

КУРСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК "ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ"

Ежеквартальный рецензируемый журнал

Основан в 1998 году

№ 4

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.И. Бежин,	д.м.н., профессор
А.А. Должиков,	д.м.н., профессор
И.Л. Дроздова,	д.ф.н., доцент
А.В. Иванов,	д.м.н., профессор
В.П. Иванов,	д.м.н., профессор
П.В. Калущий,	д.м.н., профессор
Т.Л. Киселева,	д.ф.н., профессор
В.Б. Ласков,	д.м.н., профессор
В.П. Михин,	д.м.н., профессор
А.И. Овод,	д.ф.н., профессор
С.В. Поветкин,	д.м.н., профессор
А.В. Полоников,	д.м.н., профессор
Б.С. Суковатых,	д.м.н., профессор
И.Г. Хмелевская,	д.м.н., профессор
О.Л. Чугунова,	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.В. Караулов,	академик РАН (Москва)
В.Г. Кукес,	академик РАН (Москва)
А.Ю. Миронов,	профессор (Москва)
М.З. Нариманян,	профессор (Ереван)
Г.З. Пискунов,	член-корр. РАН (Москва)
Г.В. Порядин,	член-корр. 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».

ISSN 1998-5746



9 771998 574460 >

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

№ 4

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.I. Bezhin,	PhD, MD, Full Professor
A.A. Dolzhikov,	PhD, MD, Full Professor
I.L. Drozdova,	PhD, Doctor of Pharmacy, Associate Professor
A.V. Ivanov,	PhD, MD, Full Professor
V.P. Ivanov,	PhD, MD, Full Professor
P.V. Kalutsky,	PhD, MD, Full Professor
T.L. Kiseleva,	PhD, Doctor of Pharmacy, Full Professor
V.B. Laskov,	PhD, MD, Full Professor
V.P. Mikhin,	PhD, MD, Full Professor
A.I. Ovod,	PhD, Doctor of Pharmacy, Full Professor
S.V. Povetkin,	PhD, MD, Full Professor
A.V. Polonikov,	PhD, MD, Full Professor
B.S. Sukovatykh,	PhD, MD, Full Professor
I.G. Khmlevskaya,	PhD, MD, Full Professor
O.L. Chugunova,	PhD, MD, Full Professor

STYLE COMMITTEE:

I.V. Gayvoronsky,	Professor (St. Petersburg)
V.K. Gostishchev,	Academician of the Russian Acad- emy of Sciences (Moscow)
K.G. Gurevich,	Professor of the Russian Academy of Sciences (Moscow)
I.I. Dolgushin,	Academician of the Russian Acad- emy of Sciences (Chelyabinsk)
A.V. Karaulov,	Academician of the Russian Acad- emy of Sciences (Moscow)
V.G. Kukes,	Academician of the Russian Acad- emy Of Sciences (Moscow)
A.Yu. Mironov,	Professor (Moscow)
M.Z. Narimanyan,	Professor (Yerevan)
G.Z. Piskunov,	Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow)
G.V. Poryadin,	Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow)

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

Registration certificate
ПИ № 77-3066 от 10.04.2000 г.

ISSN 1998-5746



9 771998 574460 >

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

Нагорнев С.Н., Абдурахманова Р.З., Худов В.В., Гуревич К.Г., Пузырева Г.А., Фролков В.К. Гипотензивный эффект сочетанного применения транскраниальной магнитотерапии и фитотерапии в комплексной профилактике артериальной гипертензии у работников промышленных предприятий.....	5
Уклистая Т.А., Полунина О.С., Полунина Е.А., Севостьянова И.В. Анализ взаимосвязи показателей суточного мониторирования артериального давления с маркерами воспаления и оксидативного стресса при сочетанной кардиореспираторной патологии.....	12
Польшакова И.Л., Поветкин С.В. Регистр пациентов с фибрилляцией предсердий в Курской области (РЕКУР-ФП): дизайн и стратегия исследования.....	19
Келеметова А.Х., Савин А.А., Змиевской Г.Н., Пишеничникова В.В., Савин Л.А., Семчук И.П. Влияние светодиодной фотоматричной терапии на болевой синдром у пациентов с постинсультными артропатиями плечевого сустава.....	23
Сараев И.А., Вишневецкий В.И. Оценка степени функциональной нестабильности при обострении ИБС.....	27
Точилина О.А., Частоедова И.А. Ферментный гомеостаз при нарушениях микробиоценоза кишечника у детей.....	31
Михин В.П., Масленникова Ю.В., Лукьянов М.М., Громнацкий Н.И., Кудряшов Е.В., Кляшторный В.Г. Структура смертности и оценка риска смерти у больных с сочетанием фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца (данные регистра РЕКВАЗА ФП-Курск).....	35
Жизневская И.И., Хмелевская И.Г., Разинькова Н.С., Миненкова Т.А., Яковлева А.В. Особенности иммунного статуса у детей с острыми и хроническими гломерулопатиями.....	42
Михин В.П., Швейнов А.И., Харченко А.В., Васильева Д.А., Панченко Г.В., Громнацкий Н.И., Степанец Н.Г. Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на показатели диастолической функции левого желудочка у пациентов с острым коронарным синдромом с исходом в инфаркт миокарда.....	46
Иzosимов В.В., Умеров Э.Э., Гривенко С.Г. Клинико-биохимические аспекты комплексной терапии осложненных форм хронической венозной недостаточности нижних конечностей.....	52
Назаренко П.М., Назаренко Д.П., Самгина Т.А., Канищев Ю.В. Наш опыт хирургического лечения острого билиарного панкреатита.....	57
Никишина В.Б., Шутеева Т.В., Запесоцкая И.В., Петраш Е.А. Субъективная оценка боли в структуре немоторных проявлений болезни Паркинсона.....	67
Аникин В.В., Пушкарева О.В. Динамика суммарного коронарного риска у больных артериальной гипертензией, работающих на крупном промышленном предприятии, на фоне внедрения современных профилактических технологий.....	77

