments on the dendritic structure of CA3 pyramidal neurons after chronic stress // *Eur J Pharmacol.* – 1999. – Vol. 371, N 2-3. – P. 113-122.
 25. *Magariños A.M., McEwen B.S.* Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: comparison of stressors // *Neuroscience.* – 1995. – Vol. 69, N 1. – P. 83-88.
 26. *Magariños A.M., McEwen B.S.* Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors // *Neuroscience.* – 1995. – Vol. 69, N 1. – P. 89-98.
 27. *Malison R.T., Anand A., Pelton G.H., Kirwin P., Carpenter L., McDougle C.J., Heninger G.R., Price L.H.* Limited efficacy of ketoconazole in treatment-refractory major depression // *J Clin Psychopharmacol.* – 1999. – Vol. 19, N 5. – P. 466-470.
 28. *Mauri M., Sinforiani E., Bono G., Vignati F., Berselli M.E., Attanasio R., Nappi G.* Memory impairment in Cushing's disease // *Acta Neurol Scand.* – 1993. – Vol. 87, N 1. – P. 52-55.
 29. *McEwen B.S., Conrad C.D., Kuroda Y., Frankfurt M., Magarinos A.M., McKittrick C.* Prevention of stress-induced morphological and cognitive consequences // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 1997. – Suppl. 3. – P. 323-328.
 30. *McEwen B.S., Magarinos A.M.* Stress effects on morphology and function of the hippocampus – *Ann N Y Acad Sci.* – 1997. – Vol. 821. – P. 271-284.
 31. *Meaney M.J., Aitken D.H., Bhatnagar S., Sapolsky R.M.* Postnatal handling attenuates certain neuroendocrine, anatomical, and cognitive dysfunctions associated with aging in female rats // *Neurobiol Aging.* – 1991. – Vol. 12, N 1. – P. 31-38.
 32. *Mizoguchi K., Kunishita T., Chui D.H., Tabira T.* Stress induces neuronal death in the hippocampus of castrated rats // *Neurosci Lett.* – 1992. – Vol. 138, N 1. – P. 157-160.
 33. *Murphy B.E.* Antiglucocorticoid therapies in major depression: a review // *Psychoneuroendocrinology.* – 1997. – N. 22, Suppl. 1. – P. 125-132.
 34. *Murphy B.E., Dhar V., Ghadirani A.M., Chouinard G., Keller R.* Response to steroid suppression in major depression resistant to antidepressant therapy // *J Clin Psychopharmacol.* – 1991. – Vol. 11, N 2. – P. 121-126.
 35. *Newcomer J.W., Craft S., Hershey T., Askins K., Bardgett M.E.* Glucocorticoid-induced impairment in declarative memory performance in adult humans // *J Neurosci.* – 1994. – Vol. 14, N 4. – P. 2047-2053.
 36. *Nibuya M., Nestler E.J., Duman R.S.* Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus // *J Neurosci.* – 1996. – Vol. 16, N 7. – P. 2365-2372.
 37. *Puia G., Santi M.R., Vicini S., Pritchett D.B., Purdy R.H., Paul S.M., Seeburg P.H., Costa E.* Neurosteroids act on recombinant human GABAA receptors // *Neuron.* – 1990. – Vol. 4, N 5. – P. 759-765.
 38. *Rubinow D.R., Post R.M., Savard R., Gold P.W.* Cortisol hypersecretion and cognitive impairment in depression // *Arch Gen Psychiatry.* – 1984. – Vol. 41, N 3. – P. 279-283.
 39. *Sapolsky R.M.* A mechanism for glucocorticoid toxicity in the hippocampus: increased neuronal vulnerability to metabolic insults // *J Neurosci.* – 1985. – Vol. 5, N 5. – P. 1228-1232.
 40. *Sapolsky R.M., Pulsinelli W.A.* Glucocorticoids potentiate ischemic injury to neurons: therapeutic implications // *Science.* – 1985. – Vol. 229, N 4720. – P. 1397-1400.
 41. *Sapolsky R.M.* Glucocorticoid toxicity in the hippocampus: reversal by supplementation with brain fuels // *J Neurosci.* – 1986. – Vol. 6, N 8. – P. 2240-2244.
 42. *Sapolsky R.M., Uno H., Rebert C.S., Finch C.E.* Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates // *J Neurosci.* – 1990. – Vol. 10, N 9. – P. 2897-2902.
 43. *Sapolsky R.M.* Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders // *Arch Gen Psychiatry.* – 2000. – Vol. 57, N 10. – P. 925-935.
 44. *Sheline Y.I., Sanghavi M., Mintun M.A., Gado M.H.* Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression // *J Neurosci.* – 1999. – Vol. 19, N 12. – P. 5034-5043.
 45. *Sheline Y.I., Wang P.W., Gado M.H., Csernansky J.G., Vannier M.W.* Hippocampal atrophy in recurrent major depression // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1996. – Vol. 93, N 9. – P. 3908-3913.
 46. *Smagin G.N., Dunn A.J.* The role of CRF receptor subtypes in stress-induced behavioural responses // *Eur J Pharmacol.* – 2000. – Vol. 405, N 1-3. – P. 199-206.
 47. *Smith M.A., Makino S., Kvetnansky R., Post R.M.* Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus // *J Neurosci.* – 1995. – Vol. 15, N 3, Pt 1. – P. 1768-1777.
 48. *Starkman M.N., Gebarski S.S., Berent S., Scheuingart D.E.* Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome // *Biol Psychiatry.* – 1992. – Vol. 32, N 9. – P. 756-765.
 49. *Starkman M.N., Giordani B., Gebarski S.S., Berent S., Schork M.A., Scheuingart D.E.* Decrease in cortisol reverses human hippocampal atrophy following treatment of Cushing's disease // *Biol Psychiatry.* – 1999. – Vol. 46, N 12. – P. 1595-1602.
 50. *Stein M.B., Koverola C., Hanna C., Torchia M.G., McClarty B.* Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse // *Psychol Med.* – 1997. – Vol. 27, N 4. – P. 951-959.

51. Stein M.B., Yehuda R., Koverola C., Hanna C. Enhanced dexamethasone suppression of plasma cortisol in adult women traumatized by childhood sexual abuse // *Biol Psychiatry*. – 1997. – Vol. 42, N 8. – P. 680-686.
52. Swayze V.W. 2nd, Andreasen N.C., Alliger R.J., Yuh W.T., Ehrhardt J.C. Subcortical and temporal structures in affective disorder and schizophrenia: a magnetic resonance imaging study // *Biol Psychiatry*. – 1992. – Vol. 31, N 3. – P. 221-240.
53. Thase M.E., Dubé S., Bowler K., Howland R.H., Myers J.E., Friedman E., Jarrett D.B. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity and response to cognitive behavior therapy in unmedicated, hospitalized depressed patients // *Am J Psychiatry*. – 1996. – Vol. 153, N 7. – P. 886-891. – doi: 10.1176/ajp.153.7.886.
54. The hippocampus book / Andersen P., Morris R., Amaral D., Bliss T., O'Keefe J. eds. – Oxford : Oxford Neuroscience Series, 2007. – Chapt. 15. – P. 748-765.
55. Van Gorp W.G., Altshuler L., Theberge D.C., Wilkins J., Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study // *Arch Gen Psychiatry*. – 1998. – Vol. 55, N 1. – P. 41-46.
56. Watanabe Y., Gould E., McEwen B.S. Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons // *Brain Res*. – 1992. – Vol. 588, N 2. – P. 341-345.
57. Watanabe Y., Gould E., Cameron H.A., Daniels D.C., McEwen B.S. Phenytoin prevents stress- and corticosterone-induced atrophy of CA3 pyramidal neurons // *Hippocampus*. – 1992. – Vol. 2, N 4. – P. 431-435. – doi: 10.1002/hipo.450020410.
58. Watanabe Y., Gould E., Daniels D.C., Cameron H., McEwen B.S. Tianeptine attenuates stress-induced morphological changes in the hippocampus // *Eur J Pharmacol*. – 1992. – Vol. 222, N 1. – P. 157-162.
59. Weiss E.L., Longhurst J.G., Mazure C.M. Childhood sexual abuse as a risk factor for depression in women: psychosocial and neurobiological correlates // *Am J Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156, N 6. – P. 816-828. – doi: 10.1176/ajp.156.6.816.
60. Wolkowitz O.M., Reus V.I., Chan T., Manfredi F., Raum W., Johnson R., Canick J. Antigluco-corticoid treatment of depression: double-blind ketoconazole // *Biol Psychiatry*. – 1999. – Vol. 45, N 8. – P. 1070-1074.
61. Wolkowitz O.M., Reus V.I., Weingartner H., Thompson K., Breier A., Doran A., Rubinow D., Pickar D. Cognitive effects of corticosteroids // *Am J Psychiatry*. – 1990. – Vol. 147, N 10. – P. 1297-1303. – doi: 10.1176/ajp.147.10.1297.
62. Yehuda R., Kahana B., Binder-Brynes K., Southwick S.M., Mason J.W., Giller E.L. Low urinary cortisol excretion in Holocaust survivors with posttraumatic stress disorder // *Am J Psychiatry*. – 1995. – Vol. 152, N 7. – P. 982-986. – doi: 10.1176/ajp.152.7.982.
63. Zobel A.W., Nickel T., Künzel H.E., Ackl N., Sonntag A., Ising M., Holsboer F. Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated // *J Psychiatr Res*. – 2000. – Vol. 34, N 3. – P. 171-181.

ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫЕ КОНСТРУКЦИИ ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ НА ОСНОВЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПУЛЬПЫ МОЛОЧНОГО ЗУБА И ПОЛИМЕРНЫХ МАТРИКСОВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

© Вахрушев И.В.¹, Антонов Е.Н.², Суббот А.М.³, Новиков И.А.³, Раева О.С.⁴, Ярыгин Н.В.⁵, Попов В.К.², Ярыгин К.Н.⁴

¹ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва; ² Институт фотонных технологий Федерального научно-исследовательского центра «Кристаллография и фотоника» РАН, Москва; ³ Научно-исследовательский институт глазных болезней, Москва; ⁴ НИИ биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, Москва; ⁵ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва

E-mail: vakhrunya@gmail.com

Целью представленной работы являлась разработка подхода к созданию тканеинженерных конструкций с использованием культур мезенхимальных стромальных клеток и биodeградируемых синтетических полимерных матриц нового поколения, полученных по технологии поверхностного селективного лазерного спекания. Первичные культуры мезенхимальных стромальных клеток были получены из пульпы молочных зубов, выпавших естественным путем. Клетки культивировали на матриксах в течение десяти дней после заселения. Оценка количества жизнеспособных клеток проводили при помощи набора CytoTox Assay (Promega), основанного на колориметрическом измерении активности митохондриальных дегидрогеназ. Для визуализации клеток в составе тканеинженерных конструкций применяли сканирующую электронную микроскопию (СЭМ) с суправитальным лантаноидным контрастированием. В результате было показано, что разрабатываемые матрицы обеспечивают эффективную адгезию и пролиферацию клеток, и, следовательно, могут быть использованы в качестве клеточных носителей в тканевой инженерии.

Ключевые слова: поверхностно-селективное лазерное спекание, сканирующая электронная микроскопия, лантаноиды, мезенхимальные стволовые клетки, тканевая инженерия.

TISSUE ENGINEERED CONSTRUCTS FOR REGENERATIVE MEDICINE BASED ON DECIDUOUS DENTAL PULP MESENCHYMAL CELLS AND NEW-GENERATION POLYMER MATRICES

Vakhrushev I.V.¹, Antonov E.N.², Subbot A.M.³, Novikov I.A.³, Raeva O.S.⁴, Yarygin N.V.⁵, Popov V.K.², Yarygin K.N.⁴

¹ V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow; ² Institute of Photonic Technologies of Federal Research Center "Crystallography and Photonics" RAS, Moscow; ³ Research Institute of Eye Diseases, Moscow; ⁴ Institute of Biomedical Chemistry, Moscow; ⁵ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

The aim of the present work was to develop an approach for producing tissue engineered constructs based on mesenchymal stromal cell culture and new-generation biodegradable synthetic polymer matrices obtained by the technology of surface-selective laser sintering. Primary mesenchymal stromal cells were derived from the pulp of naturally shed deciduous teeth. Following seeding, the cells were cultured on matrices for ten days. Cell viability was quantitatively assessed using CytoTox Assay (Promega) based on the colorimetric measurement of mitochondrial dehydrogenase activity. Cellular structure and spatial arrangement within a tissue-engineered matrix was visualized by scanning electron microscopy (SEM), using supravital lanthanoid staining. The results obtained showed that matrices under development enable good cell adhesion and proliferation, and hence can be used as a cell carrier in tissue engineering. Thus, the techniques of surface-selective laser sintering, which was developed by us, could find wide use in regenerative medicine.

Keywords: surface-selective laser sintering, scanning electron microscopy, lanthanoids, mesenchymal stromal cells, tissue engineering.

Технологии регенеративной медицины, активно развивающиеся в последнее время, открывают новые возможности для восстановления разнообразных повреждений организма. В общем виде они направлены на активацию регенеративного потенциала пациента и создания в области дефекта оптимальных условий для восстановления. Основным инструментом регенеративной медицины являются методы тканевой инженерии, как правило, подразумевающие имплантацию в зону повреждения мультипотентных клеток, иммобили-

зованных на клеточном носителе, или матриксе, выполняющем функции трехмерного каркаса [12]. К матриксу предъявляется ряд критически важных требований, таких как возможность обеспечения адгезии достаточного количества клеток и их последующей пролиферации и дифференцировки, а также миграции прогениторных клеток со стороны организма реципиента. При этом матрикс должен быть нетоксичным и обладать адекватными механическими свойствами. Учитывая, что конечной целью терапевтического воздейст-

вия является постепенное замещение имплантированной конструкции естественной тканью организма, материал матрикса должен обладать способностью к биодеградации. Среди синтетических материалов, применяемых для создания матриксов, хорошо себя зарекомендовали полимеры молочной и гликолевой кислот [7]. Материалы на их основе позволяют создавать трехмерные клеточные носители с заданной структурой и свойствами методами аддитивных технологий [6]. Что особенно важно, использование для производства матриксов сополимеров молочной и гликолевой кислот позволяет контролировать скорость резорбции материалов и подбирать ее таким образом, чтобы она соответствовала скорости регенерации ткани в области дефекта после имплантации [5].

В качестве клеточного материала для заселения матриксов при создании тканеинженерных конструкций чаще всего применяются культуры мезенхимальных стромальных клеток, получаемые из красного костного мозга или жировой ткани, а затем подвергаемые экспансии до получения необходимого количества в условиях *in vitro*. Однако возможности получения культур МСК из этих источников зачастую бывают ограничены, т.к. забор исходного материала для выделения клеток требует инвазивного вмешательства. Кроме того, в течение жизни клетки костного мозга и жировой ткани, подобно всем другим клеткам организма, стареют и подвергаются воздействию неблагоприятных факторам окружающей среды, что приводит к снижению их терапевтического потенциала [10]. Возможным решением данной проблемы является использование мультипотентных стромальных клеток из пульпы молочного зуба [9]. Их получение не связано с какими-либо рисками для донора, а также не обременено этическими ограничениями. Благодаря этому, пульпа молочного зуба является одним из наиболее перспективных источников прогениторных клеток для регенеративной медицины.

Целью настоящей работы являлась разработка процесса формирования биосовместимых полимерных матриксов на основе полилактогликолида (ПЛГ) методом поверхностно-селективного лазерного спекания (ПСЛС) и оценка их применимости для создания тканеинженерных конструкций в комплексе с МСК пульпы молочного зуба.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Культуры клеток.

Замороженные культуры МСК пульпы молочного зуба человека были взяты из криобанка Лаборатории клеточной биологии ИБМХ. После размораживания клетки культивировали в росто-

вой среде (DMEM/F12 (1:1) с добавлением 10% фетальной сыворотки крупного рогатого скота, 100 ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина (все перечисленные реактивы – Gibco)) в CO₂ инкубаторе в стандартных условиях (37°C, 5% CO₂, 80% влажности) до состояния 80-90% конfluence, меняя среду два раза в неделю. Снятие клеток с поверхности пластика осуществляли путем инкубации в 0,25% р-ре трипсина в смеси с раствором версена (1:1) при 37°C в течение 5 мин., после чего клетки осаждали центрифугированием и ресуспендировали в ростовой среде. Для проведения исследований были использованы клетки 4 пассажа.

Изготовление матриксов.

Экспериментальные образцы трехмерных матриксов на основе ПЛГ были изготовлены с использованием установки селективного лазерного спекания СЛС-100, разработанной в ИПЛИТ РАН. Для формирования матриксов использовался ПЛГ марки Purasorb PDLG 7507 (Puras Biochem bv, Нидерланды) с характеристической вязкостью 0,7 дл/г и с соотношением звеньев молочной и гликолевой кислот 75:25. Размер частиц порошка ПЛГ составлял порядка 50-100 мкм. В качестве сенсibilизатора поглощения лазерного излучения полимерным порошком в последний были добавлены наночастицы углерода (характеристическая площадь поверхности 100 м²/г) в количестве 0,1% по массе. Матриксы были изготовлены в виде дисков диаметром 12 мм и толщиной 1 мм. Перед заселением клетками их стерилизовали путем погружения в 70% водный раствор этанола на 10-15 сек., а затем преинкубировали в ростовой среде в течение 24 ч.

Создание тканеинженерных конструкций.

Клетки переводили в суспензию, как это было описано выше, а затем наносили аликвоты клеточной суспензии в ростовой среде объемом 2 мл (концентрация клеток 200000 кл./мл) на матриксы, размещенные в 24-луночном культуральном планшете. Дальнейшее культивирование осуществляли в CO₂ инкубаторе в стандартных условиях. Спустя 24 ч после нанесения клеток полученные образцы тканеинженерных конструкций переносили в чистые лунки планшета, заполненные ростовой средой.

Подготовка образцов и проведение СЭМ-исследования.

Образцы насыщались неодимом с использованием набора реактивов «BioREE» (ООО «Глаукон», Россия): образцы ополаскивали в изотоническом промывочном растворе (для исключения связывания с фосфатами контрастирующего вещества, после чего размещали в емкости с раствором контрастирующего вещества и экспонировали в течение 45 минут, затем препараты кратко-

временно промывали для удаления излишков реагентов.

Подготовленные образцы размещали на предметном столике микроскопа (EVO LS10, CarlZeiss, Germany). Наблюдения велись в режиме низкого вакуума (EP, 70 Па), при ускоряющем напряжении 23 кВ и токе на образце 400-520 пА. Катод LaB6.

Оценка количества жизнеспособных клеток.

Оценку количества жизнеспособных клеток в составе тканеинженерных конструкций осуществляли при помощи набора реагентов CytoTox Assay (Promega) в соответствии с протоколом производителя, адаптированным к условиям конкретного эксперимента. Через 1 и 10 дней культивирования матрицы извлекали из ростовой среды, затем промывали три раза раствором PBS, после чего помещали в чистые лунки, содержащие по 300 мкл PBS. Для лизирования клеточных мембран образцы подвергали трем циклам замораживания с последующим размораживанием. Далее аликвоты клеточного лизата объемом 10 мкл разводили деионизованной водой в соотношении 1:5, затем переносили их в 96-луночный планшет и смешивали с 50 мкл субстратного реагента, после чего инкубировали 60 мин. в темноте при комнатной температуре. По окончании инкубации реакцию останавливали путем внесения в лунки по 50 мкл стоп-реагента. Оптическую плотность измеряли при 490 нм на микропланшетном сканере Tecan Infinite MX300 (Tecan).

Статистическая обработка результатов.

Статистический анализ результатов проводили с помощью открытого программного пакета R (www.r-project.org). Для выявления различий между количествами жизнеспособных клеток использовали непараметрический критерий Уилкок-

сона-Манна-Уитни. Различия показателей признавали статистически значимым в том случае, если вычисленный уровень значимости (p) не превышал критического уровня 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве клеточного материала для заселения матриц нами были использованы первичные культуры МСК пульпы молочного зуба человека. Ранее нами было показано их соответствие основным критериям мультипотентных клеток мезенхимального ряда по рекомендациям Международного общества клеточной терапии (International Society of Cell Therapy, ISCT) [8], что подтверждало данные, полученные другими группами исследователей. В частности была показана экспрессия типичного для МСК профиля поверхностных CD-маркеров [2], а также способность клеток к дифференцировке в различных направлениях [11, 1]. В настоящей работе были использованы культуры МСК пульпы молочного зуба 4-го пассажа, полученные ранее от здорового донора на условиях добровольного информированного согласия и подвергнутые криоконсервации. Культуры клеток представляли собой популяцию распластаных клеток с характерной фибробластоподобной морфологией (рис. 1). Для получения тканеинженерных конструкций клетки наносили в виде суспензии на поверхность матриц. Спустя 1 и 10 дней после заселения образцы извлекали и проводили оценку количества жизнеспособных клеток в их составе путем как непосредственного наблюдения с помощью СЭМ, так и путем колориметрического измерения лактатдегидрогеназной активности.

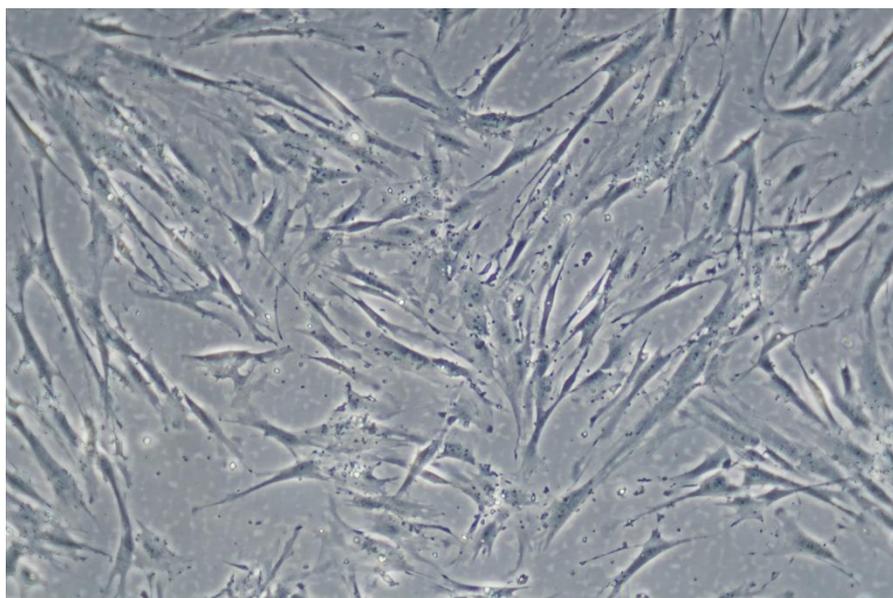
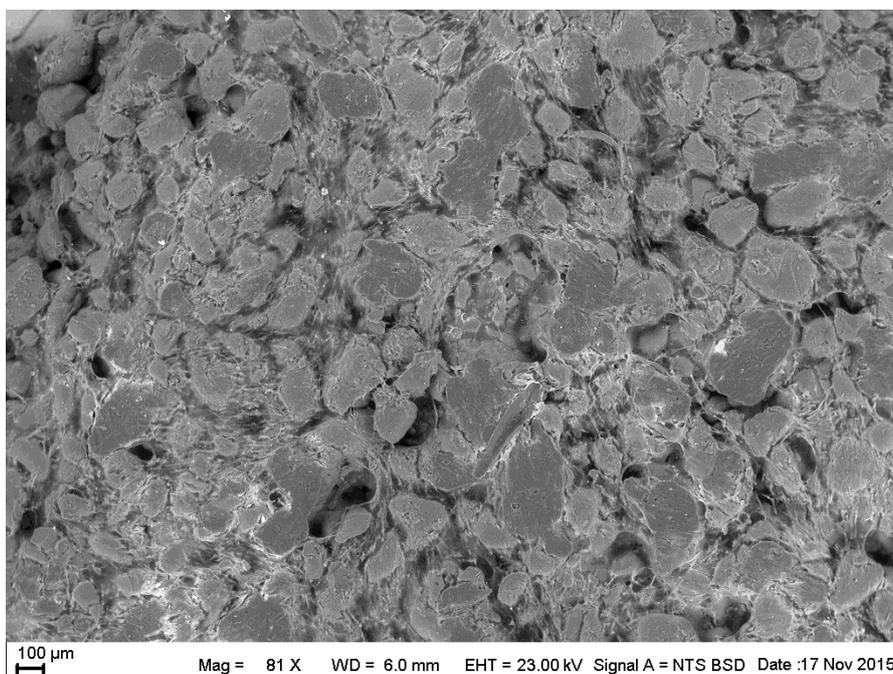
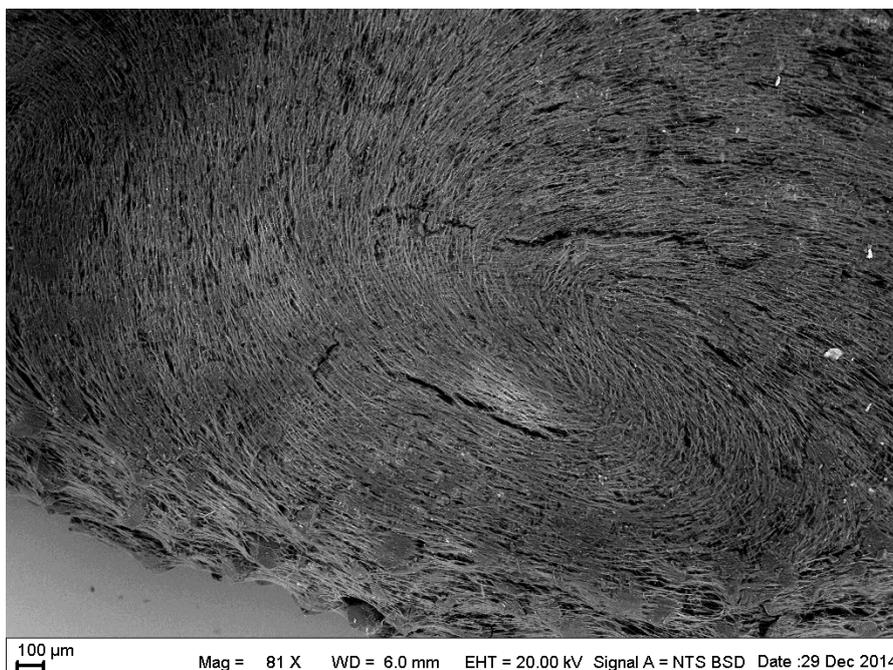


Рис. 1. Первичные культуры МСК пульпы молочного зуба. Фазово-контрастная микроскопия. Увеличение $\times 100$.