CLINICAL MEDICINE

Nagornev S.N., Abdurakhmanova R.Z., Khudov V.V., Gurevich K.G., Puzyreva G.A., Frolov V.K. Hypotensive effect of combined application of transcranial magnetotherapy and phytotherapy in integrated prevention of arterial hypertension in industrial employees.....	5
Uklistaya T.A., Polunina O.S., Polunina E.A., Sevostyanova I.V. Analysis of interrelation of indicators of blood pressure daily monitoring with markers of inflammation and oxidative stress with concomitant cardiorespiratory pathology.....	12
Polshakova I.L., Povetkin S.V. The register of patients with atrial fibrillation in Kursk region (RECUR-AF): design and research strategy.....	19
Kelemetova A.H., Savin A.A., Zmievskoy G.N., Pshenichnikova V.V., Savin L.A., Semchuk I.P. The effect of photomatrix led therapy on pain in patients with post-stroke arthropathy of shoulder joint.....	23
Sarayev I.A., Vishnevsky V.I. Evaluation of the functional instability degree in exacerbation of CHD.....	27
Tochilina O.A., Chastoyedova I.A. Enzymatic homeostasis in disorders of intestinal microbiocenosis of children.....	31
Mikhin V.P., Maslennikova Yu.V., Lukyanov M.M., Gromnatskiy N.I., Kudryashov E.V., Klyashtorny V.G. Structure of mortality and evaluation of death risk in patients with combination of atrial fibrillation and coronary heart disease (RECVASA AF-Kursk registry data).....	35
Zhiznevskaya I.I., Khmelevskaya I.G., Razinkova N.S., Minenkova T.A., Yakovleva A.V. Features of the immune status in children with acute and chronic glomerulopathy.....	42
Mikhin V.P., Shveinov A.I., Kharchenko A.V., Vasilyeva D.A., Panchenko G.V., Gromnatsky N.I., Stepanets N.G. Influence of omega-3 unsaturated fatty acids on indices of diastolic left ventricular function in patients with acute coronary syndrome with outcome to acute myocardial infarction.....	46
Izosimov V.V., Umerov E.E., Grivenko S.G. Clinical and biochemical aspects of complex therapy of complicated forms of chronic venous insufficiency of lower extremities.....	52
Nazarenko P.M., Nazarenko D.P., Samghina T.A., Kanishchev Y.V. Our experience of surgical treatment of acute biliary pancreatitis.....	57
Nikishina V.B., Shuteeva T.V., Zapesotskaya I.V., Petrash E.A. Subjective pain evaluation in the structure of nonmotor manifestations of Parkinson's disease.....	67
Anikin V.V., Pushkareva O.V. Dynamics of total coronary risk in patients with arterial hypertension, who work at the large industrial enterprise, against the background of introduction of modern preventive technologies.....	77

Лазаренко В.А., Заикин Е.Ю., Калуцкий П.В., Калуцкий А.П. Иммуотропные эффекты полиоксидония в комплексном лечении больных с параректальными свищами	83
--	----

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Литвинова Е.С., Харченко А.В., Быстрова Н.А., Конопля А.А. Применение аллогенных гепатоцитов для коррекции метаболических нарушений при хронической алкогольной интоксикации	88
Черных А.В., Закурдаев Е.И., Чередников Е.Ф. Способ уменьшения линейных размеров пахового промежутка при протезирующей герниопластике без наложения швов в области пахового канала	95
Самгина Т.А., Канищев Ю.В., Аль Исаи Ханан С.А., Назаренко П.М., Полоников А.В. Роль полиморфизма (rs55754655) гена фермента антиоксидантной системы в развитии хронического панкреатита....	99
Гайворонский И.В., Хоминец В.В., Семенов А.А. Возможности сонографических исследований вспомогательных элементов интактного коленного сустава	103
Фоменко Е.В., Иванов А.В., Бобынцев И.И., Бelykh А.Е., Гарбелотто Н.К., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Влияние селанка на морфологическое состояние гепатоцитов крыс при остром иммобилизационном стрессе	108
Медведева М.В. Иммунологическая эффективность использования ликопида у животных с экспериментальным кератоconjunctивитом в условиях воздействия магнитного поля различной напряженности	115

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

Шорманов В.К., Шербаков Д.П. Применение производных спектров второго порядка для оценки содержания мебендазола в таблетках	120
Дроздова И.Л., Трембалья Я.С., Минакова Е.И. Анатомическое изучение травы гравилата городского (Geum urbanum L.)	125
Мамучиева М.Б., Компанцев Д.В., Саградян Г.В. Получение липосом с наночастицами селена для применения в дерматологии	132
Шорманов В.К., Квачахия Л.Л. Распределение дилтиазема в организме теплокровных животных	136

Lazarenko V.A., Zaikin E.Y., Kalutsky P.V., Kalutsky A.P. Immunotropic effects of polyoxidonium in the complex treatment of patients with pararectal fistulas	83
---	----

MEDICOBIOLOGICAL SCIENCES

Litvinova E.S., Kharchenko A.V., Bystrova N.A., Konoplya A.A. Using allogeneic hepatocytes for correction of metabolic disorders in chronic alcoholic intoxication	88
Chernyh A.V., Zakurdaev E.I., Cherednikov E.F. The method of reducing the linear sizes of inguinal gap in prosthetic hernioplasty without suturing in inguinal canal	95
Samghina T.A., Kanishchev Y.V., Al Isae Hanan S.A., Nazarenko P.M., Polonikov A.V. Role of the polymorphism (rs55754655) of the enzyme gene of the antioxidant system in the development of chronic pancreatitis	99
Gaivoronsky I.V., Khominets V.V., Semenov A.A. Possibilities of sonographic investigations of auxiliary elements of the intact knee joint	103
Fomenko E.V., Ivanov A.V., Bobyntsev I.I., Belykh A.E., Garbelotto N.K., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. Selank influence on morphological state of rat hepatocytes under acute restraint stress	108
Medvedeva M.V. Immunological efficacy of using lycopid in animals with experimental keratoconjunctivitis under conditions of a magnetic field with different intensity	115

PHARMACEUTICAL SCIENCES

Shormanov V.K., Shcherbakov D.P. Use of second-order spectra derivatives for estimation of mebendazole content in tablets	120
Drozдова I.L., Trembalya Ya.S., Minakova E.I. Anatomical study of the herb Geum urbanum L.	125
Mamuchieva M.B., Kompantsev D.V., Sagradyan G.V. Obtaining the liposoms with nanoparticles of selenium for applying it in dermatology	132
Shormanov V.K., Kvachakhiya L.L. Distribution of diltiazem in the organism of warmblooded animals	136

ГИПОТЕНЗИВНЫЙ ЭФФЕКТ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТОТЕРАПИИ И ФИТОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У РАБОТНИКОВ ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ

© *Нагорнев С.Н.¹, Абдурахманова Р.З.², Худов В.В.¹, Гуревич К.Г.³, Пузырева Г.А.⁴, Фролков В.К.⁴*

¹ Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью, Москва; ² Пятигорский государственный научно-исследовательский институт курортологии, Пятигорск; ³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва; ⁴ Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии, Москва
E-mail: kgurevich@mail.ru

В статье изложены результаты исследования курсового применения транскраниальной магнитотерапии и фитотерапии в комплексной профилактике артериальной гипертонии 1 степени у работников промышленных предприятий в санаторных условиях. Показано, что дополнение базовых схем лечения курсовым применением транскраниальной магнитотерапии в сочетании с фитотерапией способствует более выраженному регрессу клинко-функциональных проявлений артериальной гипертонии. При этом наблюдается благоприятная перестройка системы микрогемодинамики, обусловленная усилением осцилляции миогенного и эндотелиального диапазонов. Результатом активации местных механизмов тканевого кровотока явилась адекватная модуляция микроциркуляторного русла, направленная на увеличение его объемных характеристик, усиление транспортной функции крови, улучшение трансапиллярного обмена и трофики тканей. Полученные результаты дают основание рассматривать комплексное применение транскраниальной магнитотерапии и фитосредств в качестве эффективной технологии профилактики и лечения артериальной гипертонии, оказывающей выраженное корригирующее влияние на ключевые звенья патогенеза данного заболевания.