А.



Б.

Рис. 2. МСК пульпы зуба, культивируемые на матриксе на основе полилактогликолида. А – 1 сут. после заселения, Б – 10 сут. после заселения. СЭМ с лантаноидным контрастированием.

Для визуализации клеток нами был применен новый метод СЭМ с суправитальным лантаноидным контрастированием [4]. Суправитальное окрашивание клеточных культур препаратом на основе хлорида неодима позволяет сохранить нормальную морфологию клеток и предоставило возможность оценить морфологию клеток и особенности их взаимодействия с материалом матрикса [3].

Через 1 день после нанесения клеточной суспензии на поверхности образцов наблюдались

скопления многочисленных прикрепившихся клеток (рис. 2, а), что свидетельствовало об отсутствии цитотоксичности со стороны материала, а также о том, что структура его поверхности обеспечивала эффективную клеточную адгезию. Результаты исследования, проведенного на 10-й день, показали, что матриксы также способствуют пролиферативной активности МСК пульпы зуба. В результате активного деления поверхность образцов оказалась покрыта плотным слоем клеток (рис. 2, б). Наблюдались многочисленные

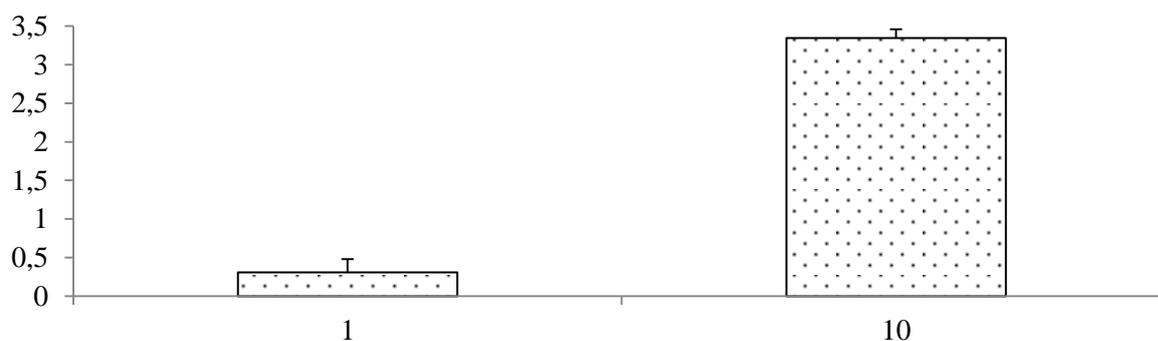


Рис. 3. Пролиферация МСК пульпы молочного зуба в составе тканеинженерных конструкций. По оси абсцисс – оптическая плотность, отражающая кол-во жизнеспособных клеток; по оси ординат – время культивирования (дни). Доверительные интервалы отображают стандартную ошибку.

клеточные контакты, а также накопление межклеточного вещества.

Биохимическое измерение количества жизнеспособных клеток в образцах тканеинженерных конструкций, проведенное с помощью набора реагентов CytoTox 96 (Promega), подтвердило выводы, сделанные на основе визуального наблюдения. Согласно полученным данным (рис. 3), уровень лактатдегидрогеназной активности, прямо пропорциональный числу клеток, увеличился за 10 дней культивирования более чем в 10 раз.

Таким образом, результаты настоящей работы позволяют сделать вывод о том, что разработанный нами процесс формирования полилактогликолидных структур методом ПСЛС пригоден для производства носителей клеточного материала в тканевой инженерии. Удачное сочетание состава материала и структуры его поверхности эффективно обеспечивает клеточную адгезию и пролиферацию. Следует также отметить, что в состав матриц могут быть дополнительно введены лекарственные препараты, факторы роста и индукторы дифференцировки клеток [3]. Все вышесказанное дает возможность заключить, что представленный нами подход к созданию тканеинженерных конструкций может оказаться весьма эффективным и найти свое практическое применение в регенеративной медицине.

Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (грант № 16-29-07322 ОФИ_М) (в части проведения микроскопических и биохимических исследований), а также Российским научным фондом (грант № 14-25-00179) (в части получения и ведения культур клеток).

ЛИТЕРАТУРА

1. Вахрушев И.В., Смирнов В.В., Гольдберг М.А., Каралкин П.А., Лунатов А.Ю., Баринов С.М., Ярыгин К.Н. Влияние различных кальцийфосфатных материалов на мультипотентные мезенхимальные клетки пульпы молочного зуба (SHED-клетки) in

vitro // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2013. – № 1. – С. 25-27.

2. Вахрушев И.В., Суздальцева Ю.Г., Бурунова В.В., Каралкин П.А., Лунатов А.Ю., Ярыгин К.Н. Мезенхимальные клетки пульпы молочного зуба: цитотип и первичная оценка возможности применения в тканевой инженерии костной ткани // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2010. № 1. – С. 55-60.
3. Новиков И.А., Вахрушев И.В., Антонов Е.Н., Ярыгин К.Н., Суббот А.М. Визуализация мезенхимных стромальных клеток в двумерных и трехмерных культурах методом сканирующей электронной микроскопии с лантаноидным контрастированием // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2016. – № 4. – С. 248-254.
4. Новиков И.А., Суббот А.М., Федоров А.А., Грибоедова И.Г. Суправитальное контрастирование лантаноидами для визуализации структуры биологических образцов на сканирующем электронном микроскопе // Гены & Клетки. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 90-96.
5. Antonov E.N., Bagratashvili V.N., Howdle S.M., Konovalov A.N., Popov V.K., Panchenko V.Y. Fabrication of polymer scaffolds for tissue engineering using surface selective laser sintering // Laser Physics. – 2006. – Vol. 16, N 5. – С. 774-787.
6. Antonov E.N., Bagratashvili V.N., Whitaker M.J., Barry J.J., Shakesheff K.M., Konovalov A.N., Popov V.K., Howdle S.M. Three-Dimensional Bioactive and Biodegradable Scaffolds Fabricated by Surface-Selective Laser Sintering // Adv Mater. – 2004. – Vol. 17, N 3. – С. 327-330.
7. Asti A., Gioglio L. Natural and synthetic biodegradable polymers: different scaffolds for cell expansion and tissue formation // Int J Artif Organs. – 2014. – Vol. 37, N 3. – С. 187-205.
8. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., Marini F., Krause D., Deans R., Keating A., Prockop D., Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement // Cytotherapy. – 2006. – Vol. 8, N 4. – С. 315-317.
9. Huang G.T., Gronthos S., Shi S. Mesenchymal stem cells derived from dental tissues vs. those from other sources: their biology and role in regenerative

- medicine // J Dent Res. – 2009. – Vol. 88, N 9. – C. 792-806.
10. Liu H., Xia X., Li B. *Mesenchymal stem cell aging: Mechanisms and influences on skeletal and non-skeletal tissues* // Exp Biol Med (Maywood). – 2015. – Vol. 240, N 8. – C. 1099-1106.
11. Nuti N., Corallo C., Chan B.M., Ferrari M., Gerami-Naini B. Multipotent Differentiation of Human Dental Pulp Stem Cells: a Literature Review // Stem Cell Rev. – 2016. – Vol. 12, N 5. – C. 511-523.
12. Sailaja G.S., Ramesh P., Vellappally S., Anil S., Varma H.K. Biomimetic approaches with smart interfaces for bone regeneration // J Biomed Sci. – 2016. – Vol. 23, N 1. – C. 77.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛУДАНА И ГИСТОХРОМА У ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ КЕРАТОКОНЬЮНКТИВИТОМ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ МАГНИТНОГО ПОЛЯ РАЗЛИЧНОЙ НАПРЯЖЕННОСТИ

© *Медведева М.В.¹, Калуцкий П.В.²*

¹Кафедра офтальмологии, ²кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии
Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: mari-la2003@mail.ru

Исследована эффективность использования сочетания иммуномодулятора полудана и антиоксиданта гистохрома в терапии экспериментального кератоконъюнктивита у морских свинок, находящихся в условиях фоновых и повышенных значений магнитного поля. Показано, что комбинация полудана и гистохрома оказывает благоприятное действие на иммунометаболические факторы гомеостаза организма животных и улучшает течение экспериментального кератоконъюнктивита у морских свинок как при фоновых значениях геомагнитного поля, так и в аномальном магнитном поле, что связано с адекватной активацией внутриклеточных антибактериальных систем фагоцитов, лактоферрина и церулоплазмينا, снижением уровней малонового диальдегида, супероксиддисмутазы, каталазы и лактатдегидрогеназы.

Ключевые слова: магнитное поле, полудан, гистохром, иммунометаболические факторы гомеостаза, кератоконъюнктивит, лабораторные животные.

EFFICIENCY OF COMBINED USE OF POLUDAN AND HISTOCHROME IN ANIMALS WITH EXPERIMENTAL KERATOCONJUNCTIVITIS IN TERMS OF EXPOSURE TO MAGNETIC FIELDS OF DIFFERENT TENSIONS

Medvedeva M. V.¹, Kalutsky P. V.²

¹Department of Ophthalmology, ²Department of Microbiology, Virology, Immunology
of Kursk State Medical University, Kursk

We investigated the efficiency of using a combination of immunomodulator poludan with antioxidant histochrome in managing the experimental keratoconjunctivitis in guinea pigs under the background and elevated values of the magnetic field. It has been revealed that the combination of poludan and histochrome has a beneficial effect on immuno-metabolic factors of homeostasis in animals and improves the course of experimental keratoconjunctivitis in guinea pigs both in the background values of the geomagnetic field and the abnormal magnetic field. It is connected with the adequate activation of intracellular antimicrobial systems of phagocytes, lactoferrin, and ceruloplasmin, as well as the lower levels of malondialdehyde, superoxide dismutase, catalase, and lactate dehydrogenase.

Keywords: magnetic field, poludan, histochrome, immuno-metabolic factors of homeostasis, keratoconjunctivitis, laboratory animals.

Воспалительными заболеваниями переднего отрезка глаза страдают 30-40% больных, обращающихся за медицинской помощью по поводу офтальмологической патологии. Концентрация и активность защитных факторов слезной пленки чрезвычайно чувствительны даже к минимальным изменениям метаболизма тканей органа зрения. На состояние глаза могут влиять физические факторы окружающей среды (среди которых большую роль играют магнитные поля), оказывающие доказанное негативное воздействие на многие системы организма, значительно изменяя характер и силу ответной реакции организма [1, 2, 4, 5, 6, 7, 10 и др.]. Установлено, что геомагнитное поле (ГМП) аномальных характеристик (например, региона Курской магнитной аномалии – КМА, где напряженность ГМП в 4-5 раз превышает фоновые значения других регионов), обладает биотропным эффектом: влияет как на здоровый организм, так и на патологически изме-

ненный [5, 12 и др.]. При этом проблема профилактики и лечения воспалительных заболеваний переднего отрезка продолжает оставаться одной из важных в офтальмологии. В то же время недостаточная эффективность антибактериальной терапии, способность магнитных полей влиять на активность лекарственных средств в организме делает актуальными также и работы по исследованию эффектов использования иммуномодуляторов и антиоксидантов, особенно в районах с аномальными геомагнитными характеристиками.

В связи с вышеизложенным целью работы была оценка эффективности использования сочетания иммуномодулятора полудана и антиоксиданта гистохрома в терапии экспериментального кератоконъюнктивита у морских свинок, находящихся в условиях фоновых и повышенных значений магнитного поля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на 60 морских свинок-самцах массой 700-900 г, разделенных на 6 групп по 10 животных в каждой (2 экспериментальные, 2 группы сравнения и 2 контрольные группы). У морских свинок четырех групп вызывали экспериментальный кератоконъюнктивит путем инфицирования конъюнктивы глаза взвесью суточной агаровой культуры *Staphylococcus aureus* в концентрации 2×10^9 микробных тел/мл после ее легкого травмирования. С целью моделирования воздействия магнитного поля аномальных характеристик использовалась установка, производящая магнитное поле напряженностью 3 эрстеда, что соответствовало значениям ГМП в регионе КМА. Животные трех групп (экспериментальная группа, группа сравнения и контрольная группа) помещались в нее за 2 недели до начала эксперимента и оставались в ней на протяжении всего опыта. Морские свинки еще трех групп находились в условиях фоновых значений ГМП на широте г. Курска.

Морские свинки групп сравнения с кератоконъюнктивитом лечения не получали. Животным экспериментальных групп начиная с третьего дня после моделирования инфекционного процесса проводили курс лечебных мероприятий, включавших внутримышечные инъекции гистохрома 0,02% в дозировке 0,007 мл/кг и инстилляцию полудана ежедневным 15-минутным форсажем с концентрацией 1 ЕД в инфицированный глаз. Для оценки влияния магнитного поля и исследуемых препаратов результаты сравнивали с данными здоровых морских свинок контрольных групп, находившихся при соответствующих уровнях магнитного поля. Исследования проводили в соответствии с Конвенций по защите прав позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (Страсбург, 1986).

Для оценки динамики изменения иммунологических параметров крови у животных производился внутрисердечный забор крови на 3-и и 14-е сутки после инфицирования. Фагоцитарная активность нейтрофилов оценивалась по активности фагоцитоза – фагоцитарному показателю (ФП), фагоцитарному числу (ФЧ) и индексу активности фагоцитов (ИАФ) [19]. Функциональная активность нейтрофилов оценивалась в тесте восстановления нитросинего тетразолия [3, 18]. Рассчитывался индекс стимуляции нейтрофилов (ИСН) и функциональный резерв нейтрофилов (ФРН). О полноценности процесса фагоцитоза судили по его завершенности (ЗФ). В работе использовали нитросиний тетразолий фирмы Lachema (Чехия). Уровень миелопероксидазы

определялся цитохимически по методу Грехема-Кнолля [20]. Состояние кислороднезависимых бактерицидных систем оценивалось по уровню лизосомальных катионных белков (ЛКБ) при постановке лизосомально-катионного теста [16, 21].

Оценку уровня лактатдегидрогеназы производили по В.В. Меньшикову [15], каталазы – по методике М.А. Королюк и соавт. [13], супероксиддисмутазы (СОД) – по Н.Р. Mirsa, Y. Fredovich [22], церулоплазмина – по методике, описанной В.С. Камышниковым [11], малонового диальдегида (МДА) – по В.Г. Гаврилову и соавт. [8], лактоферрина – методом твердофазного ИФА.

Обработка результатов исследования проводилась методами непараметрической статистики [9, 14, 17]. При оценке отличий между количественными данными внутри групп использовался критерий Вилкоксона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На 3-и сутки после инфицирования наблюдалось формирование воспалительного процесса в конъюнктиве, сопровождавшееся формированием дисбаланса иммунной и антиоксидантной систем. Применение комбинации полудана и гистохрома у животных, находившихся при фоновых значениях напряженности ГМП, выявило определенные изменения исследованных параметров. Так, значительно увеличилось фагоцитарное число и индекс активности фагоцитов (рис. 1).

Это сопровождалось менее выраженным нарастанием завершенности фагоцитоза, спонтанного НСТ-теста, уровня лизосомальных катионных белков и функционального резерва нейтрофилов. При этом индекс стимуляции нейтрофилов, значения стимулированного НСТ-теста и уровень миелопероксидазы практически не изменялись.

Повысившись, содержание лактоферрина и церулоплазмина достигло уровня группы контроля. Что касается компонентов окислительно-восстановительной системы, то достоверных изменений исследованных показателей не зарегистрировано, что позволило им оставаться в пределах колебаний значений здоровых животных.

В результате в сравнении с показателями не получавших лечения морских свинок с бактериальным кератоконъюнктивитом использование комбинации полудана и гистохрома привело к более высоким значениям фагоцитарного числа, индекса активности фагоцитов, завершенности фагоцитоза, активности спонтанного НСТ-теста, функционального резерва и индекса стимуляции нейтрофилов, а также лактоферрина и церулоплазмина (рис. 2).

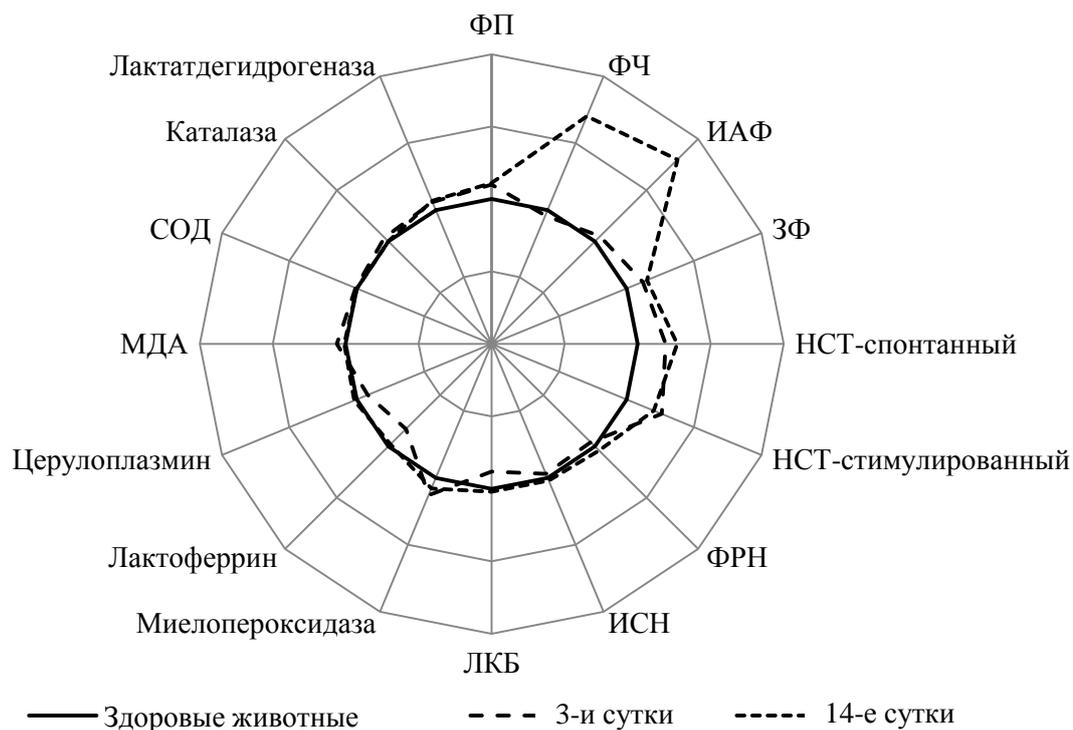


Рис. 1. Показатели фагоцитоза, уровень лактоферрина и ферментов окислительно-восстановительной системы у морских свинок с кератоконъюнктивитом, получавших комбинацию полудана и гистохрома при фоновых значениях ГМП.

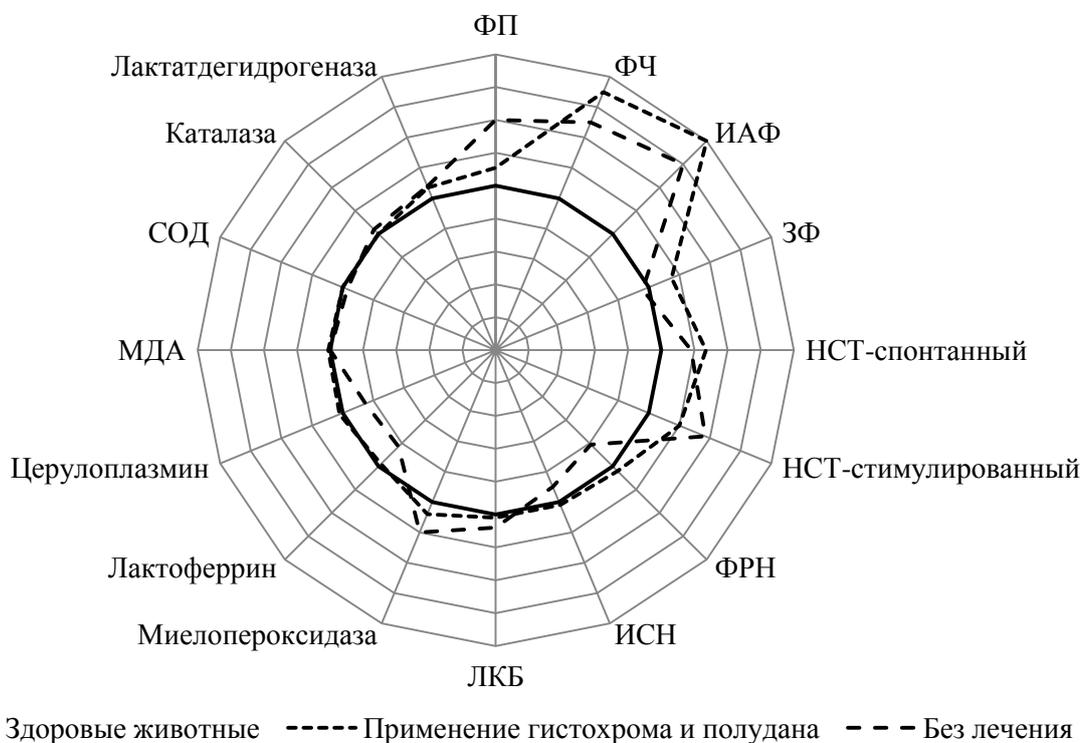


Рис. 2. Показатели фагоцитоза, уровень лактоферрина и ферментов окислительно-восстановительной системы у морских свинок с кератоконъюнктивитом, получавших и не получавших комбинацию полудана и гистохрома при фоновых значениях ГМП.

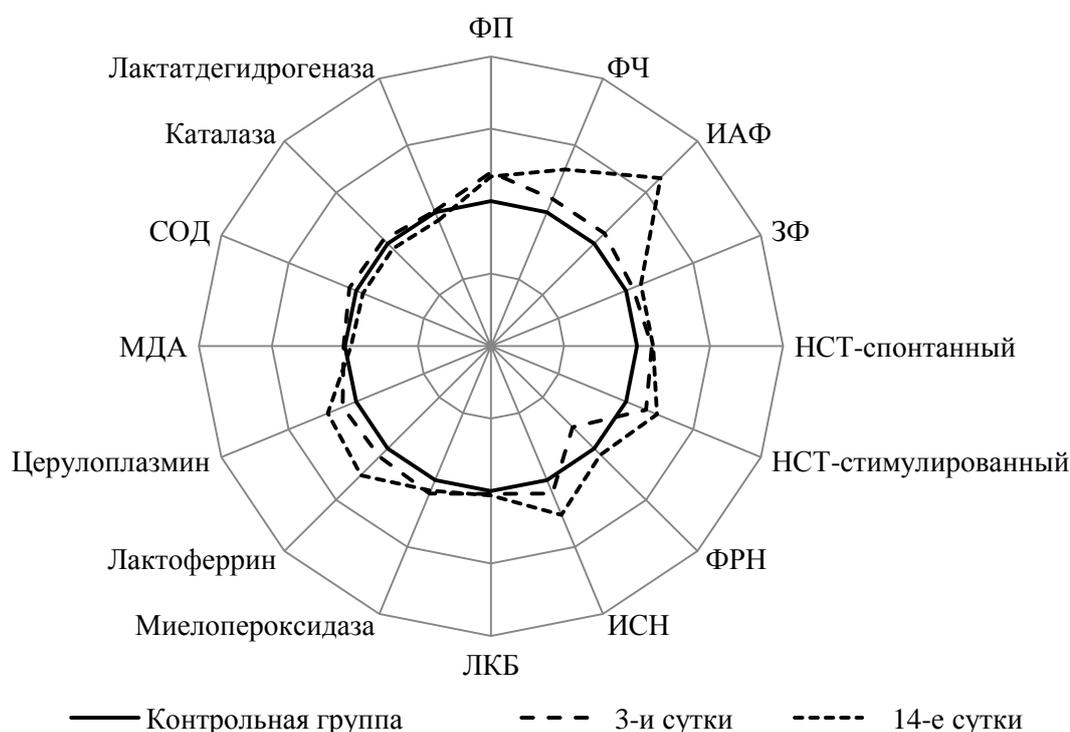


Рис. 3. Показатели фагоцитоза, уровень лактоферрина и ферментов окислительно-восстановительной системы у морских свинок с кератоконъюнктивитом, находившихся в аномальном магнитном поле и получавших комбинацию полудана и гистохрома.

В то же время фагоцитарный показатель, стимулированный НСТ-тест и уровень миелопероксидазы были ниже. В итоге при использовании комбинации препаратов 10 из 16 показателей не отличались от контроля.

В условиях воздействия аномального магнитного поля наблюдалось нарастание к концу опыта количественного выражения фагоцитарного числа и индекса активности фагоцитоза и завершенности фагоцитоза (рис. 3).

Изначально повышенные значения стимулированного варианта НСТ-теста прогрессивно нарастали к 14-м суткам. Что касается интегральных показателей, характеризующих резервные возможности кислородзависимых механизмов бактерицидности, то индекс стимуляции нейтрофилов к концу срока наблюдения достоверно превысил исходные значения, а функциональный резерв достиг значений контроля. Со стороны лизосомальных катионных белков и миелопероксидазы фагоцитов достоверных изменений в динамике проводимого лечения отмечено не было.

Уровень как лактоферрина, так и церулоплазмينا нарастал с увеличением срока наблюдения. Но если к концу опыта значения лактоферрина превышали контрольные в 1,26 раза, то церулоплазмينا – в 1,21 раза. Содержание малонового диальдегида и трех исследованных антиоксидантных ферментов характеризовалось некоторым снижением, не приведшим, однако, к появлению отличий от контроля.

Проведенное сопоставление показателей 14-х суток животных, получавших и не получавших комбинацию препаратов, выявило у морских свинок экспериментальной группы более высокие значения индекса активности фагоцитов, завершенности фагоцитоза, резервных возможностей кислородзависимых бактерицидных систем и более низкие – остальных показателей за исключением лизосомальных катионных белков и лактоферрина (рис. 4). При этом 7 показателей не отличались от контроля, а еще 6 были скорректированы по отношению к конечным значениям у животных, не получавших терапии. При этом выраженность клинических проявлений заболевания была меньше при использовании комбинации гистохрома и полудана.

Таким образом, исследование показало, что комбинация гистохрома и полудана оказывает благоприятное действие на иммунометаболические факторы гомеостаза организма животных и улучшает течение экспериментального кератоконъюнктивита у морских свинок как при фоновых значениях геомагнитного поля, так и в аномальном магнитном поле, что связано с адекватной активацией внутриклеточных антибактериальных систем фагоцитов, лактоферрина и церулоплазмينا, снижением уровней малонового диальдегида, супероксиддисмутазы, каталазы и лактатдегидрогеназы.



Рис. 4. Показатели фагоцитоза, уровень лактоферрина и ферментов окислительно-восстановительной системы у морских свинок с кератоконъюнктивитом, находившихся в аномальном магнитном поле, получавших и не получавших комбинацию полудана и гистохрома.

Следовательно, эти препараты могут быть использованы в лечении воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза в экологические неблагоприятных, в том числе по уровню напряженности ГМП, зонах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А., Власова И.Г. Влияние инфранизочастотного магнитного поля на ритмику нервных клеток и их устойчивость к гипоксии // Биофизика. – 1992. – Т. 37, № 4. – С. 681-689.
2. Агаджанян Н.А., Макарова И.И. Среда обитания и реактивность организма. – Тверь, 2001. – 176 с.
3. Бажора Ю.И., Тимошевский В.Н., Протченко П.З., Головченко А.Н. Определение функциональной активности нейтрофилов в тесте восстановления нитросинего тетразолия // Лаб. дело. – 1981. – № 4. – С. 198-200.
4. Бельский В.В. Особенности экологической обстановки региона Курской магнитной аномалии и их связь с повышенной заболеваемостью населения: актовая речь на заседании Ученого совета Курского гос. мед. ун-та 9 февраля 2007 г.). – Курск : Изд-во КГМУ, 2007. – 22 с.
5. Бельский В.В., Попов М.П., Калуцкий П.В., Киселева В.В. Биофизические и медико-биологические аспекты магнитобиологии. – Курск, 1997. – 146 с.
6. Беседин А.В., Калуцкий П.В. Реакция факторов врождённого иммунитета крыс на воздействие электромагнитного поля видеодисплейного терминала // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2006. – № 3-1. – С. 20-22.
7. Валлизер О.Х. Антропогенные катастрофы: неизбежные следствия эволюции и культурного развития человечества? // Вестн. РАН. – 2002. – Т. 72, № 10. – С. 919-921.
8. Гаврилов В.Г., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуратовой кислотой // Вопр. мед. химии. – 1987. – № 1. – С. 118-121.
9. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. – Издание 2-е. – Л. : Медицина, 1973. – 141 с.
10. Зайцева Л.Ю., Калуцкий П.В. Клинико-иммунологические особенности течения острых кишечных инфекций у детей раннего возраста, проживающих на территории Курской магнитной аномалии // Вестн. уральской мед. академич. науки. – 2006. – № 3-1. – С. 66-69.
11. Камышиников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. Справочник. – В 2 т. – Минск : Интерпрессервис, 2003. – Т. 2. – 463 с.
12. Конопля А.И., Караулов А.В., Калуцкий П.В., Медведева М.В. Геомагнитное поле и иммунитет // Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогенетика. – 2013. – № 8. – С. 3-13.
13. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16-18.
14. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М. : Высш. школа, 1980. – 293 с.
15. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. – М. : Медицина. – 1987. – С. 240.

16. *Пигаревский В.Е.* Лизосомально-катионный тест: метод. рекомендации. – М. : НИИЭМ АМН СССР, 1979. – 57 с.
17. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica. – М. : Медиасфера, 2002. – 312 с.
18. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия. Метод. рек. / сост. М.Е. Виксман, А.Н. Маянский. – Казань, 1979. – 14 с.
19. *Теплова С.Н.* Оценка факторов неспецифической защиты организма от инфекций в клинической практике (метод. рек.). – Челябинск, 1978. – 57 с.
20. *Шафран М.Г., Пигаревский В.Е., Блинкова Э.Н.* К цитохимическому определению пероксидазной активности в клетках крови и костного мозга // Цитология. – 1979. – Т. 21, № 10. – С. 1206-1208.
21. *Шубич М.Г.* Выявление катионных белков в цитоплазме лейкоцитов с помощью бромфенолового синего // Цитология. – 1974. – № 10. – С. 1321-1322.
22. *Misra H.P., Fridovich I.* The role of super oxide anion in the antioxidation of epinephrine and simple assay for superoxide dismutase // J Biol Chem. – 1972. – Vol. 247, N 10. – P. 3170-3175.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ НОВОКАИНАМИДА В СЛЮНЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ ФЕНОТИПА АЦЕТИЛИРОВАНИЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

© Гармонов С.Ю.¹, Нугбиеньо Л.К.¹, Салахов И.А.¹, Киселева Т.А.², Бухаров С.В.³

¹ Кафедра аналитической химии, сертификации и менеджмента качества

Казанского национального исследовательского технологического университета, Казань;

² кафедра эндокринологии Казанского государственного медицинского университета, Казань;

³ кафедра технологии основного органического и нефтехимического синтеза

Казанского национального исследовательского технологического университета, Казань

E-mail: serggar@mail.ru

Разработана методика количественного определения новокаинамида и его ацетильного метаболита в слюне методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричным детектированием. Установлены условия хроматографического разделения при использовании изократического режима элюирования на колонке Discovery C18 с использованием ион-парного реагента додецилсульфата натрия и подвижной фазы состава ацетонитрил – 0,005 M C₁₂H₂₅NaSO₄, 0.005M NaH₂PO₄, pH 3,0. (28:72 об. %). Интервал определяемых содержаний новокаинамида и его ацетильного метаболита в слюне составляет 0,2 – 10 мкг/мл. Проведена валидация разработанной методики по показателям пригодности хроматографической системы, селективности, правильности, линейности и воспроизводимости. Показана возможность использования методики для оценки индивидуальных фенотипов метаболизма процессов ацетилирования новокаинамида у человека путем оценки уровня содержаний новокаинамида в слюне в течение 6 часов после приема в дозе 0,25 г, которые достоверно различаются для быстрых и медленных ацетиляторов.

Ключевые слова: новокаинамид, слюна, высокоэффективная жидкостная хроматография, фенотипы ацетилирования.

METHOD DEVELOPMENT FOR THE CHROMATOGRAPHIC DETERMINATION OF NOVOCAINAMIDE IN SALIVA FOR ACETYLATOR PHENOTYPE EVALUATION IN HUMANS

Garmonov S.Yu.¹, Nugbienyo L.K.¹, Salakhov I.A.¹, Kiseleva T.A.², Bukharov S.V.³

¹ Department of Analytical Chemistry, Certification and Quality Management of Kazan National Research Technological University, Kazan;

² Department of Endocrinology of Kazan State Medical University, Kazan;

³ Department of Basic Organic and Petrochemical Synthesis Technology of Kazan National Research Technological University, Kazan

A method, involving high-performance liquid chromatography with diode-array detection, was developed for the quantitative determination of novocainamide and its metabolite (N-acetylnovocainamide) in saliva. Chromatographic condition of isocratic elution was established with Discovery C18 column, using mobile phase consisting of acetonitrile and 5 mM phosphate buffer, pH 3.0 (28:72 vol.%), containing ion-pair reagent, 5 mM SDS. The interval of determination of novocainamide and its metabolite, N-acetylnovocainamide in saliva was 0.2 – 10 µg/ mL. Validation of the developed method was carried out on indicators of suitability of chromatographic system, selectivity, accuracy, linearity and reproducibility. The possibility of the application of the developed method was demonstrated for the assessment of individual metabolic phenotypes of acetylation of novocainamide in humans by evaluating the level of novocainamide content in saliva within 6 hours after administering a dose of 250 mg. The concentrations of novocainamide determined in saliva reliably differ for fast and slow acetylators.

Keywords: Novocainamide, saliva, high-performance liquid chromatography, acetylator phenotypes.

Одним из путей метаболизма лекарственных средств (ЛС) являются генетически детерминированные процессы ацетилирования при участии фермента N-ацетилтрансферазы печени [1, 4]. Путем N-ацетилирования происходит биотрансформация ЛС, содержащих аминные функциональные группы, и у человека при этом сформированы фенотипы быстрого и медленного метаболизма. Оценка фенотипов ацетилирования имеет важное значение при внедрении в клиническую практику подходов персонализированной медицины для оптимизации дозировки ЛС и

учета генетических факторов при проведении фармакотерапии различных заболеваний [1, 3].

Новокаинамид представляет собой антиаритмический препарат, оказывающий мембраностабилизирующее действие, который снижает возбудимость миокарда предсердий и желудочков. Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита - N-ацетилновокаинамида, обладающего выраженной активностью антиаритмических лекарственных средств. Около 25% введенного ЛС превращается в метаболит, однако при быстром ацетилировании или хронической почечной недостаточности превращению подвер-

гается 40% дозы. При хронической почечной и сердечной недостаточности метаболит быстро накапливается в крови до токсических концентраций, при этом концентрация новокаинамида остается в допустимых пределах [4, 8].

Для количественного определения новокаинамида и его метаболита в различных биологических матрицах описаны спектрофотометрические [5] и хроматографические методы [2, 4, 7]. Однако в настоящее время в литературе не представлены способы оценки интенсивности процессов ацетилирования новокаинамида по его содержанию в слюне пациентов.

В связи с этим цель работы состояла в разработке методики определения содержания новокаинамида в слюне человека при использовании обращено-фазной ВЭЖХ и изучении возможности ее применения для оценки фенотипа ацетилирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводились на хроматографе с диодно-матричным детектором Shimadzu LC-20 и программным обеспечением LabSolutions. Хроматографический анализ проводился при объеме вводимой пробы 10 мкл, температуре термостата колонки 40⁰С, составе подвижной фазы: 0,005 М С₁₂Н₂₅NaSO₄, 0,005М NaH₂PO₄, pH 3,0 : ацетонитрил = 72 : 28, скорости потока: 1,5 мл/мин, на неподвижной фазе Discovery C18 30*3 mm 5 μm с детектированием при 282 нм. В работе также использованы аналитические весы MettlerToledo XP205; пипеточный дозатор одноканальный с переменным объемом Sartorius Biohit; центрифуга Sigma 2-16PK; встряхиватель IKA KS 260 basic; система водоподготовки Millipore, Milli-Q Advantage A10, Франция.

При разработке методики количественного определения новокаинамида использовали его стандартный образец (USP). Реактивы: натрия додецилсульфат, натрия дигидрофосфат, ацетонитрил PAI-ACS, ортофосфорная кислота 85% производства фирмы Panreac. Синтез ацетильного метаболита новокаинамида проведен по методике E. Sim et al. [9].

В качестве здоровых добровольцев привлекались лица обоего пола в возрасте от 18 до 45 лет, отвечающие следующим критериям: верифицированный диагноз «здоров» по данным стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения добровольцев из исследований: отягощенный аллергологический анамнез; лекарственная непереносимость; хронические заболевания сердечно-сосудистой, бронхолегочной, нейроэндокринной системы, а также заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, почек, крови; острые инфекционные заболевания менее чем за 4 недели до начала исследования; регулярный прием лекарственных препаратов менее чем за 2 недели до начала исследования; прием лекарственных препаратов, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику, функцию печени; прием алкоголя во время и менее чем за 5 дней до исследования; прием кофеина во время и менее чем за 5 дней до исследования.

Для определения фенотипа ацетилирования использовался новокаинамид в лекарственной форме в виде таблетки в дозе 0,25 г (Ферейн, Москва), которая однократно перорально принималась с 200 мл воды. Перед приемом тест-препарата у каждого испытуемого отбирали слюну, не содержащую новокаинамид. Слюну собирали каждые два часа в течение 6 часов после приема тест-препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При выборе аналитических длин волн руководствовались максимальным светопоглощением анализируемых соединений при 282 нм в условиях разделения в хроматографической системе при использовании диодно-матричного детектора.

В процессе работы выполнена оптимизация пробоподготовки и хроматографических условий разделения. Как показали проведенные эксперименты, для полного осаждения белков к 1 мл слюны достаточно добавить 1 мл ацетонитрила при встряхивании в течении 15 минут. После этого образцы центрифугируют при 14000 об/мин в течение 4 минут. Надосадочную жидкость используют для анализа.

Приемлемую для количественных определений степень разделения анализируемых веществ удалось получить на колонке «Discovery C18» с использованием ион-парного реагента додецилсульфата натрия и подвижной фазы (ПФ) состава 0.005М NaH₂PO₄ – ацетонитрил. Соотношение компонентов ПФ выбиралось экспериментально. Было приготовлено несколько растворов с различным соотношением смеси ацетонитрила и буферного раствора. Испытав растворители, получили наилучший результат при соотношении ацетонитрила и 0,005 М С₁₂Н₂₅NaSO₄, 0,005М NaH₂PO₄, pH 3,0 (28:72, об. %). Проводили анализ

образцов чистой слюны, а также образцы чистой слюны с прибавлением стандартного раствора (рис. 1, 2). На хроматограммах чистых образцов не наблюдалось пиков со временем удерживания, соответствующим времени удерживания новокаинамида и N-ацетилновокаинамида.

Количественное определение проводилось методом внешнего стандарта. По полученным данным были построены калибровочные прямые зависимости площади пика в интервалах

определяемых содержаний от 0,2 – 10 мкг/мл (рис. 3, 4).

Правильность хроматографических определений новокаинамида и N-ацетилновокаинамида в слюне была оценена с использованием метода «введено-найдено» (табл. 1). Результаты этой оценки демонстрируют отсутствие мешающего влияния различных компонентов биологических жидкостей на результаты ВЭЖХ определений.

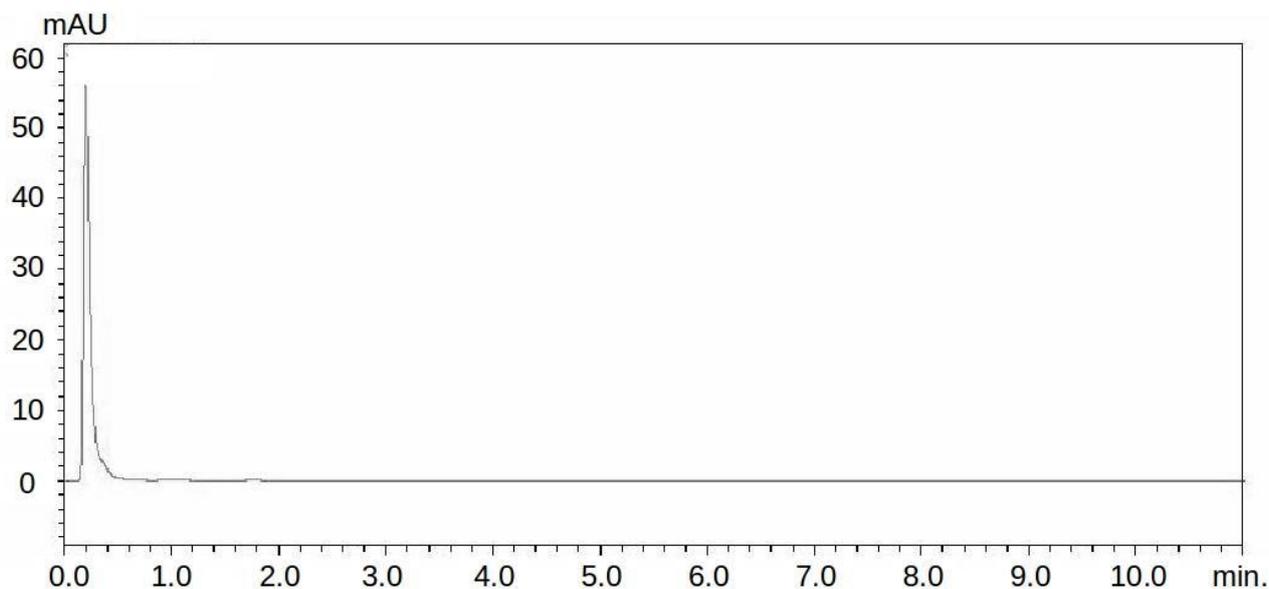


Рис. 1. Хроматограмма слюны человека до приема препарата в условиях ВЭЖХ анализа, ПФ ацетонитрил – 0,005 М $C_{12}H_{25}NaSO_4$, 0,005M NaH_2PO_4 , pH 3,0 (28:72, об. %). Колонка: Discovery C18 30*3 мм 5 мкм.

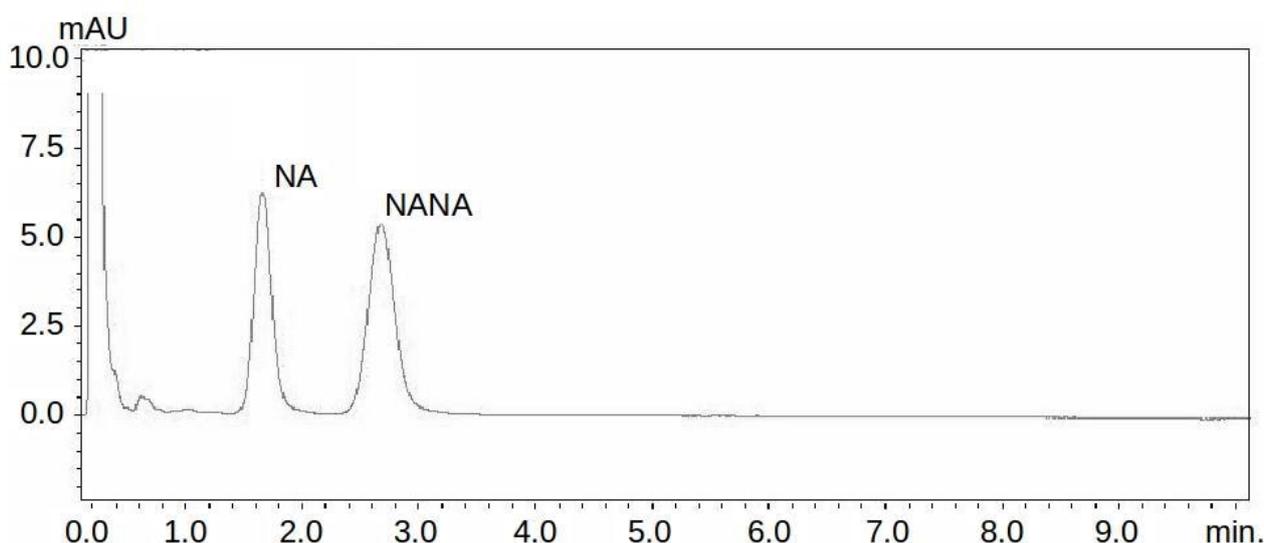


Рис. 2. Хроматограмма слюны с добавкой стандартного раствора новокаинамида (NA) и ацетилновокаинамида (NANA) (5 мкг/мл), ПФ ацетонитрил – 0,005 М $C_{12}H_{25}NaSO_4$, 0,005M NaH_2PO_4 , pH 3,0 (28:72, об. %). Колонка Discovery C18 30*3 мм 5 мкм.

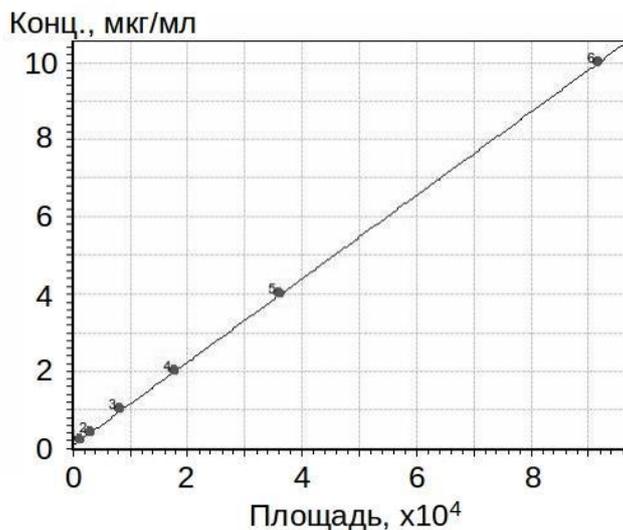


Рис. 3. Градуировочный график содержания новокаинамида в интервале определяемых содержаний от 0,2 до 10 мкг/мл.

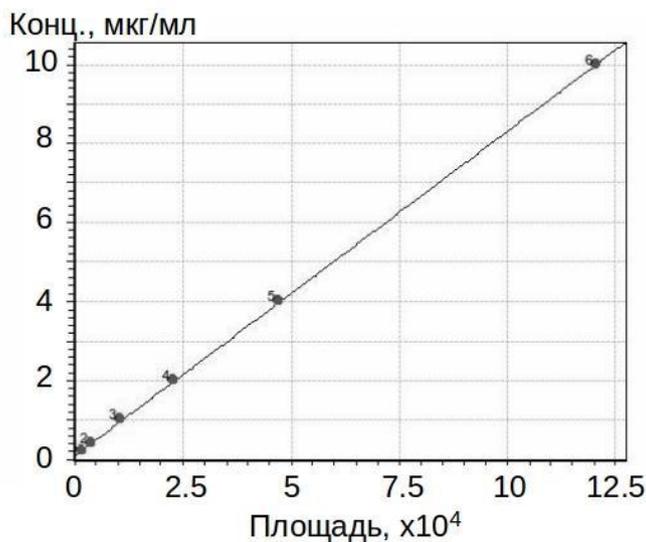


Рис. 4. Градуировочный график содержания N-ацетилновокаинамида в интервале определяемых содержаний от 0,2 до 10 мкг/мл.

Таблица 1

Результаты определения новокаинамида и N-ацетилновокаинамида в биологических жидкостях методом ВЭЖХ (n=6, p=0,95)

Аналит	Интервал определяемых содержаний	Введено, мкг/мл	Найдено, мкг/мл	RSD
Новокаинамид	0,2-10 мкг/мл	0,20	0,22±0,02	0,09
		1,00	1,05±0,05	0,05
		5,00	5,05±0,08	0,02
N-ацетилновокаинамид	0,2-10 мкг/мл	0,20	0,22±0,02	0,08
		1,00	1,03±0,04	0,03
		5,00	5,05±0,06	0,01

Основные валидационные характеристики

Валидационная характеристика	Критерий приемлемости	Новокаионамид	N-ацетилновокаионамид
Пригодность хроматографической системы	Число теоритических тарелок (N): > 2000	3100	3120
	Коэффициент асимметрии пика: < 2,5	1,28	1,29
	Разрешение между пиками (R_s)>1,5	3,1	3,1
Селективность	На хроматограмме чистой слюны должен отсутствовать пик со временем удерживания новокаионамида и N-ацетилновокаионамида	На хроматограмме чистой слюны не наблюдается пика со временем удерживания новокаионамида	На хроматограмме чистой слюны не наблюдается пика со временем удерживания N-ацетилновокаионамида
Линейность	R^2 не менее 0,999	0,9999	0,9999
Правильность	Метод «введено-найдено» $RSD \leq 10, \%$	5,2	3,8
Интервал определяемых содержаний	Индивидуально	0,2-10 мкг/мл	0,2-10 мкг/мл
Воспроизводимость	$RSD \leq 2, \%$	Метод внешнего стандарта 1,83	Метод внешнего стандарта 1,83

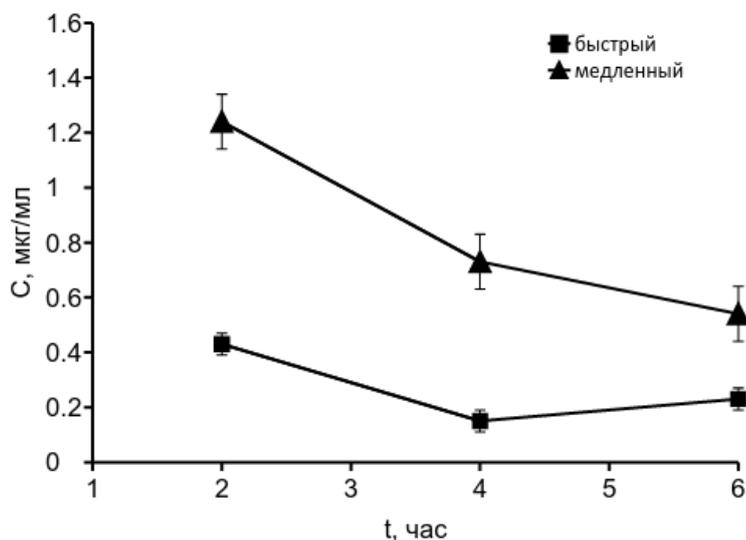


Рис. 5. Уровень содержания новокаионамида в слюне (мкг/мл) после перорального однократного приема в дозе 0,25 г: быстрый фенотип (n=10 чел.); медленный фенотип ацетилирования (n=10 чел.)

Достоверность результатов определения подтверждается параметрами пригодности хроматографической системы при определении новокаионамида и его ацетильного производного (табл. 2). С помощью разработанной методики обследованы здоровые добровольцы и оценено их распределение на медленный и быстрый фенотипы. По нашим данным соотношение ацетилаторных фенотипов у здоровых добровольцев составляет 50% медленных и 50% быстрых ацетилаторов, что

согласуется со сведениями из литературы [6, 8]. Полученные данные позволяют использовать в качестве критерия для фенотипирования ацетилирования по содержанию новокаионамида в слюне в течение 6 часов после приема. При этом уровень содержаний новокаионамида в слюне имеет достоверные различия в группах быстрых и медленных ацетилаторов в интервале от 2 до 6 часов после приема тест-препарата (рис. 5).