Ключевые слова: артериальная гипертония, микроциркуляция, транскраниальная магнитотерапия, фитотерапия.

HYPOTENSIVE EFFECT OF COMBINED APPLICATION OF TRANSCRANIAL MAGNETOTHERAPY AND PHYTOTHERAPY IN INTEGRATED PREVENTION OF ARTERIAL HYPERTENSION IN INDUSTRIAL EMPLOYEES

Nagornev S.N.¹, Abdurakhmanova R.Z.², Khudov V.V.¹, Gurevich K.G.³, Puzyreva G.A.⁴, Frolov V.K.⁴

¹ Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Moscow;

² Pyatigorsk State Research Institute of Balneology, Pyatigorsk;

³ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow;

⁴ National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow

The article describes the results of studying the course application of transcranial magnetotherapy and phytotherapy in the integrated prevention of arterial hypertension of the 1st degree in workers of industrial enterprises under sanatorium conditions. It is shown that the basic treatment regimens added with the course use of transcranial magnetotherapy in combination with phytotherapy contribute to more pronounced regression of clinico-functional manifestations of arterial hypertension. In this case, a favorable restructuring of the microhemodynamics system is observed, which is caused by an increase in the oscillation of the myogenic and endothelial ranges. The result of activation of local mechanisms of tissue blood flow was adequate modulation of the microcirculatory bed, aimed at increasing its volumetric characteristics, enhancing the transport function of blood, improving transcapillary exchange and tissue trophism. The obtained results give grounds to consider the complex application of transcranial magnetotherapy and phyto-drugs as an effective technology for the prevention and treatment of arterial hypertension, which has a pronounced corrective effect on the key links in the pathogenesis of this disease.

Keywords: arterial hypertension, microcirculation, transcranial magnetotherapy, phytotherapy.

Артериальная гипертония (АГ) остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Это обусловлено как широким распространением данного заболевания, так и тем, что АГ является важнейшим фактором риска инфаркта миокарда и мозгового инсульта, главным образом определяющих высокую смертность в Российской Федерации [2, 11].

Одним из вариантов скрытых форм АГ является гипертония на рабочем месте, характеризующаяся более высокими показателями АД в рабо-

чее время по сравнению с артериальным давлением в выходные дни [4, 8]. Актуальность проблемы гипертонии на рабочем месте (АГ_{рм}) особенно важна для людей тех профессий, где имеется про-гипертоническая направленность [1, 5]. К данной категории относят работников промышленных предприятий, чья профессия связана со значительным продолжительным психоэмоциональным напряжением в сочетании с частыми острыми стрессовыми ситуациями, высокой эмоциональной и физической нагрузкой, воздействием шума,

вибрации и других неблагоприятных факторов профессиональной деятельности [6, 9].

Одной из приоритетных задач отраслевого здравоохранения является обеспечение профессионального здоровья работников промышленных предприятий, основанное на принципах первичной профилактики неинфекционных заболеваний, с учетом производственно-профессионального риска [3, 7]. В последние годы все более проявляется интерес к использованию в качестве корригирующих воздействий технологии транскраниальной магнитотерапии (ТМТ), отличающейся простотой применения и отсутствием зафиксированных значимых побочных эффектов [13-19].

В то же время усовершенствование методов разработки и стандартизации новых растительных лекарственных средств с использованием современных физико-химических исследований, создание научной платформы медицинских знаний позволяют рассматривать фитотерапию в качестве перспективного метода коррекции АГ [10, 12].

Цель исследования – разработать и оценить эффективность сочетанного применения транскраниальной магнитотерапии и фитотерапии в комплексной медицинской профилактике артериальной гипертонии у работников промышленных предприятий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 60 больных артериальной гипертонией 1-й степени. Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте от 25 до 59 лет; офисное артериальное давление (АД) <180/110 мм рт. ст.; при офисном АД <130/85 мм рт. ст. наличие 1 или более факторов риска (семейный анамнез АГ, подъемы АД в анамнезе, курение, злоупотребление алкоголем, интенсивные физические нагрузки, выраженное психоэмоциональное напряжение/стресс на работе, абдоминальное ожирение, гиперхолестеринемия); наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст старше 60 лет, АГ 3 степени, злокачественные новообразования; тяжелая почечная и печеночная недостаточность, установленный диагноз сахарного диабета 1 и 2 типа, пороки сердца; острые инфекционные, воспалительные заболевания, если после наступления полной клинической и лабораторной ремиссии прошло менее 4 недель, нарушение мозгового кровообращения за последние 6 месяцев, прием гиполипидемических, гипотензивных препаратов, кроме монотерапии препаратами из группы

ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ).

Критерии преждевременного прекращения: возникновение обострения заболевания или декомпенсация сопутствующих заболеваний.

В соответствии с процедурой рандомизации все пациенты были разделены на 2 группы:

1-я группа (группа сравнения – 30 пациентов) получала традиционное (базовое) лечение;

2-я группа (основная группа – 30 пациентов) на фоне традиционного лечения проведено комплексное воздействие с применением транскраниальной магнитотерапии и фитокоррекции.

Пациенты всех групп были сопоставимы по медикаментозному лечению, получая небиволол («Небилет», Berlin Chemie) по 5 мг в сутки.

Ручной массаж шейно-воротниковой зоны назначался по седативной методике на область С₂-С₇-Th₁-Th₅ позвонков и паравerteбральных сегментов или области волосистой части головы и шеи длительностью 15 минут в количестве 10 процедур.

Занятия ЛФК проводились индивидуально и групповым способом, в положении сидя и стоя. Дозировку упражнений, интенсивность их выполнения определяли с учетом клинико-физиологических особенностей пациента: уровня АД, толерантности к физическим нагрузкам.

Психотерапия назначалась всем пациентам в виде групповых сеансов. Процедура проводилась через день по 30 минут, курс лечения составил 10 сеансов.

Комплекс санаторно-курортной реабилитации назначался больным постепенно, начиная со 2 дня после заезда в санаторий, с целью более благоприятного адаптационного периода и составлялся с учетом хронобиологических ритмов. Все процедуры проводились строго по назначенному времени в одно и то же время, не более четырех процедур в день.