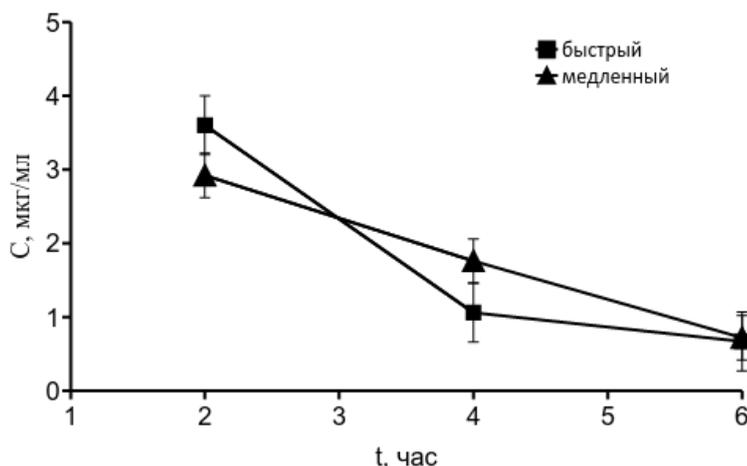


Рис. 6. Уровень содержания ацетилновокаинамида в слюне (мкг/мл) после перорального однократного приема новокаинамида в дозе 0,25 г: быстрый фенотип (n=10 чел); медленный фенотип ацетилирования (n=10 чел).

В случае оценки количества ацетилновокаинамида в слюне (рис. 6) видно, что содержание этого метаболита в пробах слюны достоверно не различается в группах быстрых и медленных ацетиляторов. Это не позволяет судить о фенотипе ацетилирования обследуемых по уровню содержания метаболита ацетилновокаинамида в слюне при пероральном приеме новокаинамида.

Разработанную методику неинвазивной оценки активности N-ацетилтрансферазы гепатоцитов печени человека в дальнейшем можно использовать для определения фенотипа ацетилирования пациентов с новокаинамидом в качестве тест-препарата при исследовании слюны, что делает этот способ более технически удобным и безопасным для обследуемых, а также доступным для рутинной клинической практики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарств. Научные основы персонализированной медицины. – М.: Геотар-Медиа, 2008. – 304 с.
2. Фармацевтический анализ / Под редакцией Г.К. Будникова и С.Ю. Гармонова. – М.: АГРАМАК-МЕДИА, 2013. – 778 с.
3. Химический анализ в медицинской диагностике: монография / Под ред. Г.К. Будникова – М.: Наука, 2010. – 504 с.
4. Холодов Л.Е., Яковлев В.П. Клиническая фармакокинетика. – М.: Медицина, 1985. – 464 с.
5. Al-Tamrah S., Al-Abbad S. Spectrophotometric determination of procainamide hydrochloride using sodium periodate // Arabian Journal of Chemistry. – 2015. – Vol. 8, N 5. – P. 609-613. – doi: 10.1016/j.arabjc.2012.02.004.
6. Grasela T.H., Sheiner L. Population pharmacokinetics of procainamide from routine clinical data // Clin. Pharmacokinet. – 1984. – Vol. 9, N 6. – P. 545-554.
7. Lessard É., Fortin A., Coquet A., Bélanger P., Hamelin B., Turgeo J. High-Performance Liquid Chromatographic Assay for the Determination of Procainamide and Its N-Acetylated Metabolite in Plasma: Application to a Single-Dose Pharmacokinetic Study // J. Chromatogr. Sci. – 1998. – Vol. 36, N 1. – P. 49-54.
8. Li F., Patterson A.D., Krausz K.W., Dick D., Frey F.J., Gonzalez F.J., Idle J.R. Metabolomics reveals the metabolic map of procainamide in humans and mice // Biochem. Pharmacol. – 2012. – Vol. 83, N 10. – P. 1435-1444. – doi: 10.1016/j.bcp.2012.02.013.
9. Sim E., Stanley L., Gill E., Jones A. Metabolites of procainamide and practolol inhibit complement components C3 and C4 // Biochem. J. – 1988. – Vol. 251, N 2. – P. 323-326.

СОЦИАЛЬНАЯ ИДЕНТИЧНОСТЬ: МЕТАСИСТЕМНЫЙ ПОДХОД

© Карпов А.В.¹, Никишина В.Б.², Петраш Е.А.²¹ Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова, Ярославль;² Курский государственный медицинский университет, КурскE-mail: petrash@mail.ru

Реализован метасистемный подход к изучению социальной идентичности. Представлены результаты исследования социальной идентичности с позиции метасистемного подхода, согласно которой социальная идентичность рассматривается как система со встроенным метасистемным уровнем. На основе метасистемного подхода создана обобщающая концепция нормы и нарушения социальной идентичности, реализованная в главных гносеологических аспектах (метасистемном, структурном, функциональном, генетическом, интегративном), что обеспечивает переход от одностороннего, аналитического, аспектного изучения социальной идентичности к системному. Доказано, что для системы социальной идентичности свойственны системогенетические и метасистемогенетические закономерности развития не только применительно к норме, но и при нарушениях.

Ключевые слова: социальная идентичность, метасистемный подход, метасистемный аспект, структурный аспект, функциональный аспект, генетический аспект, интегративный аспект социальной идентичности.

SOCIAL IDENTITY: METASYSTEM APPROACH

*Karpov A.V.¹, Nikishina V.B.², Petrash E.A.²*¹ P.G. Demidov Yaroslavl State University, Yaroslavl; ² Kursk State Medical University, Kursk

A metasystem approach to the study of social identity has been implemented. The results of studying social identity from the metasystem approach according to which social identity is considered as a system with an integrated metasystem level are presented. On the basis of the metasystem approach, a generalized concept of norm and disturbance of social identity has been created and realized in the main epistemological aspects (metasystem, structural, functional, genetic, and integrative), which provides a transition from a one-sided, analytical, and aspect study of social identity to a systemic one. It has been proved that the system of social identity is characterized by systemogenetic and metasystemogenetic patterns of development, not only in relation to the norm, but also in case of disturbances.

Keywords: social identity, metasystem approach, metasystem aspect, structural aspect, functional aspect, genetic aspect, integrative aspect of social identity.

Любая задача, позиционируемая как методологическая, должна быть соотнесена с парадигмально-теоретическим основанием ее реализации. Согласно методологической позиции Т. Куна (2003), парадигма определяется как строго научная теория, господствующая в течение определенного исторического периода в научном обществе; представляет собой модель постановки проблем, методов их исследования и решения [5]. В системе научного знания парадигма рассматривается не просто в качестве текущей теории, а в качестве целостного мировоззрения, в котором она существует вместе со всеми выводами. В современной методологии науки можно выделить четыре основных компонента теории: 1) исходную эмпирическую основу, эмпирический базис, который включает в себя множество зафиксированных в данной области знания фактов, достигнутых в ходе экспериментов и требующих теоретического объяснения; 2) исходную теоретическую основу, представляющую собой множество первичных допущений, постулатов, аксиом, общих законов, в совокупности описывающих идеализированный объект; 3) логику теории, содержащую множест-

во допустимых в ее рамках правил логических выводов и доказательств; 4) совокупность выведенных в теории утверждений с их доказательствами, составляющую основной массив теоретического знания [3, 4]. Методологически основная роль в формировании теории принадлежит идеализированному объекту, представляющему собой модель существующих связей реальности и представленных с помощью определенных гипотетических допущений.

Системный подход в истории методологии психологической науки занимает одну из самых противоречивых позиций. С одной стороны, нет фактически ни одного исследования, в которых не ссылаются на системный подход и его представителей. С другой стороны, декларируемая реализованность системного подхода не находит фактической его реализации.

История развития системного подхода в психологической науке указывает на то, что особое внимание отводится анализу факторов и механизмов, объединяющих систему в некую целостность, выделяющих ее из окружающей

среды, то есть на механизмах и способах обеспечения автономности и интеграции систем.

Общими задачами системных исследований являются анализ и синтез систем. Процесс анализа предполагает выделение системы из среды с целью определения ее состава, структуры, функции, интегральных характеристик, системообразующих факторов и взаимосвязей с внешней средой. Задачей синтеза является создание модели реальной системы с повышением уровня ее абстрактного описания, определение полноты ее состава и структур, базисов описания, закономерностей динамики и проявлений. Системные описания объектов исследований выполняют те же функции, что и другие научные описания (объяснительную и предсказательную); основной специфической функцией системного описания является интеграция информации об объекте [2].

Согласно представлениям так называемого «классического» системного подхода, любая система одновременно является частью определенной, более общей целостности, имеющей внешнюю по отношению к ней локализацию. В составе метасистемы, взаимодействуя с ней, сама система обретает свой онтологический статус. При этом внешняя локализация метасистемы по отношению к системе не является единственно возможной. Доказано существование систем, в собственном содержании которых представлена более общая по отношению к ним метасистема. «Внутренне локализованная» метасистема определяет возникновение качественно специфического метасистемного уровня организации самой системы [3, 4].

Именно данная теоретическая модель, выстроенная на конкретных методологических позициях метасистемного подхода, эмпирически аргументирована, раскрывается в содержании данной части работы.

Концептуализируя, а также приводя к алгоритмизации и системно организованному знанию объекта нашего исследования – социальную идентичность в рамках метасистемного подхода, во-первых, мы создали критериально-иерархическую модель нормы и нарушения социальной идентичности, а во-вторых, представили ее эмпирическую аргументацию на структурном, генетическом, функциональном, интегративном и метасистемном уровнях.

Руководствуясь тезисом, что системная организация мира не может быть исчерпана только системами онтологического плана, отображение которых в познании приводит к становлению систем гносеологического плана, принимающих форму целостных теорий [4], мы исследовательскую логику выстроили как последовательность онтологических и гносеологических этапов. В

этом случае этапы исследования реализовывались следующим образом: 1) определение метасистемы по отношению к изучаемому объекту, не только его качественной определенности, но и специфичности, которую он обретает в метасистеме; 2) определение компонентов, связей, структуры – структурный этап; 3) функциональный; 4) генетический; 5) интегративный.

Метасистемный этап исследования раскрывает онтологически представленную целостность, в которую включен изучаемый объект (в рамках данной работы это социальная идентичность) во всей полноте его характеристик и свойств, в которой помимо онтологических оснований бытия изучаемой системы заложены необходимые для его объяснения гносеологические средства [4]. Только при включении в метасистему изучаемая система социальной идентичности обретает объективные детерминанты своего формирования и функционирования, качественную определенность и специфичность по отношению к этой метасистеме. Структурный этап системного анализа направлен на изучение внутрисистемных механизмов и закономерностей, лежащих в основе собственной организации (компонентов, связей, структуры) социальной идентичности. Структурный план исследования, в свою очередь, является гетерогенным: с одной стороны, раскрывает компонентный состав изучаемой системы, с другой стороны, раскрывает структурно-уровневую организацию строения системы и установлением ее базовых уровней и межуровневых взаимодействий. Функциональный уровень анализа системы направлен на выявление и интерпретацию особенностей, закономерностей и механизмов диахронической организации развертывания изучаемого объекта (социальной идентичности) во времени. Генетический уровень анализа системы также реализуется в нескольких направлениях: филогенетическом, онтогенетическом, социогенетическом и др. Основной целью интегративного аспекта системного анализа является выявление и интерпретация интегративных свойств (системных качеств) объекта исследования на основе всех предыдущих этапов исследования. Результаты интегративного уровня системного анализа позволяют установить качественную определенность изучаемого предмета [4]. Представленные этапы исследования предмета позволяют представить основания причинного объяснения выявляемых в нем закономерностей в аспектах структурной, генетической и функциональной причинности. Подобным образом системно организованное знание о социальной идентичности в критериях нормы и нарушения выступает в качестве необходимого условия его перевода с эмпирико-феноменологического уровня на теоретический уровень (рисунок 1).

СОЦИАЛЬНАЯ ИДЕНТИЧНОСТЬ

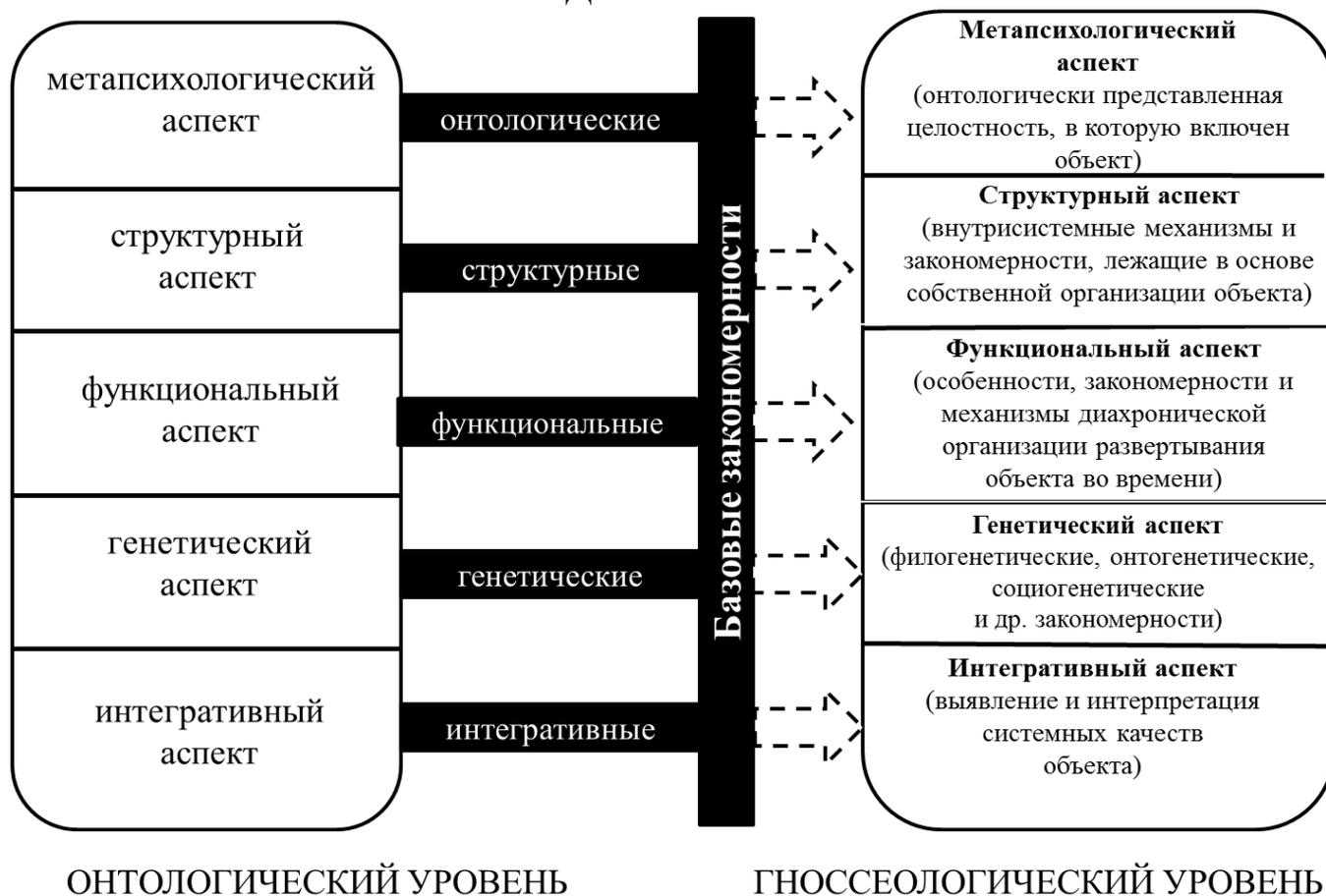


Рис. 1. Теоретическая модель структурно-уровневой организации социальной идентичности.

На онтологическом уровне существования выявлены закономерности континуальности исследуемого объекта от нормы как целостности к нарушению, как деструктуризации этой целостности. Понимая онтологические закономерности как базовые, выделяют пять категорий закономерностей существования объекта: 1) онтологические, то есть те, которые встроены в него, его субстанциональные, аутохтонные, по которым объект функционирует в контексте целостности; аутохтонные внутренние закономерности объект получает во всей целостности его бытия, включенного в метасистемную организацию. Вторая категория закономерностей – это так называемые структурные закономерности, это закономерности, которые характеризуют структурную организацию в аспектах содержания и состава. Третья категория – это так называемые функциональные закономерности, которые характеризуют динамику. С целью обнаружения и интерпретации особенностей и закономерностей, феноменов и механизмов собственно диахронической организации развертывания социальной идентичности во времени. Четвертая категория закономерностей – это генетические закономерности, предполагающие

следующие филогенетическое, онтогенетическое, социогенетическое и др. направления реализации. Пятая категория представлена интегративными закономерностями, основной целью которых является выявление, характеристика и интерпретация на базе результатов всех предшествующих этапов наиболее обобщенных, системных свойств социальной идентичности [4].

На гноссеологическом уровне анализа с помощью алгоритма системного исследования нами были выделены критерии анализа объекта (социальной идентичности) в континуальности «норма–нарушение», определено их видоспецифическое содержание (аддиктивная идентичность, делинквентная идентичность, нарушенная социальная идентичность при соматопатологии) и доказана их изоморфность по отношению друг к другу. Критерием качества теории является ее практико-эмпирическая верифицируемость.

Изучение социальной идентичности с позиции системного подхода направлено на выявление обозначенных категорий закономерностей в соответствии с представленным алгоритмом системного исследования.

Изучение социальной идентичности как континуального объекта реализуется в следующих аспектах: структурном (через организацию системы взаимосвязей структурных компонентов); генетическом (через онтогенетические этапы формирования); функциональном (через определение критериев функционирования в континууме «норма-нарушение»); содержание раскрывается через систему статусов.

Конкретизируя теоретическую проекцию социальной идентичности на исследовательский уровень установлено, что структурная организация социальной идентичности, включающая когнитивный, мотивационный и ценностный компоненты, характеризуется спецификой компонентного содержания, качеств когерентности и дивергентности, а также общей структурной организованности социальной идентичности в генезе (на разных возрастных этапах: в подростковом возрасте, в юношеском возрасте, зрелости, геронтогенезе), а также дисгенезе (в норме и при нарушении). Функциональный аспект социальной идентичности реализуется в континууме «норма-нарушение», выстроенные по дихотомическому основанию. Интегративный уровень анализа социальной идентичности как в норме, так и при нарушении характеризуется интеграцией структурного, функционального, генетического содержания и обеспечивает трансляцию явления на метасистемный уровень. Метасистемная проекция нарушения социальной идентичности на макросоциальном уровне продуцирует увеличение количества девиаций (увеличение количества правонарушений; увеличение объектов зависимости и способов употребления; повышении уровня инвалидизации населения при соматической патологии, увеличение количества переходов соматических заболеваний в хроническую форму). На уровне микросоциума активизирует негативную патологическую среду, запуская и масштабируя процессы нарушений социальной идентичности, формируя социальные стереотипы аддиктивной, делинквентной идентичности. В содержании и структурной организации социальной идентичности отражается внешняя по отношению к субъекту социальная метасистема, включающая в себя систему социальных норм, правил и характеристик социального взаимодействия.

Критериальный подход к социальной идентичности формировался на теоретических положениях К.К. Платонова (1972), который выделил критерии нормы / отклонения: согласованность / рассогласованность, адаптивность / неадаптивность, самоактуализация / нарушение самоактуализации, ответственность / безответственность, совестливость / бессовестливость, конструктивность / деструктивность [10].

Критеризация нормы и нарушения социальной идентичности формировалась на теоретических положениях К.К. Платонова (1972) и Б.С. Братуся (1988), согласно которым обобщенными критериями нормы выступают функциональность и приспособляемость к окружающей среде [1, 10]. Нарушение в этом случае оценивается через дисфункциональность и дезадаптивность.

Социальная идентичность не может быть реализована в жесткой дихотомии «норма-нарушение». И здесь возникают две методологические задачи, требующие решения. Первая связана с необходимостью критеризации нормы-нарушения социальной идентичности, где критерий рассматривается как признак, на основании которого производится оценка, определение, классификация чего-либо. В качестве критериев нормы поведения К.К. Платонов (1972) выделяет следующие: сбалансированность / несбалансированность психических процессов на уровне свойств темперамента; адаптивность / неадаптивность; самоактуализация / нарушение процесса самоактуализации на уровне характерологических особенностей; духовность / бездуховность; ответственность / безответственность; совестливость / бессовестливость (на личностном уровне) [10].

Социальная идентичность функционирует в континуальности «норма-нарушение» по критериальной дихотомии согласованности / рассогласованности структурной организации; адаптивности / неадаптивности; самоактуализации / нарушении самоактуализации; ответственности / безответственности; совестливости / бессовестливости; конструктивности / деструктивности (рисунок 2).

По критериальным оценкам нормы социальной идентичности характеризуется согласованностью, адаптивностью, самоактуализацией, ответственностью, конструктивностью и совестливостью.

В регламенте сформированной теоретической модели были реализованы эмпирические программы, результаты и выводы по которым приведены в обобщенной форме.

Целью исследования выступает анализ феномена социальной идентичности с позиции метасистемного подхода. Объектом исследования является социальная идентичность.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в период 2011–2016 гг. на следующих базах: ОБУЗ «Областная наркологическая больница» Комитета здравоохранения Курской области, ОБУЗ «Курская клиническая психиатрическая больница», ФГУП «Курское

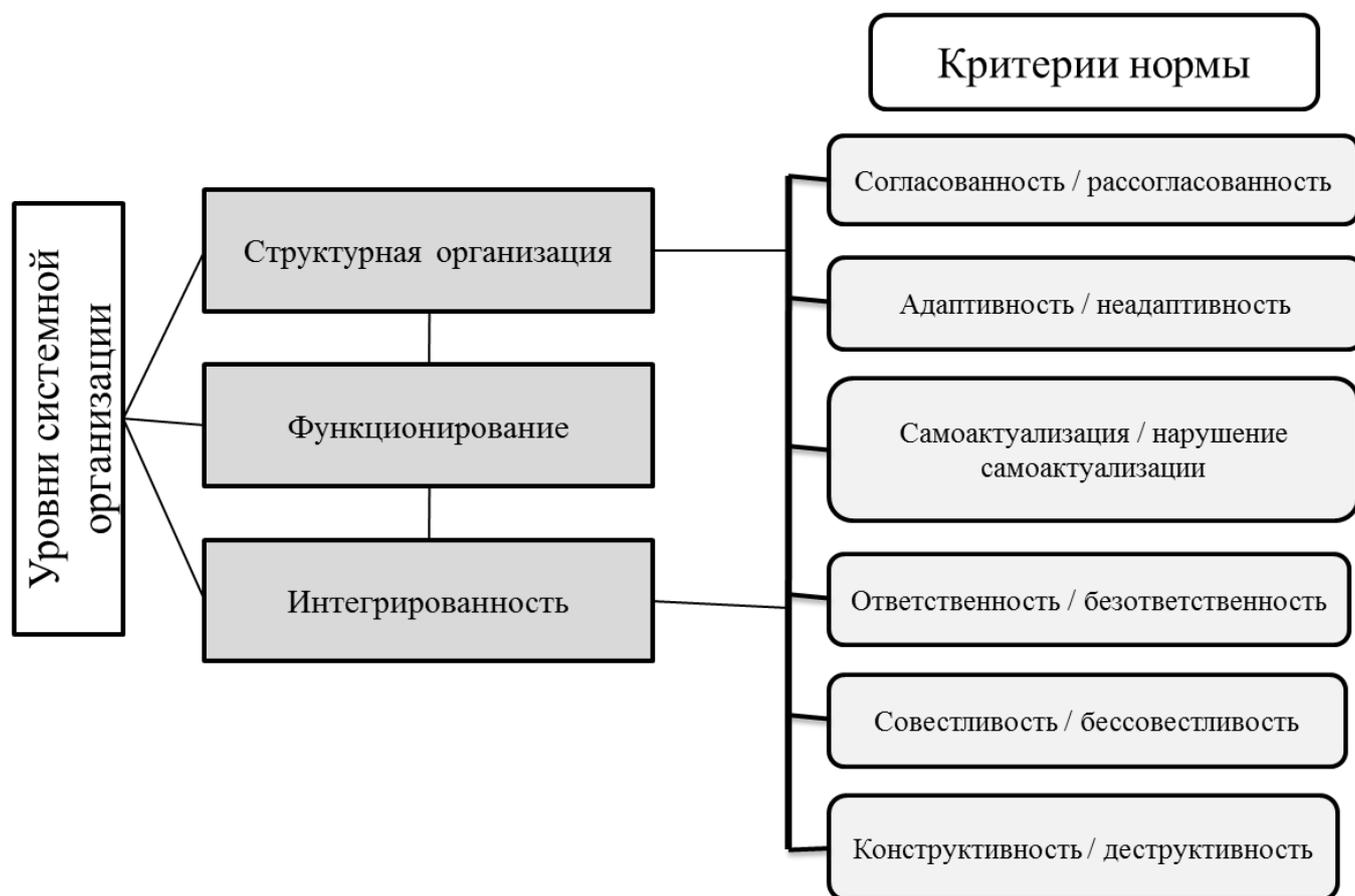


Рис. 2. Проекция проявлений критериальной дихотомии функционирования социальной идентичности в норме и при нарушении.

Таблица 1
 Качественные и количественные характеристики исследовательской выборки испытуемых с нарушением социальной идентичности

Аддиктивная идентичность		Делинквентная идентичность		Нарушение идентичности при соматопатологии	
Качественные	Количественные	Качественные	Количественные (чел.)	Качественные	Количественные (чел.)
Алкогольная зависимость	55	Деструктивное поведение	98	Онкологические заболевания	117
Наркотическая зависимость	41			Ампутация нижних конечностей	94
Игровая зависимость	54	Аутодеструктивное поведение	38	Ишемический инсульт головного мозга	37
Всего	150		136		248

протезно-ортопедическое предприятие», ОБУЗ «Курский областной клинический онкологический диспансер», исправительные учреждения ФСИН России по Курской области, муниципальные общеобразовательные учреждения (средние общеобразовательные школы) г. Курска, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. Взаимодействие с эмпирическими базами исследования осуществ-

лялось в рамках заключенных соглашений о сотрудничестве. Общий объем выборки испытуемых составил 989 человек. Исследование проводилось в условиях информированного согласия. В соответствии с задачами исследования формирование исследовательских групп осуществлялось по критерию нормы и нарушения социальной идентичности. Группу нормы составили 455 испытуемых, сформированные в четыре исследовательские

группы по критерию возрастного этапа: подростковый возраст (12-15 лет) – 73 человека; юношеский возраст (17-22 года) – 78 человек; период взрослости (23-57 лет) – 218 человек, период старости (58-74 года) – 86 человек. Группы уравнивались по гендерному составу.

Эмпирическое исследование нарушения социальной идентичности осуществлялось на трех группах испытуемых: испытуемые с аддиктивной идентичностью (150 человек); испытуемые с делинквентной идентичностью (136 человек); испытуемые с нарушением социальной идентичности при соматопатологии (248 человек) (таблица 1).

Эмпирическое исследование осуществлялось с помощью комплекса теоретических и эмпирических методов. Статистическая обработка эмпирических результатов осуществлялась с использованием методов многомерной статистики (факторного анализа с *varimax*-вращением, кластерного анализа), метода корреляционного анализа (*t*-критерий ранговой корреляции Спирмена), методов оценки структуры через расчет коэффициентов когерентности, дивергентности и организованности структуры [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате поэтапной многоступенчатой обработки полученных эмпирических результатов исследования были сформированные критериально-иерархические модели нормы и нарушения социальной идентичности. Нарушения социальной идентичности можно дифференцировать по критерию отношения к реальности (уход, противостояние, приспособление) [7]. Выделяем три формы нарушения социальной идентичности: уход от социальной реальности (при аддикции); нарушение социальной идентичности как противостояние социальной реальности (при делинквентном поведении); нарушение социальной идентичности как приспособление к социальной реальности (при соматической патологии).

Критериально-иерархическая модель социальной идентичности в норме характеризуется преобладанием согласованной системы ценностных ориентаций, обеспечивающей интегрированность ее структурной организации как на уровне сложных когнитивных конструктов, проявляющихся на критериальном уровне в высокой согласованности структурной организации, адаптивности и конструктивности, так и на уровне мотивационного компонента, реализующегося в критериальных оценках адаптивности и самоактуализации [9].

Нарушение социальной идентичности при алкогольной зависимости характеризуется преобла-

данием простых когнитивных конструктов в структуре социальной идентичности, на критериальном уровне проявляющихся в низкой согласованности структурной организации личностной идентичности, отсутствии креативности, ригидности поведения и дезориентации во времени. Мотивационный компонент, представленный через уплощенный мотивационный профиль, на критериальном уровне проявляется в низкой сензитивности к себе и окружающим, экстернальности. Ценностный компонент с преобладанием ценностей гедонизма и универсализма на критериальном уровне проявляется в отсутствии альтруистических эмоций и морально-этических ценностей, высокой враждебности, агрессивности и склонности ко лжи.

При наркотической зависимости простые когнитивные конструкты в структуре социальной идентичности на критериальном уровне проявляются в низкой согласованности структурной организации личностной идентичности, непринятии себя и других, интернальности, ригидности поведения и дезориентации во времени, отсутствии креативности. Мотивационный компонент, представленный через уплощенный мотивационный профиль, на критериальном уровне проявляется в высоком уровне принятия агрессии, низкой синергии, отсутствии познавательных потребностей. Ценностный компонент с преобладанием ценностей гедонизма и универсализма на критериальном уровне проявляется в отсутствии альтруистических эмоций и морально-этических ценностей, высокой враждебности, агрессивности и склонности ко лжи.

Сложные когнитивные конструкты в структуре социальной идентичности при игровой зависимости на критериальном уровне проявляются в низкой согласованности структурной организации личностной идентичности, стремлении к доминированию, ригидности поведения и дезориентации во времени, креативности. Мотивационный компонент, представленный через регрессивный мотивационный профиль, на критериальном уровне проявляется в низкой сензитивности по отношению к окружающим, высоком самоуважении, выраженности познавательных потребностей. Ценностный компонент с преобладанием ценностей гедонизма и универсализма на критериальном уровне проявляется в отсутствии альтруистических эмоций и морально-этических ценностей, высокой враждебности, цинизме и склонности ко лжи.

Структура социальной идентичности при аддиктивном поведении характеризуется дивергентностью и низкой организованностью с тенденцией нарастания данных особенностей при вирulentных видах химической зависимости (от алко-

гольной к наркотической) [8]. На феноменологическом уровне социальная идентичность при состоянии зависимости соответствует диффузной. Специфика структуры социальной идентичности при аддиктивных нарушениях характеризуется ее реализацией на двух не взаимосвязанных блоках, где интегрирующую роль принимает лживость и дезадаптивность (рисунок 3).

Нарушение социальной идентичности при делинквентном поведении рассматривалось в двух формах: в форме деструктивного поведения (нахождение в местах лишения свободы) и аутодеструктивном поведении (попытка суицида в анамнезе) [6].

В структуре социальной идентичности простые когнитивные конструкты при деструктивном поведении на критериальном уровне проявляются в низкой согласованности структурной организации личностной идентичности, ригидности поведения и дезориентации во времени. Мотивационный компонент, представленный через импульсивный мотивационный профиль, на критериальном уровне реализуется через стремление к доминированию, принятие агрессии и неприятие других. Ценностный компонент с преобладанием ценностей самостоятельности, традиций,

стимуляции и универсализма, на критериальном уровне проявляется в отсутствии альтруистических эмоций и морально-этических ценностей низкой рефлексивностью на морально-этические ситуации, высокой враждебностью, агрессивностью и цинизмом.

В структуре социальной идентичности при аутодеструктивном поведении сложные когнитивные конструкты на критериальном уровне проявляются в средней согласованности структурной организации личностной идентичности, интернальности, неприятии как себя, так и других, дезориентации во времени. Мотивационный компонент, представленный через уплощенный мотивационный профиль, на критериальном уровне проявляется в отсутствии альтруистических эмоций, отсутствии экзистенциальной ответственности, низкой синергии, ригидности поведения. Ценностный компонент с преобладанием ценностей самостоятельности, традиций, достижения на критериальном уровне проявляется в отсутствии альтруистических эмоций низкой сензитивности к себе, низких показателях самопринятия и самоуважения, высокой враждебностью и склонностью ко лжи.

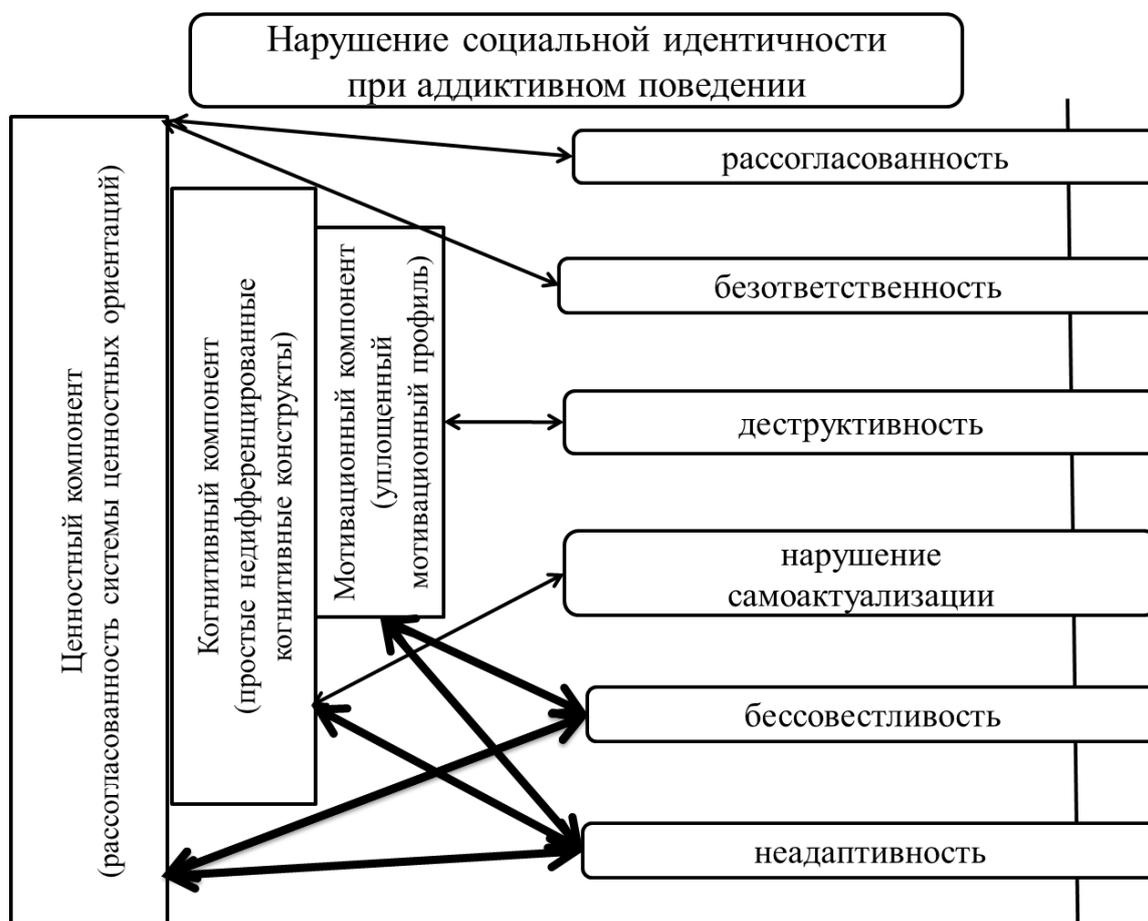


Рис. 3. Критериально-иерархическая модель нарушения социальной идентичности при аддиктивном поведении.

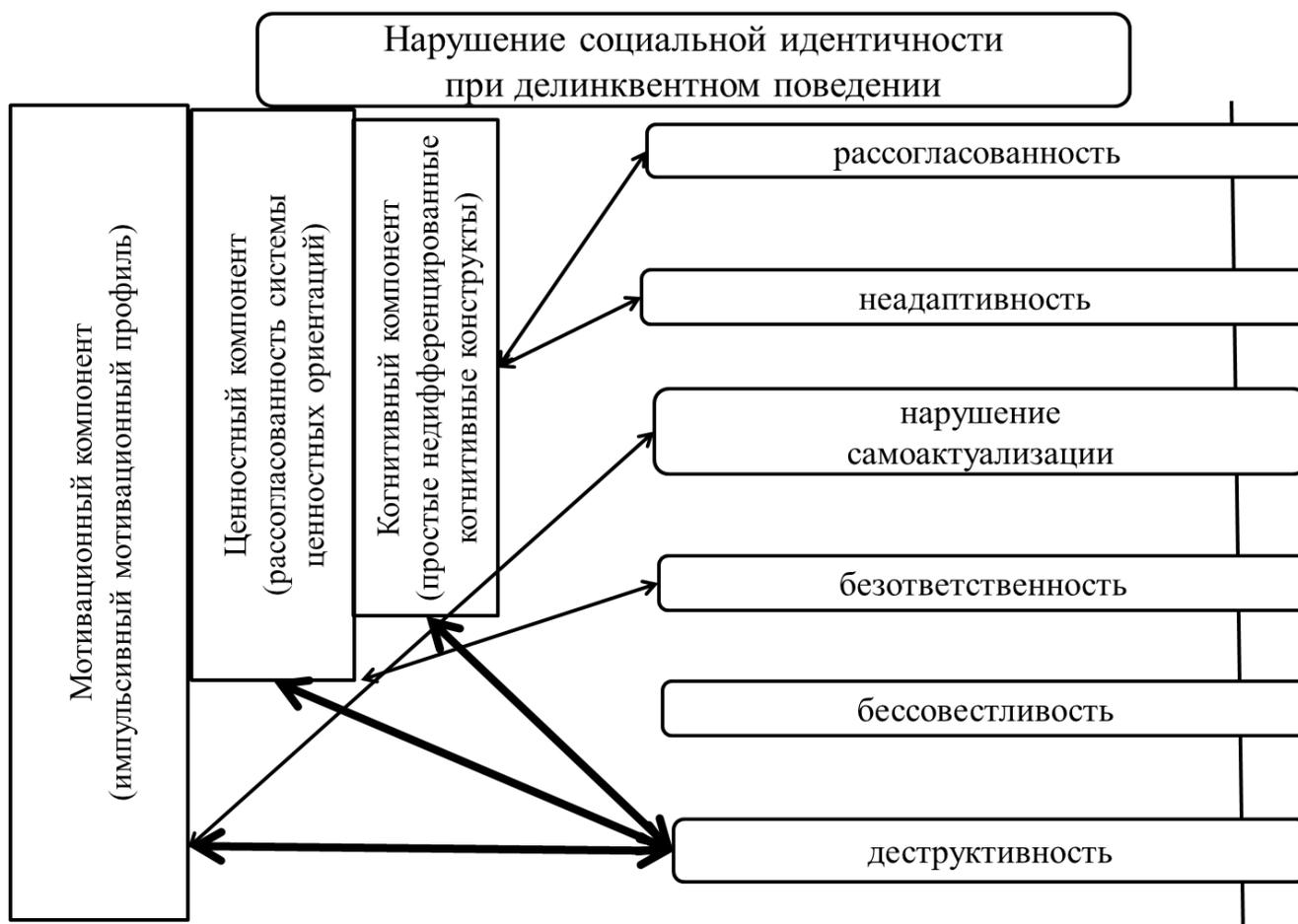


Рис. 4. Критериально-иерархическая модель нарушения социальной идентичности при делинквентном поведении.

Нарушение структуры социальной идентичности при делинквентном поведении характеризуется преобладанием дивергентности и низкой организованностью как при деструктивном, так и при аутодеструктивном поведении. На феноменологическом уровне социальная идентичность при делинквентном поведении соответствует диффузной, характеризующейся неустойчивостью системы ценностных ориентаций, неудовлетворенностью собой и самообвинительными реакциями. Критериальный анализ социальной идентичности с использованием процедуры факторизации позволил выделить деструктивность, проявляющуюся во враждебности и агрессивности, как критерий с основной факторной нагрузкой при континуализации других критериев в сторону нарушения (рассогласованность, неадаптивность, нарушение самоактуализации, безответственность, бессовестливость) (рисунок 4).

Нарушение социальной идентичности при соматической патологии на эмпирическом уровне рассматривалось при онкологических заболеваниях (больные с колостомой, больные, перенесшие мастэктомию, онкогематологические больные), а также при ампутации нижних конечностей.

У пациентов с колостомой простые когнитивные конструкторы в структуре социальной идентичности на критериальном уровне проявляются в средней согласованности структурной организации личностной идентичности, интернальности, непринятии как себя, так и других, дезориентации во времени. Мотивационный компонент, представленный через регрессивный мотивационный профиль, на критериальном уровне проявляется в эмоциональном дискомфорте, конформности и ригидности поведения. Ценностный компонент с преобладанием ценностей самостоятельности на критериальном уровне проявляется в высоком уровне морально-этических ценностей и рефлексивности на морально-этические ситуации, низком самопринятии и самоуважении, высоком цинизме, склонности ко лжи и враждебности.

У пациентов, перенесших мастэктомию, простые когнитивные конструкторы в структуре социальной идентичности на критериальном уровне проявляются в средней согласованности структурной организации личностной идентичности, интернальности, непринятии себя и других. Мотивационный компонент, представленный через регрессивный мотивационный профиль, на критериальном уровне проявляется в эмоциональном

дискомфорте, ригидности и конформности поведения, дезориентации во времени. Ценностный компонент с преобладанием ценностей самостоятельности на критериальном уровне проявляется в высоком уровне морально-этических ценностей и альтруистических эмоциях, низком самопринятии и самоуважении, высоком цинизме, склонности ко лжи и враждебности.

У пациентов с заболеваниями онкогематологического профиля простые когнитивные конструкты в структуре социальной идентичности на критериальном уровне проявляются в низкой согласованности структурной организации личностной идентичности, интернальности, непринятии себя, принятии других при отсутствии контактности, дезориентации во времени. Мотивационный компонент, представленный через уплощенный мотивационный профиль, на критериальном уровне проявляется в эмоциональном комфорте, ригидности поведения, спонтанности. Ценностный компонент с преобладанием ценностей самостоятельности на критериальном уровне проявляется в альтруистических эмоциях, высоком уровне экзистенциальной ответственности и рефлексивности на морально-этические ситуации, высоком цинизме, склонности ко лжи и враждебности.

У пациентов с ампутацией нижних конечностей сложные когнитивные конструкты в структуре социальной идентичности на критериальном уровне проявляются в средней согласованности структурной организации личностной идентичности, экстернальности, непринятии себя, принятии других, дезориентации во времени. Мотивационный компонент, представленный через импульсивный мотивационный профиль, на критериальном уровне проявляется в стремлении к доминированию, ригидности поведения, принятии агрессии и спонтанности. Ценностный компонент с преобладанием ценностей самостоятельности на критериальном уровне проявляется в отсутствии альтруистических эмоций и низкой рефлексивности на морально-этические ситуации, высокой враждебности, агрессивности и склонности ко лжи.

Нарушение структуры социальной идентичности при соматической патологии характеризуется дивергентностью и низкой организованностью с тенденцией нарастания данных особенностей. На феноменологическом уровне социальная идентичность при соматической патологии соответствует диффузной. Критериальный анализ социальной идентичности с использованием процедуры факторизации позволил выделить несогласованность как критерий с основной факторной нагрузкой при континуализации всех других критериев в сторону нарушения (дезадаптив-

ность, нарушение самоактуализации, безответственность, деструктивность, бессовестливость) (рисунок 5).

Таким образом, критериально-иерархическая модель нарушения социальной идентичности характеризуется преобладанием простых недифференцированных когнитивных конструктов, реализующихся в критериальных оценках безответственности и бессовестливости, и обеспечивающих дезинтегрированность структурной организации на уровне мотивационного компонента, представленного недифференцированной системой мотивации, реализующейся в уплощенном мотивационном профиле и проявляющемся в критериальных оценках несогласованности и нарушении самоактуализации; и ценностного компонента, реализующегося в несогласованности системы ценностных ориентаций и проявляющемся в критериальных оценках бессовестливости и несогласованности.

Разработана в рамках метасистемного подхода авторская концепция нормы и нарушения социальной идентичности, реализующая системную стратегию, образованную пятью основными гносеологическими планами: метасистемным; структурным; функциональным; генетическим; интегративным. Метасистемная проекция нарушения социальной идентичности на макросоциальном уровне продуцирует увеличение количества девиаций (увеличении количества правонарушений; росте объектов зависимости; повышении уровня инвалидизации населения при соматической патологии, увеличение количества переходов соматических заболеваний в хроническую форму). На уровне микросоциума формирует негативную патологическую среду, запуская и масштабируя процессы нарушений в арифметической прогрессии.

Впервые социальная идентичность рассматривается как система со встроенным метасистемным уровнем, которая включена в качестве структурного компонента в метасистему социума, встраивающегося в систему социальной идентичности, конституируя ее структурные компоненты. Социальная идентичность как системный феномен (включающий в себя когнитивный, мотивационный и ценностный компоненты) оценивалась количественно (по компонентному содержанию, по взаимосвязи компонентов, а также на уровне качеств когерентности, дивергентности и общей организованности структуры), а также качественно (на уровне базовых качеств и показателей гомогенности-гетерогенности структуры).

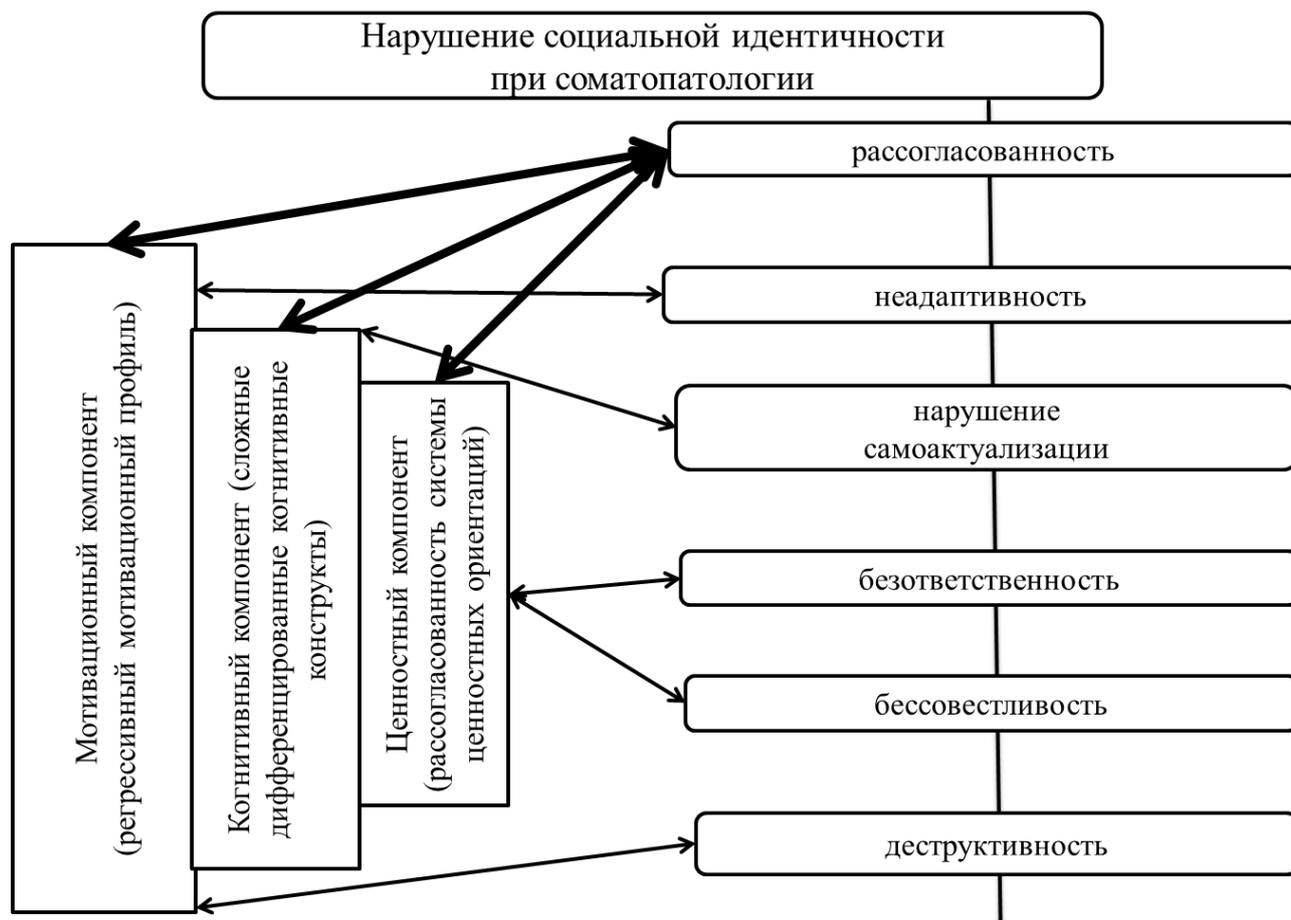


Рис. 5. Критериально-иерархическая модель нарушения социальной идентичности при соматопатологии.

Впервые установлено, что функционирование социальной идентичности осуществляется в континуальности «норма–нарушение» по критериальной дихотомии согласованности–рассогласованности структурной организации; адаптивности–неадаптивности; самоактуализации–нарушении самоактуализации; ответственности–безответственности; совестливости–бессовестливости; конструктивности–деструктивности.

Эмпирически доказано, что нарушение социальной идентичности функционирует в трех формах: нарушение социальной идентичности как уход от социальной реальности (при состоянии зависимости); нарушение социальной идентичности как противостояние социальной реальности (при делинквентном поведении); нарушение социальной идентичности как приспособление к социальной реальности (при соматической патологии).

Генез социальной идентичности раскрывает качественно-количественную специфику ее структурной организации и феноменологических проявлений в двух аспектах: с одной стороны, с учетом возрастных периодов (от подросткового возраста к старости); с другой стороны, генез рас-

сматривается с принципиально точки зрения – в обратном направлении (дисгенез).

Впервые созданы критериально-эмпирические модели социальной идентичности в норме и при нарушении (при аддиктивном поведении, при делинквентном поведении, при соматопатологии), которые представляют собой интеграцию гносеологических аспектов построения концепции социальной идентичности (метасистемного, структурного, функционального, генетического содержания).

Применение в исследовании метасистемного подхода, с одной стороны, расширяет сферу его применимости, распространяя ее на новую предметно-объектную область. С другой стороны, метасистемный аспект разработанной авторской концепции позволяет на теоретическом уровне решить проблему соотношения таких категорий, как социальная идентичность и социум, личность и социум. Впервые получена возможность теоретически обоснованно исследовать социальную идентичность как внутреннее психическое образование в контексте не только субъективной (психологической), но и объективной (социальной и предметной) среды.

Установленные в работе явления метасистемной детерминации вносят вклад в решение фундаментальных общепсихологических проблем закономерностей и механизмов идентичности, детерминации поведения, проблемы нормы и патологии личности, проблемы критеризации нормы и нарушения социального функционирования.

Реализация метасистемного подхода позволила установить, что в структуру и содержание системы социальной функционально включается та метасистема, в которую она сама онтологически входит (социум). Раскрыты механизмы того, каким именно образом социум как метасистема проявляет свои организационно-детерминирующие функции относительно системы социальной идентичности.

Представленная в работе структурная организация системы социальной идентичности позволяет установить ее системные свойства, обуславливающие ее качественную определенность и качественную специфичность как в норме, так и при различных видах нарушений (при аддиктивном поведении, делинквентном поведении, соматической патологии). Это позволяет расширить границы применимости структурно-уровневой теории организации психики и психических образований на область социальной идентичности, подтверждая ее универсальность для исследования психических явлений.

Применение метасистемного и структурно-психологического подходов является базисом для психологического анализа социальной идентичности. Описание качественного своеобразия структурной организации социальной идентичности способствует решению одной из ключевых теоретических проблем социальной психологии личности – установления состава и структуры социальной идентичности и принципов ее организации, а также критериев нормы–нарушения социальной идентичности.

В результате исследования доказано, что для системы социальной идентичности свойственны системогенетические и метасистемогенетические закономерности развития не только применитель-

но к норме, но и при нарушениях, что, в свою очередь, позволяет распространить идеи системогенеза и метасистемогенеза на новую предметную область – социальную идентичность. Это способствует развитию концепции как системогенеза, так и метасистемогенеза.