Курс транскраниальной магнитотерапии проводился с помощью аппарата «Амо-Атос» и приставки «Оголовье» (Рег. No. ФС 0222004, 1074-05). Терапию проводили в положении сидя, начиная с частоты 1 Гц при продолжительности процедуры 7 мин, напряженность магнитного поля составляла 10-30 мТл. Затем постепенно увеличивали частоту и продолжительность процедуры до 10 Гц и 12 мин соответственно с целью адаптации к данному физическому фактору и исключения индивидуальной непереносимости. Указанная величина магнитной индукции (10-30 мТл) позволяет обеспечить достаточную глубину проникновения магнитного поля при воздействии на глубинно расположенные диэнцефальные структуры мозга. Курс магнитотерапии включал 10 сеансов, что является физиотера-

певтическим курсом, необходимым для получения стойкого лечебного эффекта.

Фитотерапия включала внутренний прием фитококтейля (настой из травы пустырника, ягод боярышника и шиповника, листьев перечной мяты; 50 мл на прием в течение 14 дней) и внешние фитовоздействия в виде обогащения минеральной ванны фитоотваром из пустырника, душицы, шалфея, листьев красной свеклы, жома винограда (5 литров на ванну) 10 процедур – 5 ежедневных и 2 дня отдыха, температурой 35-37⁰С, длительностью 15 минут.

Методы исследования включали в себя: антропометрические измерения, суточное мониторирование АД (СМАД), оценку центральной гемодинамики, электрокардиографию, оценку вариабельности сердечного ритма (ВСР), оценку состояния микроциркуляции.

Статистическая обработка результатов проведена в программе STATISTICA Trial 13.2. Значения показателей в группах с нормальным распределением приведены в виде средних значений и квадратичного стандартного отклонения – $M \pm m$. В связанных выборках статистическая значимость различий устанавливалась с помощью критериев Стьюдента и Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимается менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После проведенного комплексного курса транскраниальной магнитотерапии и фитотерапии отмечалась положительная динамика в клинической симптоматике.

Положительная динамика клинической картины заболевания пациентов подтверждается изменением показателей суточного мониторинга АД (таблица 1).

Таким образом, достоверное снижение среднесуточных, средненочных и среднедневных цифр САД достигнуто в результате лечения под влиянием комплекса транскраниальной магнитотерапии и фитотерапии. Показано положительное влияние на среднесуточную вариабельность систолического АД (САД) и дополнительное влияние на среднесуточную вариабельность диастолического АД (ДАД). Применяемый терапевтический комплекс в отношении вариабельности ДАД за день обладал значительным эффектом. Также отмечено достоверное увеличение суточного индекса САД.

Таким образом, показано наличие гипотензивного эффекта, что позволило достичь целевых значений показателей вариабельности ДАД в ночное время, среднесуточного индекса временной гипотонии (ИВГ) САД и ДАД, суточного индекса ДАД. Кроме того, применение лечебного комплекса, составленного из транскраниальной магнитотерапии и фитотерапии, статистически достоверно уменьшает скорость утреннего подъема как САД, так и ДАД, при этом не оказывая негативного влияния на величину утреннего подъема АД, что имеет важное значение для профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Изменения центральной гемодинамики под влиянием комплексного применения транскраниальной магнитотерапии и фитотерапии представлены в таблице 2.

Таблица 1

Динамика показателей СМАД у больных АГ
при комплексном применении транскраниальной магнитотерапии и фитотерапии

Показатели		Основная группа (n=30)			Группа сравнения (n=30)		
		до	после	Δ , %	до	после	Δ , %
Суточный мониторинг	САД, мм рт. ст.	138,5 $\pm$ 2,5	121,6 $\pm$ 2,9*	12,2	141,7 $\pm$ 2,8	138,7 $\pm$ 2,8	2,3
	ДАД, мм рт. ст.	87,3 $\pm$ 1,6	76,2 $\pm$ 1,4*	12,7	85,3 $\pm$ 1,7	80,5 $\pm$ 1,6	5,6
Дневной мониторинг	САД, мм рт. ст.	144,5 $\pm$ 2,6	127,2 $\pm$ 2,3*	12,0	145,8 $\pm$ 2,9	138,6 $\pm$ 2,8	5,0
	ДАД, мм рт. ст.	89,6 $\pm$ 1,6	77,6 $\pm$ 1,4*	13,4	84,7 $\pm$ 1,7	85,6 $\pm$ 1,7	1,1
Ночной мониторинг	САД, мм рт. ст.	129,8 $\pm$ 2,3	116,8 $\pm$ 2,1*	10,0	126,6 $\pm$ 2,5	124,3 $\pm$ 2,5	1,8
	ДАД, мм рт. ст.	82,7 $\pm$ 1,5	73,6 $\pm$ 1,3*	11,0	85,8 $\pm$ 1,7	84,1 $\pm$ 1,7	2,0
Сут. инд. САД, %		5,5 $\pm$ 0,17	10,6 $\pm$ 0,39*	93,0	5,4 $\pm$ 0,26	6,8 $\pm$ 0,41	25,9
Сут. инд. ДАД, %		4,5 $\pm$ 0,14	9,2 $\pm$ 0,28*	104,4	4,5 $\pm$ 0,24	6,6 $\pm$ 0,42*	46,7

Примечание: * – уровень значимости различий внутри группы $p < 0,05$.

Оценка состояния центральной гемодинамики
в результате проведения курса транскраниальной магнитотерапии и фитотерапии

Показатели		Основная группа (n=30)		Группа сравнения (n=30)	
		до	после	до	после
ЧСС, уд/мин	покой	83,2±2,1	68,9±1,7	78,0±2,3	79,7±2,4
	станд.	129,4±3,4	103,7±2,6	116,7±3,5	118,3±3,8
	порог	157,7±3,9	136,1±3,4	153,3±4,6	151,2±4,5
% прироста ЧСС		89,5	97,5	96,58	89,8
АД сист., мм рт. ст	покой	135,8±3,5	120,5±3,1	131,6±3,9	130,0±3,5
	станд.	154,2±3,9	130,1±3,3	151,7±4,6	153,3±4,6
	порог	168,7±4,3	189,6±4,8	163,2±4,8	164,7±4,9
ΔАДс%/ΔЧСС%		0,271±0,005	0,588±0,006	0,248±0,004	0,2±0,006
АД диаст., мм рт. ст	покой	87,2±2,3	76,1±1,9*	90,0±2,7	86,6±2,6
	станд.	105,5±2,7	87,7±2,3*	98,3±2,9	95,8±2,8
	порог	108,7±2,8	90,3±2,3*	104,2±3,1	101,2±2,9
ДП, у.ед.	покой	112,9±2,9	83,0±2,1	102,7±3,1	103,6±3,1
	станд.	199,5±5,1	134,9±3,5	176,9±5,3	181,3±5,5
	порог	246,2±6,3	273,5±7,0*	250,3±7,5	249,0±7,4
МОК, л/мин		6,25±0,16	4,86±0,14*	5,78±0,19	6,0±0,2
СИ, л/(мин*м²)		3,56±0,10	2,41±0,09*	3,2±0,10	3,1±0,09
УИ, мл/м²		54,5±1,39	42,8±1,09*	47,8±1,42	49,5±1,48
ИПЛЖ, у.ед.		2,90±0,07	3,84±0,10	3,26±0,10	3,19±0,11
Пороговая мощность, кГм/мин		458,1±11,7	522,2±13,3	498,35±14,9	513,27±15,5

Примечание: * – уровень значимости различий внутри группы $p < 0,05$.