На основе метасистемного подхода создана обобщающая концепция нормы и нарушения социальной идентичности, реализованная в главных гносеологических аспектах (метасистемном, структурном, функциональном, генетическом, интегративном), что обеспечивает переход от одностороннего, аналитического, аспектного изучения социальной идентичности к системному.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Братусь Б.С.* Аномалии личности. – М. : Мысль, 1988. – 301 с.
2. *Ганзен, В.А.* Системные описания в психологии. – Л. : Изд-во Ленингр. ун-та, 1984. – 176 с.
3. *Карнов А.В.* Психология рефлексивных механизмов деятельности. – М. : Институт психологии РАН, 2004. – 424 с.
4. *Карнов А.В.* Психология сознания: Метасистемный подход. – М. : РАО, 2011. – 1888 с.
5. *Кун Т.* Структура научных революций. – М. : Издательство АСТ, 2003. – 605 с.
6. *Никишина В.Б., Ахметзянова А.И., Петраш Е.А.* Психологические механизмы социальной идентичности при делинквентном поведении // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Лингвистика и педагогика. – 2015. – № 3 (16). – С. 120-127.
7. *Пезешкиан Н.* Психосоматика и позитивная психотерапия – М. : Институт позитивной психотерапии, 2006. – 464 с.
8. *Петраш Е.А.* Структурная организация аддиктивной идентичности // Коллекция гуманитарных исследований. – 2016. – № 3 (3). – С. 16-28.
9. *Петраш Е.А.* Норма социальной идентичности: структурно-генетический анализ // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Гуманитарные науки. – 2015. – Т. 28, № 24 (221). – С. 182-188.
10. *Платонов К.К.* О системе психологии. – М. : Мысль, 1972. – 216 с.

НАРУШЕНИЕ ИДЕНТИЧНОСТИ СОТРУДНИКОВ ПРАВООХРАНИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ, ИМЕЮЩИХ ОПЫТ УЧАСТИЯ В КОНТРТЕРРОРИСТИЧЕСКИХ ДЕЙСТВИЯХ

© *Елизаров С.Г.¹, Ахметзянова А.И.²*

¹ Курский государственный университет, Курск;

² Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань

E-mail: sergei_elizarov@mail.ru

В статье представлено исследование нарушения идентичности сотрудников правоохранительных органов, имеющих опыт участия в контртеррористических действиях, через анализ статусной системы (включающей в себя диффузный, псевдопозитивный, преждевременный, достигнутый статусы и статус моратория идентичности) и согласованности структурной организации идентичности. Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что у сотрудников правоохранительных органов, имеющих опыт участия в контртеррористических действиях, нарушения идентичности реализуются в диффузном статусе, проявляющемся в рассогласованности структурной организации идентичности.

Ключевые слова: личностная идентичность, посттравматическое стрессовое расстройство, статусная система идентичности, согласованность структурной организации идентичности.

IDENTITY DISTURBANCES OF LAW ENFORCEMENT OFFICERS WITH EXPERIENCE OF PARTICIPATION IN COUNTER-TERRORIST ACTIONS

Elizarov S.G.¹, Akhmetzyanova A.I.²

¹ Kursk State University, Kursk; ² Kazan Federal University, Kazan

The article presents a study of the identity disturbances of law enforcement officers who have experience of participating in counterterrorism activities through the analysis of the status system (including diffuse, pseudo-positive, premature, achieved status, and status of identity moratorium) and coherence in the structural organization of identity. The obtained results of the research show that among law enforcement officers with experience of participation in counterterrorism actions, identity disturbances are realized in the diffuse status, manifested themselves in the mismatch of the structural organization of identity.

Keywords: personal identity, posttraumatic stress disorder, status system of identity, coherence of structural organization of identity.

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) представляет собой непсихотическую отсроченную реакцию на травматический стресс, способный вызвать психические нарушения практически у любого человека [7]. Согласно определению, представленному в МКБ-10, ПТСР – это «отставленная и/или затяжная реакция на стрессовое событие или ситуацию (кратковременную или продолжительную) исключительно угрожающего или катастрофического характера, которая, в принципе, может вызвать дистресс практически у любого человека». Проявления ПТСР в МКБ-10 обозначаются через три группы симптомов: симптомы ретрансляции (повторяющиеся и навязчивые воспоминания о событии; стойкость воспоминаний в навязчивых реминисценциях, ярких воспоминаниях, повторяющихся снах), симптомы избегания (избегание или стремление избежать обстоятельства, напоминающие, либо ассоциирующиеся со стрессором) и симптомы возбуждения (раздражительность или вспышки гнева, затруднения засыпания или сохранения сна, затруднения концентрации внимания) [2].

Показатели распространенности ПТСР у населения составляют 4%, в то время как у со-

трудников правоохранительных органов данный показатель по результатам исследований увеличивается до 32%. При этом у субъектов, принимавших участие в различных боевых и контртеррористических действиях, показатели распространенности резко возрастают [1].

Общие закономерности возникновения и развития ПТСР не зависят от характера и содержания травматических событий, послуживших причиной психологических и психосоматических нарушений. ПТСР у военнослужащих и сотрудников правоохранительных органов возникает в большинстве случаев после воздействия условий боевой обстановки и может возникнуть внезапно на фоне общего благополучия спустя длительный период времени [4,6]. Травматические ситуации определяются как сверхэкстремальные критические события, которые обладают мощным негативным воздействием (ситуации угрозы, требующие от индивида экстраординарных усилий по совладанию с последствиями воздействия). По длительности травмирующего воздействия эти ситуации могут быть непродолжительными, но чрезвычайно мощными по силе воздействия, и пролонгированными [7].

Результатом воздействия травматической ситуации с высокой долей вероятности является изменение в Я-концепции и образа мира индивида, характеризующие содержание идентичности.

Являясь существенной составляющей отсроченной реакции на психотравмирующую ситуацию, диссоциация и признаки посттравматического стресса тесно связаны между собой. Диссоциация играет важную роль в проявлении признаков ПТСР, выступая в качестве одного из его основных патогенетических механизмов. Диссоциация может приводить к изменениям идентичности, которые, как и другие диссоциативные феномены, характеризуются континуальностью и выражаются либо в транзиторных, либо в тяжелых формах психопатологии, например, в таком расстройстве, как диссоциированная личностная идентичность [7].

Идентичность в общем смысле представляет собой системный феномен, сложную психическую реальность, включающую различные уровни сознания, индивидуальные и коллективные, онтогенетические и социогенетические основания. Идентичность рассматривается как соответствие образа Я его жизненному воплощению, состояние принадлежности индивида некоторому надиндивидуальному целому, охватывающему субъективное восприятие и личностную деятельность [5, 8].

Целью исследования является оценка нарушения идентичности сотрудников правоохранительных органов, имеющих опыт участия в контртеррористических действиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общий объем выборки составил 154 человека в возрасте 27-38 лет, являющиеся действующими сотрудниками правоохранительных органов и имеющие однократный опыт участия в контртеррористических действиях. На момент участия в исследовании критерием включения испытуемых в исследовательскую выборку являлось наличие проявлений ПТСР (по результатам оценки посттравматических реакций с использованием военного варианта Миссисипской шкалы) и высокий уровень диссоциации (по результатам оценки с использованием шкалы диссоциации DES). Формирование исследовательских групп осуществлялось с учетом статусной системы идентичности. Выборка уравнивалась по полу (все испытуемые – мужчины), уровню образования (высшее образование). Исследование осуществлялось на условиях информированного согласия.

Организация исследования осуществлялась последовательно в три этапа (таблица 1).

Методы эмпирического исследования: архивный метод (анализ медицинских карт), клиническая беседа и психодиагностические методики (Миссисипский опросник для боевого ПТСР (M-PTSD) (в адаптации Н.В. Тарабриной) [7], шкала диссоциации DES (Н.В. Тарабрина) [7], методика исследования личностной идентичности МИЛИ (Л.Б. Шнейдер) [8], методика исследования структурной организации личностной идентичности (В.Б. Никишина, Е.А. Петраш) [3].

Количественная и качественная обработка эмпирических данных осуществлялась с использованием методов описательной (показатели средних значений, среднее квадратическое отклонение) и сравнительной статистики (непараметрический U-критерий Манна-Уитни).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования проявлений ПТСР с использованием опросника M-PTSD (в адаптации Н.В. Тарабриной) установлено, что у 53,9% испытуемых (83 человека) выявлен высокий уровень проявлений ПТСР ($\bar{x} \pm \sigma = 81,4 \pm 12,27$) (рис. 1).

Учитывая тот факт, что диссоциация является одной из составляющих отсроченной реакции на травматические события, на втором этапе исследования для оценки статусной системы идентичности в исследовательскую выборку были включены сотрудники правоохранительных органов, имеющих опыт участия в контртеррористических действиях, с высокими показателями выраженности проявлений ПТСР и высоким уровнем диссоциации.

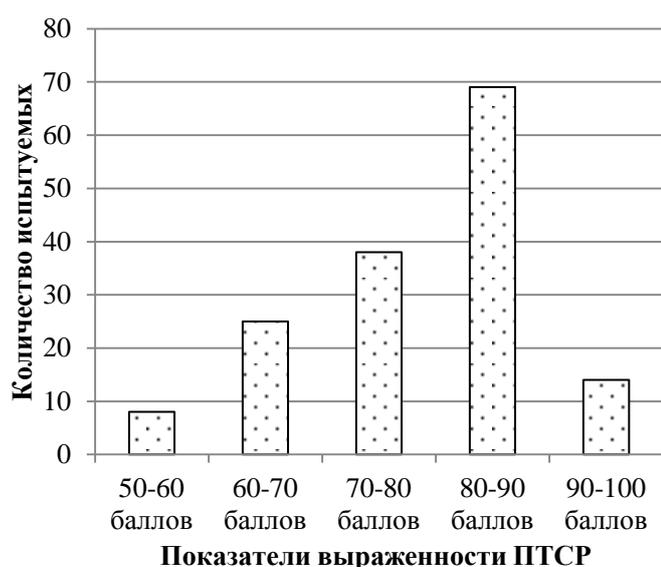
В результате исследования статусной системы идентичности сотрудников правоохранительных органов, имеющих опыт участия в контртеррористических действиях, установлено преобладание статуса диффузной идентичности (27% испытуемых) (рис. 2).

Для оценки степени согласованности структурной организации личностной идентичности были сформированы пять исследовательских групп в соответствии со статусами идентичности. Осуществляли сравнительный анализ структурной организации идентичности сотрудников правоохранительных органов, имеющих опыт участия в контртеррористических действиях, с учетом системы статусов методом попарного сравнения выявлены статистически значимые различия по всем группам испытуемых.

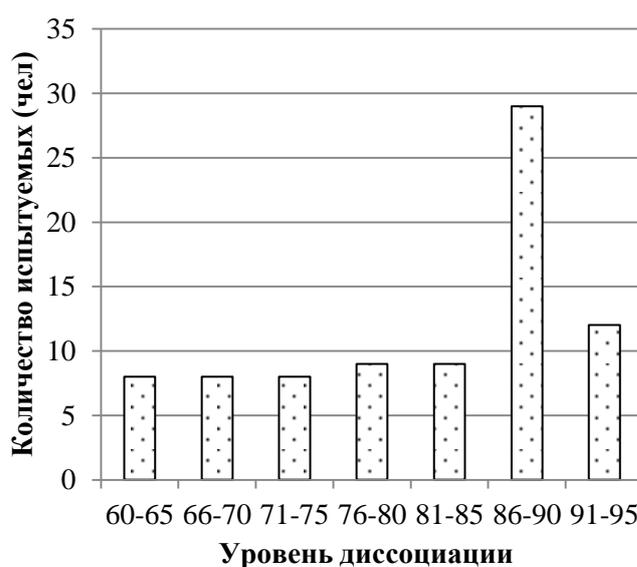
Таблица 1

Этапы организации исследования

Этап исследования	Задача исследования	Характеристики выборки	Методы исследования
1 этап	Оценка проявлений посттравматического стрессового расстройства у сотрудников правоохранительных органов, имеющих опыт участия в контртеррористических действиях.	- 154 испытуемых (сотрудники правоохранительных органов, имеющие опыт участия в контртеррористических действиях).	– Шкала диссоциации DES (в адаптации Н.В. Тарабриной); – Миссисипская шкала для оценки посттравматических реакций (военный вариант; адаптация Н.В. Тарабриной).
2 этап	Исследование статусной системы идентичности сотрудников правоохранительных органов, имеющих опыт участия в контртеррористических действиях.	- 83 испытуемых с проявлениями ПТСР и высоким уровнем психической диссоциации.	– Методика исследования личностной идентичности – МИЛИ (Л.Б. Шнейдер).
3 этап	Количественно-качественная оценка структурной организации личностной идентичности сотрудников правоохранительных органов, имеющих опыт участия в контртеррористических действиях, с учетом статусной системы идентичности.	- 12 испытуемых с диффузной идентичностью; - 10 испытуемых с идентичностью в статусе моратория; - 10 испытуемых с псевдопозитивной идентичностью; - 10 испытуемых с преждевременной идентичностью; - 10 испытуемых с достигнутой идентичностью.	– Методика исследования структурной организации личностной идентичности (Е.А. Петраш, В.Б. Никишина).



Показатели выраженности ПТСР



Показатели диссоциации

Рис. 1. Гистограммы частот распределения показателей ПТСР и уровня диссоциации у сотрудников правоохранительных органов, имеющих опыт участия в контртеррористических действиях.

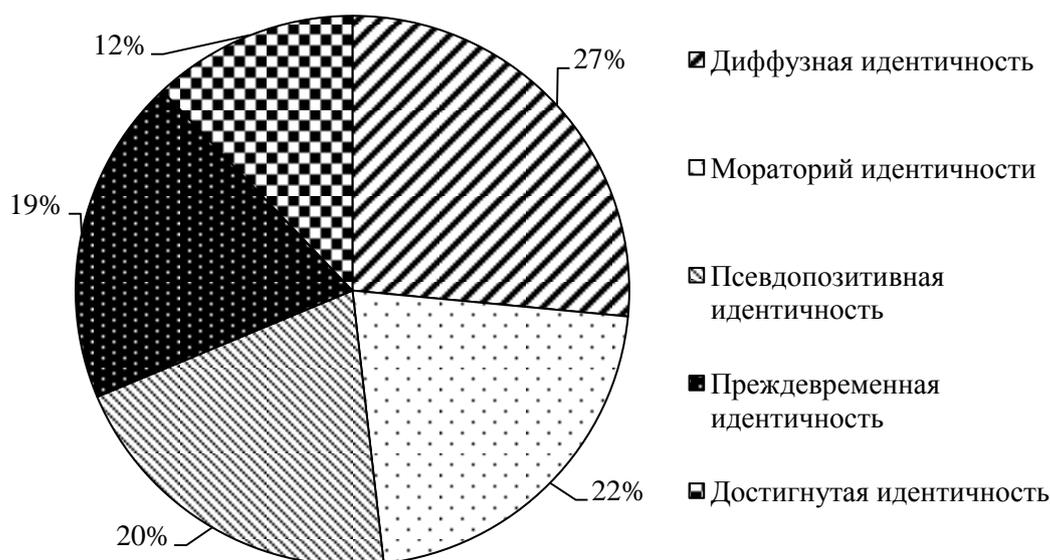


Рис. 2. Диаграмма долевого распределения статусов идентичности сотрудников правоохранительных органов, имеющих опыт участия в контртеррористических действиях.



Рис. 3. Гистограмма средних значений согласованности структурной организации личностной идентичности сотрудников правоохранительных органов, имеющих опыт участия в контртеррористических действиях.

Минимальные значения показателей согласованности структурной организации идентичности выявлены у сотрудников правоохранительных органов с псевдопозитивной и преждевременной идентичностью. При этом статистически значимые различия между данными группами отсутствуют ($p=0,234$) (рис. 3).

Достоверно установлено, что у сотрудников правоохранительных органов, имеющих опыт участия в контртеррористических действиях, в статусе достигнутой идентичности выявлена средняя степень структурной организации личностной идентичности ($\bar{x} \pm \sigma = 29,18 \pm 6,22$), на что указывают значимо более высокие показатели в сравнении с испытуемыми с диффузной идентичностью ($p=0,027$), мораторием идентич-

ности ($p=0,014$), псевдопозитивной ($p=0,040$) и преждевременной ($p=0,031$) идентичностью.

В статусе моратория идентичности, характеризующем проявления кризиса идентичности, выявлена низкая с тенденцией к средней ($\bar{x} \pm \sigma = 21,14 \pm 3,18$) степень согласованности структурной организации идентичности. Статус диффузной идентичности сотрудников правоохранительных органов проявляется в низкой согласованности структурной организации идентичности ($\bar{x} \pm \sigma = 12,51 \pm 2,38$).

В результате исследования установлено, что у сотрудников правоохранительных органов, имеющих опыт участия в контртеррористических действиях, преобладающим является статус диффузной идентичности, который характеризуется

отсутствием прочных целей, ценностей и убеждений и попыток их активно сформировать, неудовлетворенностью собой и своими возможностями, сомнением в ценности собственной личности, безразличием к собственному «Я», потерей интереса к своему внутреннему миру; ригидностью Я–концепции. На уровне структурной организации данный статус проявляется в низкой степени согласованности, которая проявляется низким уровнем выраженности социально-психологической адаптации, неустойчивым самоотношением, неустойчивой системой ценностных ориентаций, средним уровнем рефлексивности и авторитарности при высокой самостоятельности.

Статус моратория идентичности, выявленный у 22% испытуемых, указывает на проявление кризиса идентичности, который субъект пытается активно разрешить. На уровне структурной организации статус моратория идентичности у сотрудников правоохранительных органов, имеющих опыт участия в контртеррористических действиях, проявляется в низкой с тенденцией к средней степени согласованности структурной организации идентичности.

Псевдопозитивная и преждевременная идентичность выявлена у 20% и 19% испытуемых соответственно и проявляется в противоположно направленных тенденциях: преждевременная идентичность характеризуется авторитарностью при низкой самостоятельности, является навязанным вариантом идентичности, что связано с особенностями несения службы и жесткой регламентированностью. Псевдопозитивная идентичность проявляется в подчеркивании своей уникальности с переходом в стереотипию, характеризуется ригидностью Я-концепции и болезненным неприятием критики в свой адрес, низкой рефлексией. В условиях служебной деятельности сотрудников правоохранительных органов данный статус следует рассматривать как следствие тотального поглощения социальным статусом и работой при высокой положительной оценке собственных качеств, а также стремлении достичь цели любыми средствами. На уровне структурной организации псевдопозитивная и преждевременная идентичность сотрудников правоохранительных органов, имеющих опыт участия в контртеррористических действиях, проявляется в очень низкой степени согласованности структурной организации идентичности.

Статус достигнутой идентичности выявлен у 12% испытуемых и характеризуется позитивным самоотношением при положительном оценивании собственных личностных качеств и стабильностью социальных связей, а также эффективной координацией механизмов идентификации и обособления. При этом у сотрудников правоохрани-

тельных органов, имеющих опыт участия в контртеррористических действиях, статус достигнутой идентичности на уровне структурной организации проявляется в средней степени согласованности структурной организации.

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что у сотрудников правоохранительных органов, имеющих опыт участия в контртеррористических действиях, нарушения идентичности реализуются в диффузном статусе, проявляющемся в рассогласованности структурной организации идентичности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клюева Н.В. Ассоциативные и диссоциативные механизмы ПТСР у сотрудников правоохранительных органов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Гуманитарные науки. – 2016. – Т. 29, № 7 (228). – С. 159-166.
2. Клюева Н.В., Никишина В.Б., Недуруева Т.В. Интегративная модель психотерапии посттравматического стрессового расстройства у полицейских // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2016. – № 1. – С. 124-132.
3. Никишина В.Б., Петраш Е.А. Методика исследования личностной идентичности: методология и технология стандартизации // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Гуманитарные науки. – 2014. – Т. 21, № 6 (177). – С. 254-261.
4. Никишина В.Б., Золотухина Ю.В., Петраш Е.А. Структурно-содержательная организация социально-психологических установок субъектов межличностного взаимодействия в условиях служебной деятельности // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Гуманитарные науки. – 2016. – Т. 29, № 7 (228). – С. 174-180.
5. Петраш Е.А. Норма социальной идентичности: структурно-генетический анализ // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Гуманитарные науки. – 2015. – Т. 28, № 24 (221). – С. 182-188.
6. Подчасов Е.В., Ломакин Г.И. Особенности проявления ПТСР у лиц, принимавших участие в боевых действиях // Личность в экстремальных условиях и кризисных ситуациях жизнедеятельности. – 2011. – № 1. – С. 67-74.
7. Тарабрина Н.В., Азарков В.А., Быховец Ю.В., Калмыкова Е.С., Макаручук А.В., Падун М.А., Удачина Е.Г., Химчан З.Г., Шталова Н.Е., Щепина А.И. Практическое руководство по психологии посттравматического стресса. Ч. 1. Теория и методы. – М.: Изд-во «Когито-Центр», 2007. – 208 с.
8. Шнейдер Л.Б. Профессиональная идентичность: Монография. – М.: МОСУ, 2001 г. – 272 с.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ КАК ТЕХНОЛОГИЯ АДАПТАЦИИ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ПРОТЕЗОВ ПРИ АМПУТАЦИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

© *Никишина В.Б.¹, Петраш Е.А.¹, Лукьянов В.В.²*

¹ Курский государственный медицинский университет, Курск;

² Курский государственный университет, Курск

E-mail: petrash@mail.ru

В статье представлено исследование адаптации к использованию протезов пациентов с ампутацией нижних конечностей в параметрах общей чувствительности, болевой чувствительности, а также физиологических проявлений (показателей артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания). В результате исследования установлено, что применение технологии БОС-тренинга позволяет снизить как общую, так и отдельно болевую чувствительность у пациентов с ампутацией нижних конечностей (с ампутацией ведущей ноги, неведущей ноги, обеих нижних конечностей), повышая порог болевой чувствительности. Применение биологической обратной связи как технологии адаптации к использованию протезов при ампутации нижних конечностей позволяет повысить эффективность социального функционирования данной категории пациентов.

Ключевые слова: ампутация нижних конечностей, биологическая обратная связь, БОС-тренинг, общая чувствительность, болевая чувствительность, физиологические проявления.

BIOLOGICAL FEEDBACK AS A TECHNOLOGY OF ADAPTATION TO USING PROSTHESIS AFTER AMPUTATION OF LOWER LIMBS

Nikishina V.B.¹, Petrash E.A.¹, Lukyanov V.V.²

¹ Kursk State Medical University, Kursk; ² Kursk State University, Kursk

The article presents the study of adaptation to the use of prostheses in patients with amputation of lower limbs in parameters of general sensitivity, pain sensitivity, as well as physiological manifestations (indices of arterial pressure, heart rate, respiratory rate). As a result of the study, it was established that the use of BOS-training technology allows to reduce both general and painful sensitivity alone in patients with amputation of lower extremities (with amputation of the leading leg, the nonleading leg, both lower limbs), raising the threshold of pain sensitivity. The use of biofeedback as a technology of adaptation to using prostheses after amputation of lower extremities makes it possible to increase the effectiveness of the social functioning of this category of patients.

Keywords: amputation of lower extremities, biological feedback, BOS-training, general sensitivity, pain sensitivity, physiological manifestations.

В настоящее время численность пациентов, перенесших ампутацию нижних конечностей, составляет 10% от общего числа больных с заболеваниями костно-мышечной системы [8]. Наиболее частыми причинами ампутации являются последствия сосудистых заболеваний (атеросклеротическая гангрена) и эндокринных заболеваний (диабетическая стопа), что в общей сложности составляет более 95% от общего числа ампутаций. При инвариантности причин (ишемия сосудов нижних конечностей, вызванная атеросклерозом, некротические процессы, опухолевые заболевания, травмы, боевые ранения и их последствия) установлено, что после ампутации нижних конечностей в 30-35% случаев развивается болевой или фантомно-болевой синдром [2, 3, 6, 7, 12]. Во всех случаях типичной является проблема адаптации к использованию протезов, что особенно актуально при глубокой ампутации (на уровне бедра) [6, 7, 10].

Процент пациентов с ампутацией нижних конечностей трудоспособного возраста возраста-

ет [7]. В их случае использование протезов является основным способом социально-психологической адаптации. Традиционно методами адаптации пациентов с ампутацией нижних конечностей являются терапевтические, использование тренажеров, методы статокINETической коррекции. Субъективными причинами отказа от использования протезов являются жалобы на болевые ощущения в здоровой конечности, фантомные боли, а также боли в области сердца (и др. вегетативные проявления). Исследовательских ссылок на использование метода биологической обратной связи (БОС) для адаптации к протезам при ампутации нижних конечностей в системе Elibrary и Scopus не найдено (по запросу «метод биологической обратной связи в адаптации к использованию протезов»). Основной функционал метода связан с формированием у пациентов с ампутацией нижних конечностей навыков саморегуляции и ориентировочной основы действий на их основе. Саморегуляция нервно-мышечной активности позволяет контролировать мышечное

напряжение как моторное основание двигательной реакции, с одной стороны, с другой стороны, кинестетическую основу организации движений.

Целью исследования является изучение динамики нейрофизиологических показателей у пациентов с ампутацией нижних конечностей при адаптации к протезам с использованием технологии биологической обратной связи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование осуществлялось на базе ФГУП «Курское протезно-ортопедическое предприятие» в стационаре сложного протезирования. В исследовании приняли участие 38 человек (20 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 42 до 68 лет (средний возраст – $54,63 \pm 4,45$). Критерием включения пациентов в программу исследования являлась глубина ампутации: у всех пациентов нижняя конечность ампутирована на уровне голени. Формирование исследовательских групп для реализации программы исследования осуществлялось по двум основаниям: первым основанием являлся профиль латеральной организации (все пациенты являлись праворукими с левополушарным профилем латеральной организации); вторым основанием послужило количество ампутированных конечностей. В первую экспериментальную группу (Э_1) вошли 16 пациентов с ампутацией неведущей ноги (ампутация правой ноги на уровне голени); вторую экспериментальную группу (Э_2) составили 13 пациентов с ампутацией ведущей ноги (ампутация левой ноги на уровне голени). В контрольную группу (К) включались пациенты с ампутацией обеих ног на уровне голени (9 пациентов). У всех пациентов отсутствовали в анамнезе нарушения мозгового кровообращения и заболевания головного мозга. Исследование осуществлялось на условиях информированного согласия.