Проведение курса транскраниальной магнитотерапии наряду с курсом фитотерапии выявлено достоверное снижение АД. Снижение данного показателя косвенно указывает на снижение гиперкинетического состояния. Показано снижение среднего АД в основной группе, что также свидетельствует о нарастании интегрального гипотензивного эффекта в течение сердечного цикла при присоединении факторов, влияющих на разные патогенетические звенья. Установлено достоверное снижение ЧСС в покое.

Использование транскраниальной магнитотерапии наряду с курсом фитотерапии привело к усилению коронарного резерва. Величина сердечного индекса (СИ) достоверно снизилась, что свидетельствует о переходе на более экономичный путь работы сердечной мышцы. Отмечено достоверное снижение ударного индекса (УИ).

Динамика показателей variability ритма сердца под влиянием комплексного применения транскраниальной магнитотерапии и фитотерапии представлена в таблице 3.

Из представленных данных видно, что комплексное применение транскраниальной магнитотерапии и фитотерапии оказало существенный

лечебный эффект. Вариационный размах (Dx) достоверно и значимо увеличился. Также отмечено усиление действия комплекса на вариабельность ритма сердца. Проведение терапии положительно сказалось на уровне общей мощности спектра, зафиксировано достоверное повышение спектральной мощности. Достигнуто снижение напряженности центрального контура регуляции сердечного ритма, которое отражает VLF-компонент.

Показано усиление парасимпатического вклада в общую мощность спектра HF. Отмечено увеличение парасимпатической активности, проявляющееся приростом HFnu. Снижение отношения LF/HF отражает снижение симпатических влияний на сердце после курса терапии. Под влиянием методов лечения было отмечено достоверное снижение индекса напряженности регуляторных систем организма (ИН). Индекс централизации, отражающий соотношение центрального и автономного контура регуляции, достоверно снизился.

Динамика показателей микроциркуляции под влиянием транскраниальной магнитотерапии и фитотерапии представлена в таблице 4.

Таблица 3

Влияние курса транскраниальной магнитотерапии и фитотерапии
на показатели вариабельности ритма сердца

Показатели	Основная группа (n=30)			Группа сравнения (n=30)		
	до	после	p	до	после	p
RRNN	735,43±108,73	850,65±117,07	<0,05	906,22±54,37	935,5±71,71	>0,1
SDNN	52,24±9,3	147,7±45,1	<0,05	45,89±22,99	108,5±86,53	>0,1
TP, мс ²	2932,4±279,0	6911,8±313,68	<0,01	2628,33±589,58	2994,62±701,12	>0,1
LF, мс ²	1014,0±143,06	1600,73±279,4	<0,1	1054,1±301,13	1303±442,03	>0,1
HF, мс ²	299,6±50,43	1865,22±147,98	<0,01	506,65±201,01	696,2±252,44	>0,1
VLF, мс ²	665,84±85,02	2043,3±263,84	<0,01	1265,8±352,49	1244,68±390,17	>0,1
LF,%	34,77±2,10	26,93±2,14	<0,02	39,4±2,28	33,11±3,66	>0,1
HF,%	14,79±4,38	44,89±3,64	<0,01	17,9±2,01	24,06 ±5,54	<0,02
VLF,%	51,12±2,83	28,19±4,62	<0,01	46,7±4,09	41,83 ±6,08	>0,1
LF,nu	70,26±2,80	38,36±2,65	<0,01	68,91±3,14	72,52±3,57	>0,1
HF,nu	30,03±2,80	61,64±2,65	<0,01	31,09±3,14	27,48±3,57	>0,1
LF/HF, у.ед.	3,08±0,41	0,67±0,08	<0,01	2,41±0,63	1,39±0,7	>0,1
Dx	253,3±30,45	911,27±175,2	<0,01	246,5±43,5	468,4±204,6	>0,1
ИН, у.ед.	134,36±8,64	38,09±19,5	<0,01	146,08±29,7	80,88±22,9	<0,1
Индекс централизации	5,806±0,618	1,228±0,25	<0,01	4,81±0,8	3,36±0,25	<0,1

Таблица 4

Динамика показателей микроциркуляции
при применении курса транскраниальной магнитотерапии и фитотерапии

Показатель	Основная группа (n=30)			Группа сравнения (n=30)		
	до	после	p	до	после	p
Показатель микроциркуляции (ПМ), ПЕ	4,35±0,038	4,12±0,063	<0,01	4,28±0,019	4,26±0,051	>0,1
Амплитуда пульсовых колебаний (CF), ПЕ	0,12±0,001	0,17±0,001	<0,01	0,12±0,001	0,12±0,001	—
Внутрисосудистое сопротивление (ACF/ПМ), %	0,027±0,07	0,019±0,061	>0,1	0,028±0,087	0,024±0,073	>0,1
Амплитуда вазомоций (LF), ПЕ	0,12±0,038	0,42±0,068	<0,01	0,129±0,042	0,13±0,042	>0,1
Миогенная активность (МА), % (ALF/ПМ)	0,08±0,005	0,10±0,005	<0,01	0,08±0,005	0,08±0,005	—
Амплитуда дыхательных колебаний (HF), ПЕ	0,28±0,1	0,2±0,08	>0,1	0,29±0,083	0,25±0,12	>0,1
ИЭМ, % (ALF/(ACF+AHF))	0,9±0,066	1,43±0,074	<0,01	0,91±0,072	1,08±0,053	<0,02
РКК, %	121,2±8,844	247,8±9,63	<0,01	130,21±8,8	150,13±7,64	<0,1
Снижение ПМ в дыхательной пробе, %	13,22±1,4	19,2±1,48	<0,01	12,14±1,28	11,51±1,7	>0,1

При исследовании динамики показателей микроциркуляции выявлено достоверное снижение ПМ под влиянием комплекса транскраниальной магнитотерапии и фитотерапии. В то же время применение курса транскраниальной магнитотерапии и фитотерапии оказало благоприятный эффект на восстановление активных механизмов микроциркуляции: амплитуда LF достоверно увеличилась. Амплитуда HF достоверно не изменилась, тогда как исходно сниженная амплитуда CF достоверно повысилась. Полученные результаты могут указывать на эффект восстановления способности прекапиллярных сфинктеров к активному сокращению под влиянием комплекса, включающего курс транскраниальной магнитотерапии и фитотерапии.

О восстановлении пассивных механизмов микрокровотока свидетельствуют также повышение миогенной активности, снижение микрососудистого тонуса. Достоверных изменений внутрисосудистого тонуса под влиянием комплексов физических факторов не отмечено. Исходно уменьшенная степень снижения ПМ в дыхательной пробе в процессе лечения достоверно увеличилась, что указывает на восстановление активных модуляций тканевого кровотока, которые коррелируют со снижением симпатической активности.

Интегральный показатель эффективности микроциркуляции ИЭМ достоверно увеличился, достигнув уровня значений нормы. Таким образом, на основании результатов исследований можно сделать вывод о том, что курс транскраниальной магнитотерапии и фитотерапии не оказывает отрицательного влияния на состояние микроциркуляции у больных. Кроме того, за счет подавления избыточной симпатической активности, являющейся ведущим патогенетическим звеном на этапе становления АГ, лечение указанными факторами позволяет улучшить функциональное состояние микроциркуляторного русла.

Импульсное магнитное поле при транскраниальном применении наряду с центральным эффектом в виде симпатолитического и седативного влияния оказывает активное модулирующее воздействие на местные механизмы микрогемодинамики и способствует усилению саногенетических реакций.

Результатом плеiotропного действия ТМТ является уменьшение адренергической сосудистой гиперреактивности, снижение общего периферического сопротивления сосудов на фоне улучшения диастолической функции левого желудочка и урежения частоты сердечных сокращений. Совокупность указанных эффектов реализуется в виде гипотензивного действия, оцениваем

мого по уровню основных физиологических показателей центральной гемодинамики.

Фитопрепараты оказывают комплексное воздействие на различные функциональные системы. Кардиотрофический эффект связан с первичным положительным влиянием флавоноидов на энергетический обмен миокарда (повышение утилизации глюкозы, коэффициента полезного действия использования кислорода), обогащением сердца ионами калия, сосудорасширяющим эффектом. Сосудоукрепляющее (Р-витаминное) действие: практически во всех растениях витамин Р встречается вместе с витамином С, не усиливают капилляроукрепляющее действие друг друга, необходимы в биохимической «связке», но не взаимозаменяемы. Спазмолитическое действие флавоноидов проявляется в отношении коронарных, меньше мозговых сосудов. Это действие довольно кратковременно (около 20-30 минут) и по силе сопоставимо с папаверином. Витамины, органические кислоты и минеральные вещества (микроэлементы) содержатся практически во всех растениях. Наиболее разнообразный состав этих веществ находится в плодах и ягодах растений.

Таким образом, дополнение базовой терапии комбинированными методиками транскраниальной магнитотерапии и фитотерапии способствует выраженному влиянию на клинические и функциональные показатели у больных АГ. При этом происходит благоприятная перестройка механизмов регуляции микрокровотока: формируется доминирующее влияние активных модуляторов (эндотелиальных и вазомоторных) на фоне снижения пассивных (пульсовой и дыхательной волн). Это приводит к повышению активности эндотелия микрососудов, транспортной функции крови, снижению периферического сосудистого сопротивления, увеличению эластичности стенок периферических сосудов, улучшению венозного оттока и, следовательно, уменьшению застойных явлений в микрососудах. Есть основание полагать, что рациональное и эффективное использование методик комбинированного лечения природными и преформированными лечебными физическими факторами позволит на основе принципов синергизма и индивидуализации воздействий оказать более мощное влияние на различные ключевые звенья патогенеза АГ и может оказаться ведущим рычагом оптимизации профилактики и лечения у больных АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамович С.Г., Куликов А.Г., Долбилкин А.Ю. Общая магнитотерапия при артериальной гипертензии // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2014. – № 5. – С. 50-55.

2. Алейникова Т.В. Вариабельность сердечного ритма (обзор литературы) // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – № 1 (31). – С. 17-23.
3. Бадтиева В.А. Физиотерапия в лечении артериальной гипертензии // Доктор. Ру. – 2010. – № 8 (59). – С. 23-27.
4. Долбилкин А.Ю., Абрамович С.Г., Распопин Ю.А., Дробышев В.А. Состояние микроциркуляции у больных артериальной гипертензией под влиянием комплексной магнитотерапии // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 1. – С. 12-17.
5. Карпов Ю.А. Европейские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2013 г.: новый целевой уровень артериального давления и как его достичь в реальной практике // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2013. – № 3. – С. 2-8.
6. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Европейские рекомендации по артериальной гипертензии 2013 года: неизменное, новое, нерешенное // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 12. – С. 83-95.
7. Кулишова Т.В. Саногенетические эффекты общей магнитотерапии // Научные труды SWorld. – 2012. – Т. 33, № 3. – С. 15-20.
8. Кульчицкая Д.Б. Технологии восстановительной медицины в коррекции микроциркуляторных нарушений у больных артериальной гипертензией // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. – 2009. – № 5. – С. 9-11.
9. Любушкина Е.В. Применение общей магнитотерапии для немедикаментозной коррекции метеочувствительности у пациентов с артериальной гипертензией // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 3. – С. 41.
10. Орехова Э.М., Кончугова Т.В., Кульчицкая Д.Б., Корчажская Н.Б., Егорова Л.А., Чуич Н.Г. Современные подходы к применению трансцеребральной магнитотерапии при артериальной гипертензии // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. – 2016. – № 3. – С. 53-55.
11. Осипова И.В., Зальцман А.Г., Воробьева Е.Н., Антропова О.Н., Борисова Л.В., Курбатова И.И., Белоусова Т.Б., Аверьянова Е.С. Распространенность факторов риска и особенности поражения органов-мишеней при стресс-индуцированной артериальной гипертензии у мужчин трудоспособного возраста // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т. 5, № 2. – С. 10-14.
12. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации: диагностика и лечение артериальной гипертензии // Кардиологический вестник. – 2015. – Т. X, № 1. – С. 3-30.
13. Cho E.J., Park M.S., Kim S.S., Kang G., Choi S., Lee Y.R., Chang S.J., Lee K.H., Lee S.D., Park J.B., Jeon B.H. Vasorelaxing Activity of Ulmus davidiana Ethanol Extracts in Rats: Activation of Endothelial Nitric Oxide Synthase // Korean J Physiol Pharmacol. – 2011. – Vol. 15, N 6. – P. 339-344. – doi: 10.4196/kjpp.2011.15.6.339.
14. Hao Z., Wang D., Zeng Y. Repetitive transcranial magnetic stimulation for improving function after stroke // Cochrane Database Syst. Rev. – 2013. – N. 5. – P. CD008862. – doi: 10.1002/14651858.CD008862.pub2.
15. Kjeldsen S.E., Narkiewicz K., Hedner T., Mancina G. The SPRINT study: Outcome may be driven by difference in diuretic treatment demasking heart failure and study design may support systolic blood pressure target below 140 mmHg rather than below 120 mmHg. // Blood Press. – 2016. – Vol. 25, N 2. – P. 63-66. – doi: 10.3109/08037051.2015.1130775
16. Le Q., Qu Y., Tao Y., Zhu S. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on hand function recovery and excitability of the motor cortex after stroke: a meta-analysis // Am. J. Phys. Med. Rehabil. – 2014. – Vol. 93, N 5. – P. 422-430. – doi: 10.1097/PHM.0000000000000027.
17. Myers M.G., Godwin M., Dawes M., Kiss A., Tobe S.W., Kaczorowski J. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution // Hypertension. – 2010. – Vol. 55, N 2. – P. 195-200. – doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141879.
18. Weber M.A., Schiffrin E.L., White W.B., Mann S., Lindholm L.H., Kenerson J.G., Flack J.M., Carter B.L., Materson B.J., Ram C.V., Cohen D.L., Cadet J.C., Jean-Charles R.R., Taler S., Kountz D., Townsend R.R., Chalmers J., Ramirez A.J., Bakris G.L., Wang J., Schutte A.E., Bisognano J.D., Touyz R.M., Sica D., Harrap S.B. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension // J. Clin. Hypertens. – 2014. – Vol. 16, N 1. – P. 14-26. – doi: 10.1111/jch.12237.
19. Xie X., Atkins E., Lv J., Bennett A., Neal B., Ninomiya T., Woodward M., MacMahon S., Turnbull F., Hillis G.S., Chalmers J., Mant J., Salam A., Rahimi K., Perkovic V., Rodgers A. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis // Lancet. – 2015. – Vol. 387, N 10017. – P. 435-443. – doi: 10.1016/S0140-6736(15)00805-3.

АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ С МАРКЕРАМИ ВОСПАЛЕНИЯ И ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА ПРИ СОЧЕТАННОЙ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ

© Уклистая Т.А., Полунина О.С., Полунина Е.А., Севостьянова И.В.

Кафедра внутренних болезней педиатрического факультета
Астраханского государственного медицинского университета, Астрахань

E-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru

У больных изолированной артериальной гипертонией (АГ) и в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ+АГ) были изучены показатели суточного мониторирования артериального давления (АД) и проведен анализ взаимосвязи этих показателей с маркерами воспаления (интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли α) и оксидативного стресса (малоновый диальдегид, каталаза). В группе пациентов с сочетанной патологией ХОБЛ+АГ было установлено наличие более высоких показателей суточного мониторирования АД, преобладание патологического варианта суточного профиля АД «nondippers» и нарастание регистрации частоты суточного профиля АД «nightpeakers». Среди пациентов с ХОБЛ+АГ, имеющих суточный профиль диастолического АД типа «nondippers» и типа «nightpeakers», отмечены значимо более высокие уровни маркеров воспаления и более низкая активность каталазы в крови по сравнению с лицами, имеющими суточный профиль диастолического АД типа «dippers».

Ключевые слова: суточное мониторирование артериального давления, артериальная гипертония, хроническая обструктивная болезнь легких, воспаление, оксидативный стресс.

ANALYSIS OF INTERRELATION OF INDICATORS OF BLOOD PRESSURE DAILY MONITORING WITH MARKERS OF INFLAMMATION AND OXIDATIVE STRESS WITH CONCOMITANT CARDIORESPIRATORY PATHOLOGY

Uklistaya T.A., Polunina O.S., Polunina E.A., Sevostyanova I.V.

Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty of Astrakhan State Medical University, Astrakhan

In patients with isolated arterial hypertension (AH) and in combination with chronic obstructive pulmonary disease (COPD+AH) we have studied indicators of daily monitoring of blood pressure (BP) and analyzed relationship of these parameters with markers of inflammation (interleukin-1 β , tumor necrosis factor α) and oxidative stress (malonic dialdehyde, catalase). In the group of patients with combined pathology of COPD+AH it was established the presence of higher indicators of BP daily monitoring, the prevalence of pathological variant of BP circadian profile - "nondippers" and the increase in frequency of the BP circadian profile - "nightpeakers". Patients with COPD+AH with circadian diastolic BP of "nondippers" and "nightpeakers" types had significantly higher levels of inflammatory markers, and lower catalase activity in blood as compared to persons with circadian diastolic BP of "dippers" type.

Keywords: daily monitoring of blood pressure, arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, oxidative stress.

У больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) проблема коморбидности (наличие заболеваний, патогенетически взаимосвязанных и совпадающих по времени) и мультиморбидности (сопутствующие заболевания, распространенность которых является частью процесса старения) приобретает исключительную актуальность, так как приводит к синдрому взаимного отягощения, особенно в период обострений и ведет к более неблагоприятному течению заболеваний. Доказано, что ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания утяжеляют течение и ускоряют темпы развития друг друга [1, 8, 18].

На сегодняшний день отмечается высокая распространенность среди больных ХОБЛ артериальной гипертонии (АГ), ишемии миокарда, нарушений ритма сердца и других клинических проявлений поражения сердечно-сосудистой сис-

темы, что, в свою очередь, приводит к прогрессирующей сердечной недостаточности [2, 7, 17].

Этот факт связан с наличием общих факторов риска: тесная анатомическая и функциональная связь сердца и легких, а также общность механизмов развития и прогрессирования как ХОБЛ, так и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Доказано, что ведущими взаимоотягощающими механизмами патогенеза при кардиореспираторной патологии являются воспаление, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, активация нейрогуморальных систем и нарушение водно-электролитного обмена [5, 6, 12, 13, 15, 16].

Важным показателем риска развития поражений органов мишеней является индивидуальные особенности суточного профиля артериального давления (АД), оцениваемые по данным его суточного мониторирования. Исследования ряда

авторов: В.С. Задонченко с соавт. [9], Н.А. Кароли с соавт. [10], Т.А. Аксенова [3], А.С. Попкова соавт. [14] выявили ряд отличительных особенностей суточного профиля АД, существующей на фоне ХОБЛ. При этом в современной литературе имеются единичные работы, посвященные анализу показателей суточного мониторирования АД (СМАД) во взаимосвязях с данными комплексного изучения маркеров воспаления (в основном изучали С-реактивный белок) и оксидативного стресса [9, 10]. В связи с увеличением количества пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией и наличием общих взаимоотношающих механизмов изучение данной проблемы является крайне актуальным.