В соответствии с задачами исследования методы были дифференцированы по двум группам: психодиагностические методы и методы психологического воздействия. В группу диагностических методов вошли: методы исследования чувствительности (набор функциональных нейропсихологических проб); методы исследования субъективной оценки болевых ощущений; методы оценки физиологических реакций (частота сердечных сокращений, артериальное давление, частота дыхания).

Исследование чувствительности осуществлялось с применением комплекса нейропсихологических проб: проба на исследование локализации прикосновений, проба Тойбера, проба на перенос прикосновения с одной руки на другую, оценка

дискриминационной чувствительности (тест Вебера) [1].

Объективная оценка нижнего абсолютного порога болевой чувствительности осуществлялась с помощью прессальгометрии. На плечо пациента надевалась манжетка, на внутренней поверхности которой был укреплен игольчатый аппликатор, и при нагнетании в нее воздуха у пациента возникало болевое ощущение. Порог болевой чувствительности оценивался по давлению в манжетке (в мм рт.ст.) в момент восприятия боли. Исследование субъективной оценки болевых ощущений осуществлялась с помощью методики А.Ш. Тхостова «Выбор дескрипторов интероцептивных ощущений» [9], а также визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) для субъективной оценки интенсивности боли [11].

Для оценки физиологических показателей использовались: сфигмоманометрия (измерение артериального давления), исследование пульса на лучевой артерии (измерение частоты сердечных сокращений), пневмография (измерение частоты дыхания).

В качестве метода психологического воздействия был использован аппарат биологической обратной связи (БОС) «Реакор». Аппарат БОС представляет собой систему, состоящую из блока пациента, персонального компьютера (ПК) и пакета программ БОС-тренинга. Процедура применения аппарата предполагает одновременную регистрацию до 4-х физиологических сигналов в произвольном сочетании из набора: кожно-гальванические реакции (КГР); электроэнцефалография (ЭЭГ); реоэнцефалография (РЕГ); электрокардиография (ЭКГ); электромиография (ЭМГ); огибающая ЭМГ; фотоплетизмограмма (ФПГ); верхнее и нижнее дыхание; температура. Типовые места размещения датчиков определяются при выборе необходимой процедуры, сохраняются в описании процедуры и доступны при проведении анализа.

Количественная и качественная обработка полученных данных осуществлялась с помощью статистических методов (показатели средних тенденций, непараметрический U-критерий оценки значимости различий Манна-Уитни, непараметрический критерий χ^2 Фридмана).

Организация исследования включала в себя несколько последовательных этапов. На предварительном этапе с целью формирования исследовательских групп по критерию ампутации ведущей – неведущей ноги осуществлялась оценка профиля латеральной организации головного мозга с использованием функциональных нейропсихологических проб на определение моторной асимметрии (ведущей принималась рука, которой

пациент выполнял обозначенные инструкцией действия).

Задачей первого этапа основного исследования являлась оценка исходного уровня показателей общей и болевой чувствительности, а также физиологических показателей на этапе адаптации к протезу до начала занятий с использованием аппарата БОС (до психологического воздействия) у трех групп пациентов методом попарного сравнения.

На втором этапе – экспериментальном – осуществлялась оценка динамики (изменения) показателей общей и болевой чувствительности, а также физиологических реакций при использовании аппарата БОС по каждой группе испытуемых до и после завершения курса занятий. На этапе адаптации к протезам пациентов с ампутацией нижних конечностей применялись следующие процедуры: 1) вводная ОЭМГ (уменьшение общего и психоэмоционального напряжения, тревоги путем снижения избыточной мышечной активности; коррекция двигательных нарушений центрального и периферического характера различного генеза); 2) релаксация по ОЭМГ; 3) поддержание баланса 2-х мышц (для бучения навыкам поддержания баланса 2-х симметричных мышц на фоне их релаксации; 4) синкнезия (снижение тонуса мышц, неадекватно вовлеченных в двигательный акт); 5) болевой синдром (процедура предназначена для снижения выраженности болевого синдрома за счет уменьшения избыточного и устойчивого гипертонуса одноименных мышечных групп); 6) реципрокность (регуляция напряжения мышц-агонистов и оптимизация тонуса мышц антагонистов, вовлеченных в двигательный акт).

Завершающим этапом исследования решалась задача оценки значимости различий показателей общей и болевой чувствительности, а также физиологических реакций после завершения курса занятий с использованием аппарата БОС у трех групп пациентов между собой методом попарного сравнения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования в результате объективного исследования порога болевой чувствительности с использованием метода

прессальгометрии было установлено, что значения нижнего абсолютного порога болевой чувствительности у пациентов с ампутацией нижних конечностей при попарном сравнении значимо не отличаются и соответствуют: при ампутации ведущей ноги $x \pm \sigma = 244,59 \pm 54,29$, при ампутации неведущей ноги $x \pm \sigma = 241,16 \pm 48,28$, при ампутации обеих ног $x \pm \sigma = 246,61 \pm 54,12$.

При исследовании субъективной оценки интенсивности болевых ощущений у пациентов с ампутацией нижних конечностей с использованием опросника Визуальной аналоговой шкалы установлено, что у всех испытуемых преобладающей является оценка, соответствующая в количественном выражении 6-8 баллам, качественно описываемая как сильная (таблица 1).

При исследовании дескрипторов интрацептивных ощущений методикой «Выбор дескрипторов интрацептивных ощущений» у пациентов с ампутацией обеих нижних конечностей выявлено значимое увеличение общего количества дескрипторов с преобладанием болезненных, часто встречающихся ощущений (рисунок 1).

Анализ лингвосемантического означивания болевых ощущений у пациентов с ампутацией нижних конечностей осуществлялся посредством оценки дескрипторов интрацептивных ощущений. По критерию «сенсорного ощущения боли» у пациентов с ампутацией неведущей ноги преобладают зудящие, дергающие, глубинные, жгучие, режущие и кинжальные ощущения боли; у пациентов с ампутацией ведущей ноги преобладает пронзающая, ноющая, стреляющая, монотонная, поверхностная боль; у пациентов с ампутацией обеих нижних конечностей преобладают скребущие, зудящие, стреляющие, глубинные, кусающие ощущения боли. Профиль лингвосемантического означивания по критерию эмоционального отношения к боли характеризуется: у пациентов с ампутацией неведущей ноги преобладанием беспокоящей, мучающей и надоедливой боли; у пациентов с ампутацией ведущей ноги мешающей, беспокоящей, выматывающей, мучающей, надоедливой, угнетающей, изводящей, жуткой, пугающей, тяжелой, истязающей боли; у пациентов с ампутацией обеих нижних конечностей преобладанием мешающей, мучающей, надоедливой, терзающей, тягостной, жуткой, опостылевшей, истязающей боли (рисунок 2).

Таблица 1

Показатели долевого распределения пациентов с ампутацией нижних конечностей по показателям субъективной оценки интенсивности болевых ощущений

Качественно-количественная оценка	Э ₁		Э ₂		К	
	%	$x \pm \sigma$	%	$x \pm \sigma$	%	$x \pm \sigma$
Сильная боль (6-8 баллов)	82	6,57±0,39	84	6,29±0,83	74	6,94±1,37
Очень сильная, нестерпимая боль (9-10 баллов)	18	8,84±1,05	16	8,51±1,26	26	8,94±1,12

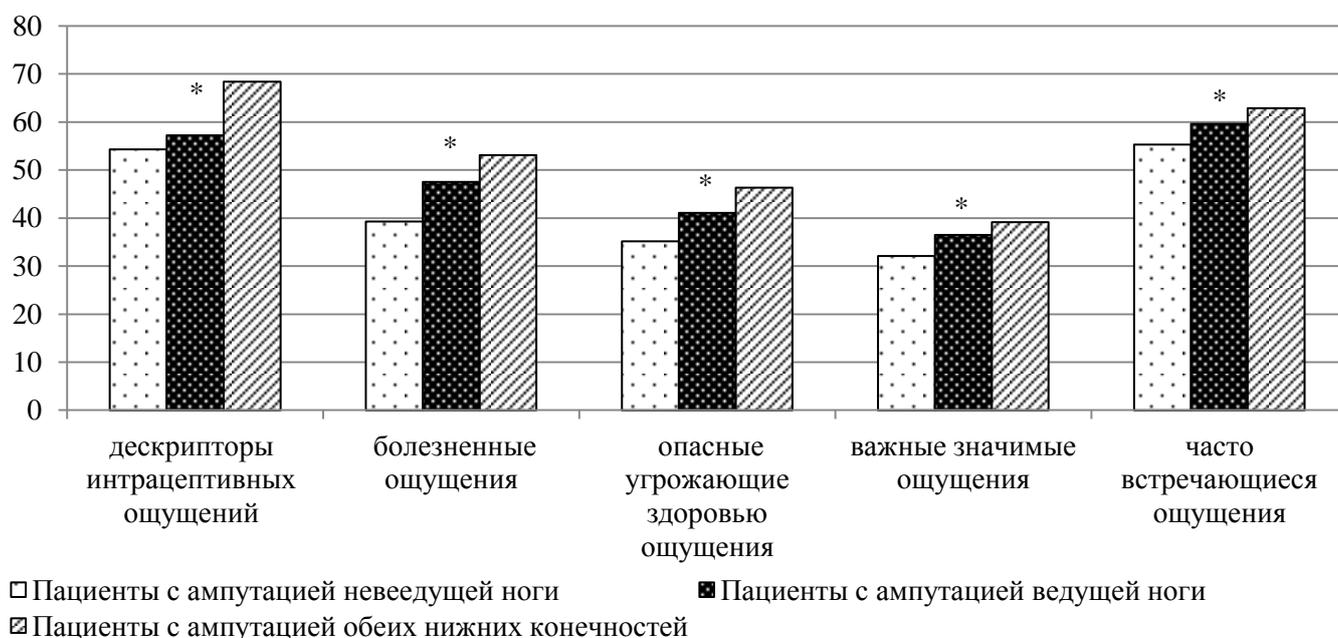


Рис 1. Гистограмма частот значений дескрипторов интрацептивных ощущений у пациентов с ампутацией нижних конечностей.

При исследовании экстероцептивной чувствительности у пациентов с ампутацией нижних конечностей получены результаты, указывающие на значимое повышение чувствительности у пациентов с ампутацией ведущей ноги в сравнении с пациентами, у которых ампутирована неведущая нога ($p=0,037$), а также у пациентов с ампутацией ведущей ноги в сравнении с пациентами с ампутацией обеих нижних конечностей ($p=0,021$). При исследовании локализации прикосновений установлено, что у пациентов с ампутацией неведущей ноги точность локализации прикосновений определяется в границах до 10 мм в 62,5% случаев; у пациентов с ампутацией ведущей ноги определяется в тех же границах у 76,9% пациентов; у 77,78% пациентов с ампутацией обеих нижних конечностей точность локализации прикосновений также определяется в границах до 10 мм при допустимой норме до 15 мм.

При выполнении пробы Тойбера феномен игнорирования в тактильной сфере у пациентов с ампутацией нижних конечностей не выявлен, о чем свидетельствуют полученные результаты: пациенты с ампутацией неведущей ноги не фиксируют второе прикосновение (при одновременном прикосновении к обеим ногам) в 6,25% случаев; пациенты с ампутацией ведущей ноги не фиксируют второе прикосновение в 7,69% случаев; пациенты с ампутацией обеих нижних конечностей не фиксируют второе прикосновение в 11,11% случаев.

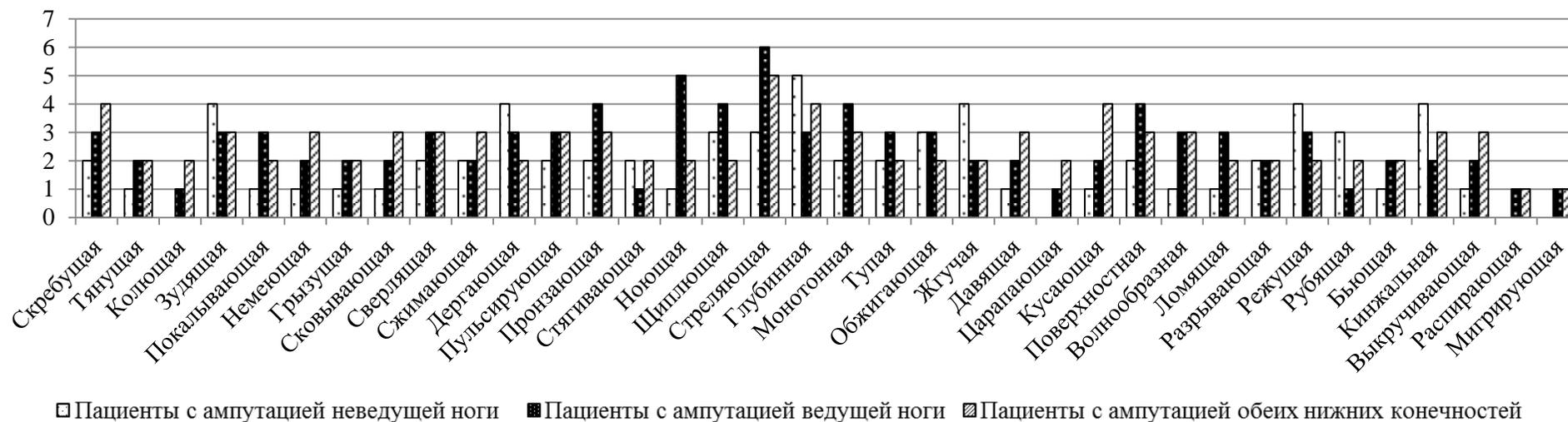
При исследовании переноса прикосновения с одной ноги на другую установлено, что большинство пациентов с ампутацией нижних конечностей указывают перенесенное

прикосновение с точностью до 5 мм: при ампутации неведущей ноги – в 81,25% случаев; при ампутации ведущей ноги – 84,6%; при ампутации обеих нижних конечностей – 88,89%. При этом показатели диапазона нормы точности переноса прикосновений составляют до 10 мм.

Оценка дискриминационной чувствительности, определяемая как минимальное расстояние, при одновременном прикосновении к участку кожи, при котором пациент воспринимает данное прикосновение как две различные точки, осуществлялась с использованием циркуля Вебера. В норме при прикосновении одновременно двумя браншами циркуля на поверхности голени человек воспринимает отдельно два прикосновения, если расстояние между браншами $40,5 \pm 2,5$ мм. При оценке дискриминационной чувствительности пациенты воспринимают два прикосновения отдельно при расстоянии между браншами циркуля до 15 мм при ампутации неведущей ноги в 56,25% случаев; при ампутации ведущей ноги в 76,90% случаев; при ампутации обеих нижних конечностей в 77,78% случаев.

Обобщая результаты исследования чувствительности у пациентов с ампутацией нижних конечностей, установлено: проявление повышенной экстероцептивной чувствительности как при точности локализации прикосновений, так и при переносе прикосновения с одной ноги на другую, а также высокий уровень дискриминационной чувствительности следует рассматривать в качестве фактора, затрудняющего процесс адаптации к использованию протезов.

А. Сенсорное ощущение боли



В. Эмоциональное отношение к боли

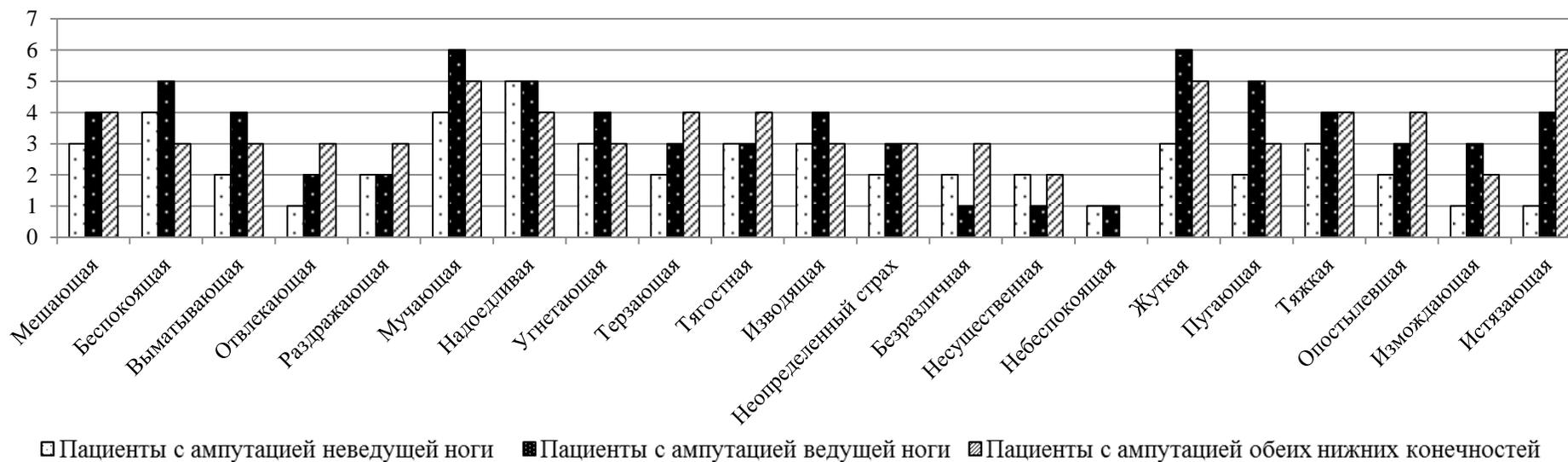


Рис. 2. Профили частот лингвосемантического означивания сенсорного ощущения боли и эмоционального отношения к боли у пациентов с ампутацией нижних конечностей.

В результате исследования показателей физиологических реакций у пациентов с ампутацией ведущей ноги, пациентов с ампутацией неведущей ноги, а также пациентов с ампутацией обеих ног, выявлено незначительное повышение показателей артериального давления, частоты сердечных сокращений и частоты дыхания относительно нормативных значений на 10-20 единиц. Статистически значимых различий при попарном сравнении групп испытуемых не выявлено.

В результате исследования показателей общей и болевой чувствительности у пациентов с ампутацией нижних конечностей выявлены следующие особенности: во-первых, выявлено снижение порога болевой чувствительности при повышении интенсивности как объективного показателя порога болевой чувствительности, так и субъективной оценки интенсивности болевых ощущений. Во-вторых, у пациентов с ампутацией нижних конечностей выявлено повышение общей чувствительности (в показателях локализации, пространственного переноса и дискриминационной чувствительности). В-третьих, установлено, что общее количество выбираемых дескрипторов интрацептивных ощущений как на уровне сенсорного ощущения боли, так и эмоционального отношения к боли максимально выражено при ампутации обеих нижних конечностей; пациенты с ампутацией нижних конечностей характеризуются точной дифференциацией дескрипторов болевых ощущений и эмоционального отношения. Установлено, что чем выше интенсивность болевых ощущений, тем ниже дифференциация сенсорного ощущения боли, тем выше значимость и дифференцированность эмоционального отношения к боли. Установлено нарастание выявленных нарушений у пациентов с ампутацией ведущей ноги в сравнении с пациентами с ампутацией неведущей ноги, а также у пациентов с ампутацией ведущей ноги в сравнении с пациентами с ампутацией обеих нижних конечностей.

На экспериментальном этапе исследования осуществлялось экспериментальное воздействие: по истечении не менее 12 месяцев после ампутации на этапе реабилитации адаптация к протезу осуществлялась с использованием пакета программ БОС-тренинга. Процедуры БОС-тренинга реализуются на основе принципа «физиологического зеркала», что позволяет пациенту в буквальном смысле видеть и слышать изменения своего состояния, проявляющиеся в изменениях различных физиологических процессов.

С целью адаптации к использованию протезов БОС-тренинг включал в себя следующие процедуры: вводная ОЭМГ; релаксация по ОЭМГ; поддержание баланса 2-х мышц; синкенезия; снижение болевого синдрома; реципрокность. Для каж-

дого пациента формировалась индивидуальная программа. Каждая индивидуальная программа включала в себя 12 занятий (периодичность проведения – через день) продолжительностью 30-40 мин каждое. Организация каждого занятия включала в себя две процедуры БОС-тренинга, последовательность и количество которых определялись индивидуально.

После завершения программы БОС-тренинга осуществлялась повторная диагностика показателей общей и болевой чувствительности, а также физиологических проявлений по группам испытуемых.

Полученные результаты указывают на значимое снижение интенсивности болевых ощущений при повышении нижнего абсолютного порога болевой чувствительности, снижении проявлений гиперчувствительности, а также изменении физиологических проявлений после завершения программы БОС-тренинга в процессе адаптации к протезам у всех трех групп испытуемых (таблица 2).

Применение технологии БОС-тренинга при адаптации пациентов с ампутацией нижних конечностей к использованию протезов позволяет снизить общую чувствительность на уровне бедра как на сохранной, так и на ампутированной конечности вне зависимости и, как следствие, снизить интенсивность болевой чувствительности и количество дескрипторов интрацептивных ощущений вне зависимости от того, ампутирована одна (ведущая или неведущая) или обе нижние конечности. Снижение чувствительности позволяет снизить физические ощущения дискомфорта при использовании протеза, тем самым облегчая процесс (приспособления) привыкания к нему. Снижение физиологических проявлений (снижение показателей артериального давления, частоты сердечных сокращений и частоты дыхания) свидетельствует об успешной адаптированности пациентов с ампутацией нижних конечностей к протезам.

На третьем этапе исследования для того, чтобы определить, у какой группы пациентов с ампутацией нижних конечностей применение БОС-тренинга при адаптации к использованию протезов является наиболее эффективным, решалась задача оценки значимости различий показателей общей и болевой чувствительности, а также физиологических реакций после завершения курса занятий с использованием аппарата БОС у трех групп пациентов между собой методом попарного сравнения.

Таблица 2

Показатели значимости различий показателей общей и болевой чувствительности, а также физиологических проявлений по группам испытуемых до и после экспериментального воздействия (критерий χ^2 Фридмана, $p < 0,05$)

	Параметры	Группы испытуемых		
		Э ₁	Э ₂	К
Показатели болевой чувствительности	Нижний абсолютный порог болевых ощущений	0,013*	0,041*	0,037*
	Субъективная оценка интенсивности болевых ощущений	0,021*	0,008*	0,040*
	Дескрипторы интрацептивных ощущений	0,024*	0,015*	0,025*
	Болезненные ощущения	0,016*	0,027*	0,014*
	Опасные угрожающие здоровью ощущения	0,037*	0,014*	0,003*
	Важные значимые ощущения	0,030*	0,014*	0,036*
	Часто встречающиеся ощущения	0,012*	0,029*	0,012*
Показатели общей чувствительности	Локализация прикосновений	0,034*	0,040*	0,014*
	Перенос прикосновений	0,031*	0,026*	0,009*
	Одновременное прикосновение	0,027*	0,015*	0,012*
	Дискриминационная чувствительность	0,016*	0,029*	0,031*
Физиологические реакции	Артериальное давление	0,029*	0,037*	0,035*
	Частота сердечных сокращений	0,015*	0,020*	0,012*
	Частота дыхания	0,014*	0,011*	0,044*

Примечание: * – статистически значимые различия.

Таблица 3

Показатели долевого распределения пациентов с ампутацией нижних конечностей по показателям субъективной оценки интенсивности болевых ощущений после БОС-тренинга

Качественно-количественная оценка	Э ₁		Э ₂		К	
	%	$x \pm \sigma$	%	$x \pm \sigma$	%	$x \pm \sigma$
Сильная боль (6-8 баллов)	87	5,67±1,30	94	5,98±1,03	85	5,79±1,12
Очень сильная, нестерпимая боль (9-10 баллов)	13	7,92±1,16	6	7,36±2,04	15	7,15±1,86

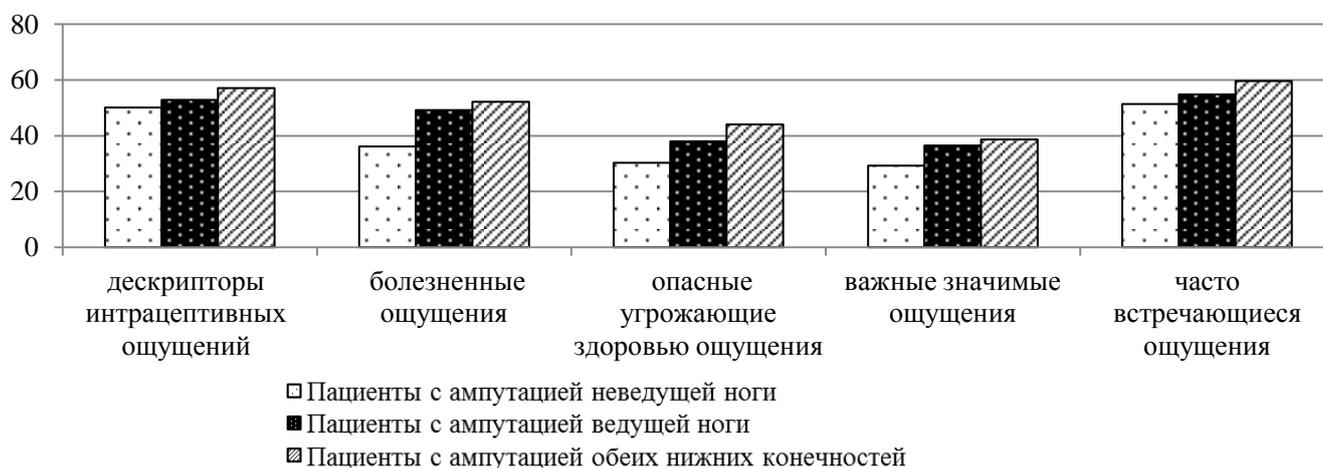


Рис 3. Гистограмма частот значений дескрипторов интрацептивных ощущений у пациентов с ампутацией нижних конечностей после БОС-тренинга.

Осуществляя объективную оценку порога болевой чувствительности, установлено, что у пациентов с ампутацией неведущей ноги значения нижнего абсолютного порога болевой чувствительности значимо ниже по сравнению с пациентами с ампутацией обеих нижних конечностей

($p=0,029$) и значимо выше в сравнении с пациентами с ампутацией ведущей ноги ($p=0,024$).

При исследовании субъективной оценки интенсивности болевых ощущений у пациентов с ампутацией нижних конечностей выявлено изменение только количественной оценки без изменения качественной. У всех испытуемых преобла-

дающей является сильная боль, соответствующая в количественном выражении 5-7 баллам (таблица 3).

Максимальное снижение показателей субъективной оценки интенсивности болевых ощущений выявлено у пациентов с ампутацией неведущей ноги как в сравнении с пациентами с ампутацией ведущей ноги ($p=0,012$), так и в сравнении с пациентами с ампутацией обеих ног ($p=0,037$).

При исследовании дескрипторов интрацептивных ощущений у пациентов с ампутацией нижних конечностей по трем группам выявлено значимое снижение количества всех видов дескрипторов (рисунок 3).

Общее количество дескрипторов интрацептивных ощущений значимо выше у пациентов с ампутацией обеих нижних конечностей как в сравнении с пациентами с ампутацией ведущей ноги ($p=0,029$), так и в сравнении с пациентами с ампутацией неведущей ноги ($p=0,024$). При этом количество дескрипторов интрацептивных ощущений у пациентов при ампутации ведущей и неведущей ноги значимо не отличается ($p=0,069$).

При анализе лингвосемантического означивания болевых ощущений у пациентов с ампутацией нижних конечностей выявлено значимое увеличение частот лингвосемантических единиц сенсорного ощущения боли и снижение частот эмоционального отношения к боли у пациентов с ампутацией неведущей ноги как в сравнении с пациентами с ампутацией ведущей ноги ($p_1=0,026$; $p_2=0,032$), так и в сравнении с пациентами с ампутацией обеих нижних конечностей ($p_1=0,012$; $p_2=0,027$). При этом по критерию сенсорного ощущения боли у пациентов с ампутацией неведущей ноги преобладают зудящие, дергающие и жгучие боли; у пациентов с ампутацией ведущей ноги преобладает ноющая, монотонная и поверхностная боль; у пациентов с ампутацией обеих нижних конечностей преобладают зудящие и глубинные ощущения боли. По критерию эмоционального отношения к боли профиль лингвосемантического означивания характеризуется: у пациентов с ампутацией неведущей ноги преобладанием беспокоящей и надоедливой боли; у пациентов с ампутацией ведущей ноги мешающей, угнетающей и истязающей боли; у пациентов с ампутацией обеих нижних конечностей преобладанием мучающей, терзающей, тягостной и истязающей боли.

При исследовании экстероцептивной чувствительности у пациентов с ампутацией нижних конечностей получены результаты, указывающие на значимое снижение чувствительности у пациентов с ампутацией неведущей ноги в сравнении с пациентами, у которых ампутирована ведущая

нога ($p=0,022$), а также у пациентов с ампутацией ведущей ноги в сравнении с пациентами с ампутацией обеих нижних конечностей ($p=0,009$). При исследовании локализации прикосновений установлено, что у пациентов с ампутацией неведущей ноги границы точности локализации прикосновений соответствуют 10-15 мм в 73,9% случаев; у пациентов с ампутацией ведущей ноги определяется в тех же границах у 69,4% пациентов; у 61,2% пациентов с ампутацией обеих нижних конечностей точность локализации прикосновений также определяется в границах 10-15 мм. При исследовании переноса прикосновений, дифференциации двух прикосновений одновременно и дискриминационной чувствительности статистически значимых различий при попарном сравнении трех групп испытуемых не выявлено.

В результате исследования показателей физиологических реакций у пациентов с ампутацией нижних конечностей выявлено значимое снижение по всем показателям у пациентов с ампутацией неведущей ноги в сравнении как с пациентами с ампутацией ведущей ноги, так и в сравнении с пациентами с ампутацией обеих нижних конечностей (рисунок 4).

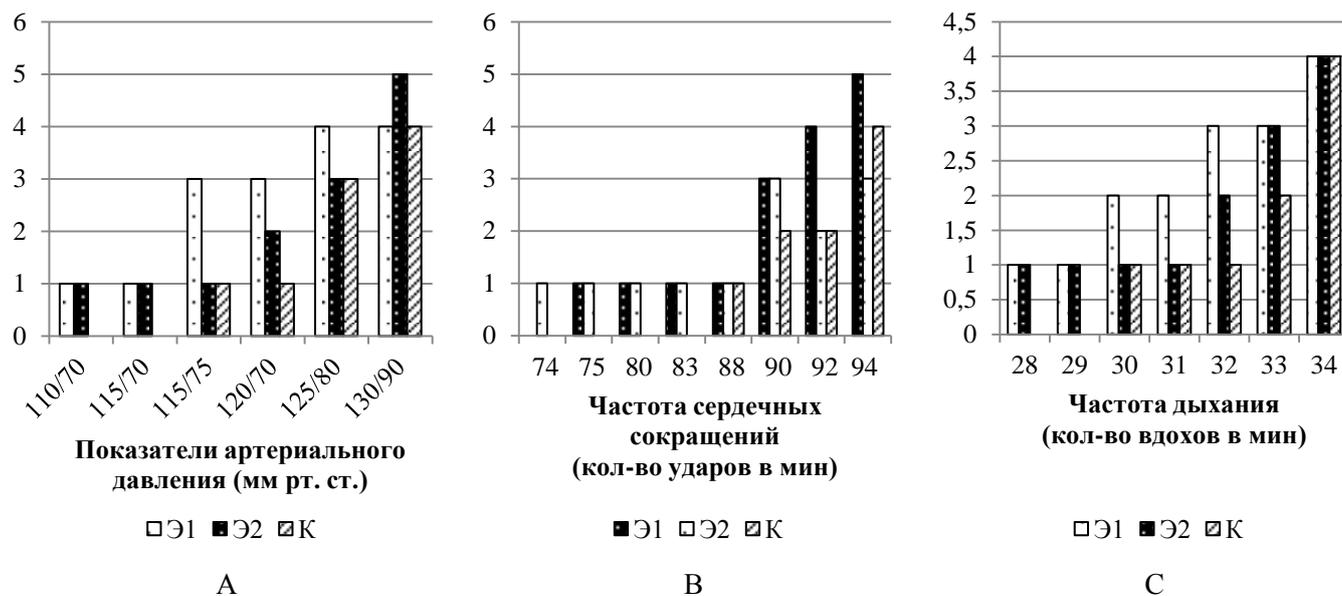
Полученные результаты указывают на то, что применение БОС-тренинга позволяет снизить как общую, так и отдельно болевую чувствительность у пациентов с ампутацией нижних конечностей (с ампутацией ведущей ноги, неведущей ноги, обеих нижних конечностей), повысив порог болевой чувствительности. Снижение субъективной оценки болевых ощущений на уровне лингвосемантического означивания проявляется в повышении дифференцированности дескрипторов сенсорного ощущения боли при снижении дифференцированности эмоциональной оценки болевых ощущений по всем группам пациентов с ампутацией нижних конечностей.

Применение биологической обратной связи как технологии адаптации к использованию протезов при ампутации нижних конечностей позволяет повысить эффективность социального функционирования данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вассерман Л.И., Дорофеева С.А., Меерсон Я.А.* Методы нейропсихологической диагностики. – М.: Изд-во Стройлеспечать, 1997. – 360 с.
2. *Ершова И.Б., Иванов А.С., Шалимов С.А., Приходько Д.В., Устиченко Е.П., Молодых Д.А., Уткин Д.О.* Фантомно-болевой синдром – реальная проблема, стоящая перед человеком с ампутированной конечностью // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 3, Ч. 2 (59). – С. 97-99.

Показатели физиологических реакций до проведения БОС-тренинга



Показатели физиологических реакций после проведения БОС-тренинга

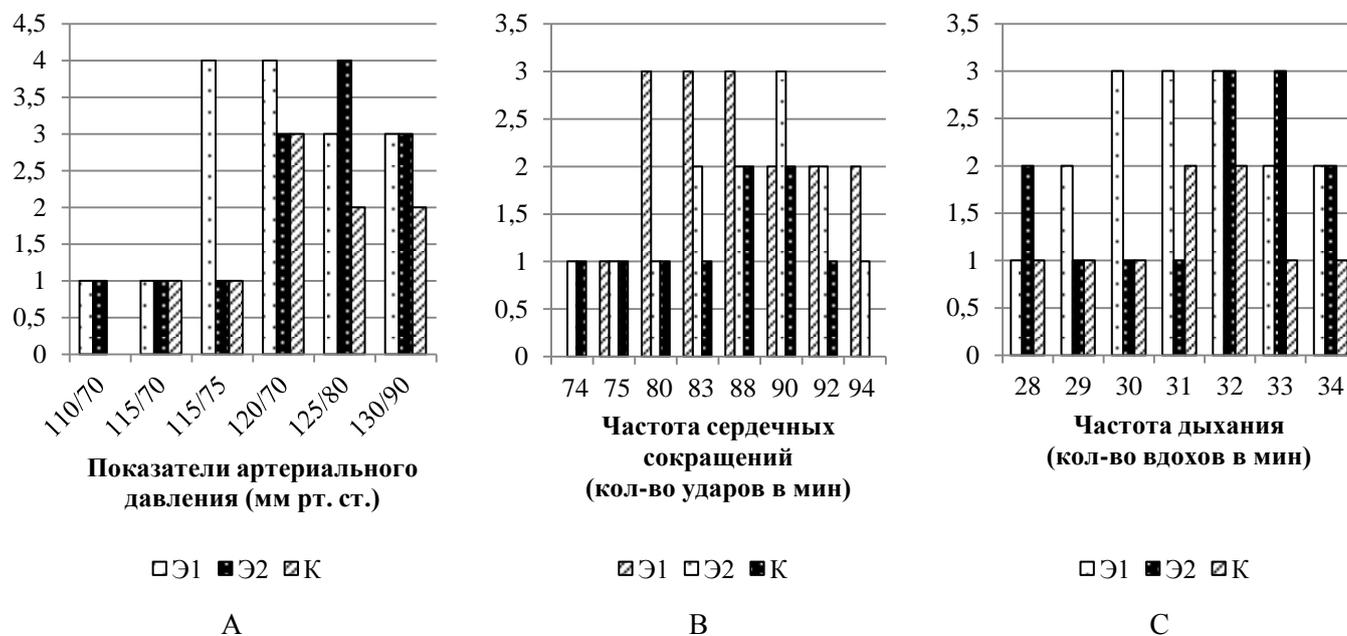


Рис. 4. Гистограммы частот показателей физиологических реакций у пациентов с ампутацией нижних конечностей до и после БОС-тренинга.

- Ишинова В.А., Поворинский А.А., Митякова О.Н. Изменение порогов тактильной чувствительности при фантомной боли у пациентов, перенесших ампутацию нижних конечностей // Российский журнал боли. – 2014. – № 1 (42). – С. 77.
- Никишина В.Б., Бобынцев И.И., Петраш Е.А., Миняхина К.А. Дескрипторы интрацептивных ощущений при фантомно-болевым синдроме у людей с ампутацией нижних конечностей // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2015. – № 3. – С. 133-139.
- Никишина В.Б., Иванова Н.Л., Петраш Е.А., Ахметзянова А.И. Нарушение схемы тела при ампутации нижних конечностей // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2016. – № 4. – С. 124-131.
- Попова Г.В. Коррекция статокINETической устойчивости лиц, перенесших ампутацию нижних конечностей, на этапе протезирования // Вестник спортивной науки. – 2014. – № 6. – С. 42-45.
- Рукина Н.Н., Белова А.Н., Кузнецов А.Н., Борзиков В.В. Влияние темпа на биомеханические параметры ходьбы здоровых и пациентов с разным уровнем ампутации нижней конечности // Российский журнал биомеханики. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 58-69.
- Склярченко Р.Т., Дотдугев С.Х., Спиридонова В.С. Возможности реинтеграции в нормальную жизнь больных с ампутацией нижних конечностей при

- атеросклерозе // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2014. – Т. 17, № 4. – С. 47-48.
9. *Тхостов А.Ш., Елианский С.П.* Методическое пособие по применению теста «Выбор дескрипторов интрацептивных ощущений» для исследования особенностей вербализации внутреннего опыта. – М. : Изд-во МГУ, 2003. – 24 с.
 10. *Dahlöf B.* Cardiovascular disease risk factors: epidemiology and risk assessment // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 105, N 11, Suppl. 1. – P. 3A-9A. – doi: 10.1016/j.amjcard.2009.10.007.
 11. *Huskinson E.C.* Measurement of pain // *Lancet.* – 1974. – Vol. 304, Issue 7889. – P. 1127-1131.
 12. *Jivegard L.E.H.* The development of a VBHOM-based outcome model for lower limb amputation performed for critical ischemia // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2009 – Vol. 37, N 1. – P. 67. – doi: 10.1016/j.ejvs.2008.10.008.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЖУРНАЛА "КУРСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК "ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ"

Настоящие правила основаны на «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (www.icmje.org).

Все публикации в журнале являются бесплатными.

1. В журнале «Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье» печатаются ранее не опубликованные работы в области экспериментальной биологии и медицины, клинической медицины, общественного здоровья и фармации. Публикации могут быть представлены в виде оригинальных исследований, научно-методологических статей, обзоров литературы, дискуссионных статей, лекций, кратких сообщений, отчетов о конгрессах, съездах, симпозиумах и конференциях. Направляемые оригинальные работы должны давать полное представление о методах исследования, собранном материале и его статистической обработке (включая указание конкретных статистических критериев).

Не принимаются к печати статьи:

- выполненные с нарушением Правил и норм гуманного обращения с объектами исследования;
- напечатанные ранее в других изданиях или отправленные для публикации.

Ставя подпись под статьей, автор тем самым:

- передает права на издание и переводы своей работы редакции (включая возможность направления в научно-информационные базы и пр.);
- гарантирует оригинальность статьи и соблюдение международных и российских правовых норм при экспериментальных, доклинических и клинических исследованиях;
- несет полную ответственность за целостность данных и точность их анализа;
- дает согласие для передачи статьи третьим лицам на внешнее рецензирование и возможность публикации любой информации, полученной редакцией (в частности, адресов электронной почты);
- дает согласие на обработку представленных персональных данных;
- полностью принимает настоящие правила.

Организация, направляющая статью, наряду с авторами несет за нее ответственность.

Авторы, если это необходимо, должны обозначить возможные конфликты интересов, связанные с данной работой, а также потенциальные причины для их возникновения. Кроме того, в ряде случаев возможно указание лиц, кому, по мнению авторов, не стоит предлагать рецензировать рукопись с объяснением причин.

Также следует указывать все представления рукописи и предшествующие работы (если таковые были), которые могут быть расценены как дублирующая публикация той же или очень похожей работы.

2. В редакцию представляются:

- официальное направление от учреждения, в котором выполнена работа (с подписью и печатью руко-

водителя) – 1 экземпляр (кроме работ, выполненных только в КГМУ);

- при необходимости – экспертное заключение (с подписью и печатью) – 1 экземпляр;

- статья (+ таблицы, рисунки, диаграммы и пр.) – 2 экземпляра, с подписями всех авторов на одном из них и визой руководителя учреждения;

- рефераты на русском и английском языках – 2 экземпляра;

- сведения об авторах (фамилия, имя, отчество полностью, ученая степень и должность, контактные номера телефонов (мобильные и рабочие), адреса электронной почты, место работы, домашний адрес). Отдельно указывается автор, ответственный за переписку и автор (поручитель), ответственный за целостность работы как таковой (по умолчанию, это одно лицо, если не указано иное);

- согласие на обработку персональных данных по форме, представленной на сайте журнала;

- диск (CD-R, CD-RW, DVD-R, DVD-RW) или USB-флеш-накопитель, содержащие в отдельных файлах электронные версии: статьи, таблиц, рисунков, диаграмм, рефератов, сведений об авторах в формате *.doc или *.rtf.

Электронный и печатный варианты должны быть полностью идентичны по содержанию и оформлению. Для удобства рецензирования и редактирования страницы рукописи нумеруются, начиная с первой.

3. Материалы представляются в формате *.doc или *.rtf с использованием шрифта Times News Roman. Страница формата А4, расположение листа – книжное, размер шрифта – 14, межстрочный интервал – полуторный (не более 30 строк на странице), поля – 2 см, отступ в абзаце – 1,25 см, без переносов.

Не допускается использовать:

- разбивку на страницы;
- пронумерованные списки;
- альбомное расположение страниц;
- макросы и стили;
- надписи в колонтитулах;
- более одного пробела подряд (вместо них необходимо использовать автоматическое выравнивание, табуляцию, абзацные отступы);

4. Рефераты как на русском, так и на английском языках обязательно должны иметь следующую структуру (от начала к окончанию):

- УДК (указывается только в реферате на русском);

- название статьи (НЕ ДОПУСКАЕТСЯ использование только ЗАГЛАВНЫХ букв);

- фамилия, а затем инициалы автора (ов);

- полное название учреждений и структурных подразделений, в которых выполнена работа, город, страна.

Не следует указывать универсальные префиксы, говорящие о форме собственности, организационно-

правовых и иных неспецифических особенностях данного заведения (например, ГБОУ, ВПО, ФГБУ и т.д.).

Вначале в именительном падеже указывается название подразделения, а затем в родительном падеже – учреждения (например, Кафедра патофизиологии Курского государственного медицинского университета, Курск).

При наличии нескольких – в верхнем регистре арабскими цифрами указывается принадлежность авторов соответствующим организациям/подразделениям:

- контактный e-mail автора, осуществляющего переписку (указывается только в реферате на русском);
- аннотация;
- ключевые слова или словосочетания через запятую (до 7).

Аннотации должны быть объемом от 600 до 1000 символов, в общих чертах соответствовать структуре статьи и представлять собой 1 абзац логически цельного текста (без выделения подзаголовков). Необходимо учитывать, что достаточно часто аннотация является единственным источником информации о статье в российских и международных научно-информационных базах и служит основой для цитирования работы. Важно использовать официально принятые английские варианты наименований учреждений, правильно транслитерировать фамилии и инициалы авторов.

5. Статьи должны иметь следующую структуру:

- название (ЗАГЛАВНЫМИ буквами с выравниванием по центру) – должно точно отражать содержание статьи;
- фамилия, инициалы автора (ов);
- название учреждения и структурного подразделения, в котором выполнена работа; после чего размещается пустая строка
- далее идет собственно текст работы. Статья должна содержать следующие разделы: введение с четкой формулировкой цели исследования, материалы и методы исследования, полученные результаты и их обсуждение с заключением или выводами, список литературы.

В статье желательно наличие только 3 заголовков: «МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ», «РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ», «ЛИТЕРАТУРА». Не стоит дополнительно вводить другие заголовки и подзаголовки (напр., «Введение», «Актуальность» и др.).

В разделе «Материалы и методы исследования» должна содержаться информация в таком объеме и с такой детализацией, чтобы обеспечить возможность повторяемости полученных результатов для любых сторонних исследователей.

По желанию авторов в текст статьи может быть включен раздел «БЛАГОДАРНОСТИ», для чего необходимо заручиться письменным согласием (в редакции не предоставляется) перечисляемых лиц.

Объем статей с результатами оригинальных исследований не должен превышать (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме) 15 страниц;

- обзоров, лекций и проблемных статей – до 20 страниц;

Рукописи большого размера, предоставленные без согласования с редакцией, не рассматриваются.

6. Микрофотографии и рисунки предоставляются черно-белыми в форматах jpg или tiff с разрешением не менее 300 dpi. На обороте только второго экземпляра рисунков карандашом указываются номер рисунка, фамилия автора и название статьи, словом обозначается верх рисунка. После каждого изображения должна быть общая подпись и объяснение всех кривых, букв, цифр и прочих сокращений. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать увеличение и метод окраски или импрегнации. Иллюстрации в черно-белом варианте должны быть ясными и разборчивыми, а обозначения на них – контрастными и четко идентифицируемыми.

Число рисунков к статьям не должно превышать 5. Данные рисунков не должны повторять материалы таблиц. По просьбе редакции к каждому графику прилагаются цифры для его построения.

Не допускается использовать:

- автофигуры для формирования элементов изображения;
- цветные варианты изображений.

7. Таблицы (не более 5) должны содержать обобщенные и статистически обработанные материалы исследования, иметь номер и заголовок. В таблицах все графы должны иметь заголовки, цифры и единицы измерения соответствовать тексту, сокращения слов не допускаются. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует.

8. В статье сокращение слов допускается только с первоначальным указанием полного названия или в соответствии с перечнем, принятым Комитетом стандартов. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц СИ. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. Химические и математические формулы должны быть тщательно выверены. Греческие буквы подчеркиваются красным цветом, латинские – синим.

9. Список литературы приводится в виде полного библиографического описания работ в алфавитном порядке (сначала русского, а затем латинского алфавита).

При оформлении ссылок курсивом указываются ВСЕ АВТОРЫ используемой работы! Обязательным является указание DOI при его наличии у статьи.

Примеры оформления списка литературы

Для журнальных статей:

Калюжин О.В., Гитлин И.Г., Калина Н.Г., Мулик Е.Л., Народицкий Б.С., Логунов Д.Ю., Тахватулин А.И. Влияние композиции клеточных стенок *Bifidobacterium bifidum* и *Saccharomyces cerevisiae* на выживаемость мышей в условиях экспериментального сепсиса // Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2012. – № 3. – С. 10-14.

Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Швалев В.Н., Космачевская О.В., Крушинский А.Л., Кузнецов В.С., Свинов М.М., Косицын Н.С. Возможная роль диоксида азота, образующегося в местах бифуркации сосудов, в процессах их повреждения при геморрагических инсультах и образовании атеросклеротических бляшек // Успехи физиол. наук. – 2012. – Т. 43, № 4. – С. 73-93.

Для книг:

Березов Т.Т., Коровин Б.Ф. Биологическая химия : учебник. – 3-е изд., стереотип. – М. : Медицина, 2012. – 704 с.

Акуленко Л.В., Угаров И.В. Медицинская генетика / под ред. О.О. Янушевич, С.Д. Арутюнова – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 208 с.

Патофизиология: учебник: в 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 1. – 848 с.: ил.

Главы в книге:

Еникеев Д.А. Патофизиология экстремальных состояний // Патологическая физиология / под ред. А.И. Воложина, Г.В. Порядина – М. : МЕДпресс, 1998. – Т. 1. – С. 447-473.

Электронные источники:

Катетеризация сердца через артерию предплечья [Электронный ресурс] // Российское агентство медико-социальной информации АМИ. – Режим доступа: <http://ria-ami.ru/news/86706>, свободный (07.04.2013).

Швейцарцы предложили диагностировать болезни по дыханию [Электронный ресурс] // Медпортал.ру. – Режим доступа: <http://medportal.ru/mednovosti/news/2013/04/05/breathprints/>, свободный (02.04.2013).

Патенты:

Способ изготовления гибких трубок : заявка 54-161681 Япония, МКИ В 29 D 23/18 / Йосиаки Инаба. – № 53-69874 ; заявлено 12.06.78 ; опубл. 21.12.79, Бюл. № 34. – 4 с.

Multi-layer polyolefin shrink film : пат. 4194039 США, МКИ В 32 В 7/2, В 32 В 27/08 / W.B. Muelier. – № 896963 ; заявлено 17.04.78 ; опубл. 18.03.80, Бюл. № 9. – 3 с.

Число ссылок не должно превышать 30, для обзорных статей – 100. В тексте в квадратных скобках дается ссылка на порядковый номер работы в списке литературы. НЕ ДОПУСКАЮТСЯ ссылки на материалы конференций, диссертации, авторефераты диссертаций, неопубликованные работы.

Ответственность за правильность и точность библиографических данных возлагается на автора.

10. Присланные материалы обязательно проходят процедуру внешнего рецензирования, являющегося

конфиденциальным. При несогласии с мнением рецензента, авторы вправе изложить мотивированный ответ на рецензию.

Все поступающие рукописи в обязательном порядке проходят экспертизу на соблюдение этических норм при выполнении научных исследований и корректность заимствований.

Если в процессе подготовки к печати у редакторов возникают вопросы, в статье обнаруживаются смысловые или технические дефекты, она может быть возвращена автору для исправления. Редакция также оставляет за собой право корректировать и сокращать принятые материалы, если это необходимо. Кроме того, если это потребует, автор обязуется предоставить первичные данные. В случае возврата статьи на переработку ее предварительное рецензирование не означает, что статья принята к печати. После получения нового текста вместе с первоначальным экземпляром и ответом на все замечания рецензента работа вновь рассматривается редколлекцией. После внесения исправлений автор направляет в редакцию полный вариант статьи, включая рисунки, таблицы, диаграммы и пр., а не только части, в которых были внесены изменения. Датой поступления статьи считается день получения редакцией окончательного текста.

Возможность любых несоответствий с правилами для авторов должна согласовываться с редакцией.

При отсутствии реакции на замечания редакции со стороны авторов более 6 месяцев статья автоматически считается снятой с рассмотрения. Статьи, не соответствующие обозначенным выше правилам, могут быть отклонены редакцией без разъяснения причин.

Редакция обеспечивает сохранность представленных персональных данных.

Примерный срок от момента подачи статьи до ее опубликования может составлять до 8 месяцев. Периодичность издания журнала – 4 раза в год.

Адрес редакции: 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3, редакция журнала "Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье".

Тел. (4712) 58-81-48. Факс (4712) 58-81-37.

E-mail: kursk-vestnik@mail.ru

Контактная информация: кафедра патофизиологии, к. 336, профессор Игорь Иванович Бобынцев, Андрей Евгеньевич Белых.

Издательство Курского государственного медицинского университета
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

Лицензия ЛР № 020862 от 30.04.99 г.

Формат 60x84¹/₈. Усл. печ. л. 17,0.

Тираж 1000 экз.

Подписано в печать 20.06.2017.

Отпечатано в типографии КГМУ.

305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

Заказ № 190(Г).