Цель исследования: сопоставить показатели суточного мониторирования артериального давления с маркерами воспаления и оксидативного стресса у больных изолированной артериальной гипертензией и в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было проведено углубленное сравнительное комплексное клиничко-лабораторное и функциональное обследование 84 человек. Из них первую группу составили 30 пациентов с изолированной АГ, вторую группу составили 24 пациента с ХОБЛ+АГ. В контрольную группу вошли 30 добровольцев без признаков поражения органов дыхания и сердечно-сосудистой системы и по данным комплексного обследования признанные соматически здоровыми лицами.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО АГМУ МЗ РФ (Протокол № 5 от 25.05.2010 г.). От всех больных и лиц контрольной группы было получено информированное согласие на участие в данном исследовании.

Общеклиническое обследование заключалось в опросе больного (жалобы, анамнез), получении физикальных данных (антропометрия, осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация). Одышку, как один из основных клинических признаков ХОБЛ, оценивали по шкале Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC). Для оценки выраженности симптомов у пациентов с ХОБЛ использовали также тест оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test (CAT)), рекомендованный GOLD (2011).

Спирографию выполняли на аппарате «Валента» (Санкт-Петербург, Россия). Оценка спирограммы проводилась в соответствии с рекомендациями Российского Респираторного общества.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось в период ремиссии с помощью аппарата «Кардиотехника» (фирмы Инкарт, г. Санкт-Петербург, Россия). Исследование проводилось с интервалами 15 мин днем и 30 мин ночью. Исследование СМАД считалось достоверным, если процент неудачных измерений был меньше 15%. Оценку данных, полученных при СМАД, осуществляли согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии. Анализировали следующие параметры: средние значения систолического и диастолического артериального давления (АД) (САД и ДАД) ночью и днем, их вариабельность (ВАР) и индекс времени (ИВ) гипертензии систолического и диастолического АД ночью (н) и днем (д). За верхнюю границу нормальных показателей АД принимали следующие значения: для среднесуточных – 135 и 85 мм рт. ст., для средненочных – 120 и 80 мм рт. ст. В зависимости от степени снижения АД (СНС САД/ДАД) пациента относили к той или иной группе по профилю АД: дипперы (dippers) – СНС САД/ДАД от 10 до 20%; нондипперы (nondippers) – СНС САД/ДАД от 0 до 10%; найтпикеры (nightpeakers) – СНС САД/ДАД ниже 0%; овердипперы (overdippers) – СНС САД/ДАД более 20%.

Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли одним исследователем на ультразвуковом сканере «Vivid 7» (GE Vingmed Ultrasound AS, Норвегия) в одномерном (М), двумерном (В) режимах и в режиме доплер-эхокардиоскопии (частота датчика 3,5 МГц) в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии по стандартной методике.

Определение провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) в сыворотке крови проводили в период ремиссии иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов реагентов ProCon IL-1 β , и TNF α (производства ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Россия) на спектрофотометре «Униплан» производства ПКФ ПИКОН (Россия) согласно прилагаемой инструкции. Уровень ФНО- α считали нормальным, если он не превышал 2,5 пг/мл, ИЛ-1 β – 15 пг/мл.

Состояние системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» оценивали в период ремиссии по содержанию малонового диальдегида (МДА) в плазме крови и активности каталазы крови, которые определяли спектрофотометрически по методу К. Jagi (1968) в модификации М. Uchiyama, М. Mihara (1995 г.) и М.А. Королюк с соавт. (1988) соответственно [4, 11]. За норму были приняты показатели перекисного

окисления липидов и антиоксидантной активности, полученные в группе контроля.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы «Statistica for Windows» v. 11.0. Для проверки принадлежности выборки нормальному распределению использовался критерий Колмогорова-Смирнова и проводилась визуальная проверка с помощью гистограммы. Если распределение вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, применялись методы непараметрической статистики. Для описания характера распределения количественных признаков определялись средние величины (M), стандартное отклонение (SD). При использовании методов непараметрической статистики определялись медиана (Me), межквартильный интервал (от 25% до 75%). Для сравнения числовых данных (после проверки количественных данных на нормальное распределение) использовали метод дисперсионного анализа ANOVA (для нескольких групп) и t-критерий Стьюдента для двух независимых выборок. Зависимость между различными показателями определяли путем регрессионного и

корреляционного анализа. Для сравнения частот бинарного признака использовался критерий χ^2 , коррекцию Yates применяли для таблиц сопряженности с 1-й степенью свободы (2x2). Сила связей оценивалась по величине коэффициента корреляции Пирсона (r), критерия ранговой корреляции Спирмена (R), а при сравнении количественного и качественного признаков или двух качественных признаков применялась Gamma-корреляция: сильная – при $r=0,7$ и более, средняя – при $r=0,3-0,7$, слабая – при $r=0,3$ и менее. Направленность связей оценивалась по знаку коэффициентов корреляций. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования было проведено сопоставление показателей суточного мониторинга АД у больных ХОБЛ в сочетании с АГ и при изолированной АГ (таблица 1).

Таблица 1

Показатели суточного мониторинга артериального давления
у больных изолированной артериальной гипертензией и при сочетании
хроническая обструктивная болезнь легких + артериальная гипертензия (Me (Q25:Q75))

Показатель	Больные изолированной артериальной гипертензией, n=30	Больные хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией, n=24	Уровень значимости, p
Систолическое артериальное давление днем, мм рт. ст.	144.5 (138.0:153.0)	151 (145.5:155.0)	0.056
Диастолическое артериальное давление днем, мм рт. ст.	86 (82.0:92.0)	89 (87.5:91.0)	0.028
Индекс времени гипертензии систолического артериального давления днем, %	36.0 (24.0:70.0)	47.0 (25.5:77.5)	0.583
Индекс времени гипертензии диастолического артериального давления днем, %	28.0 (14.0:63.0)	43.0 (36.5:53.0)	0.159
Систолическое артериальное давление ночью, мм рт. ст.	123.0 (118.0:128.0)	137.0 (127.5:143.0)	0.018
Диастолическое артериальное давление ночью, мм рт. ст.	73.5 (70.0:80.0)	81.0 (80.0:88.5)	0.005
Индекс времени гипертензии систолического артериального давления ночью, %	26.0 (21.0:55.0)	63.0 (33.0:97.0)	0.011
Индекс времени гипертензии диастолического артериального давления ночью, %	42.0 (28.0:81.0)	89.0 (61.0:98.5)	0.002
Вариабельность систолического артериального давления днем, мм рт. ст.	11.0 (10.0:13.0)	13.0 (12.0:16.0)	0.010
Вариабельность диастолического артериального давления днем, мм рт. ст.	9.0 (8.0:12.0)	10.0 (9.5:12.5)	0.056
Вариабельность систолического артериального давления ночью, мм рт. ст.	12.0 (10.0:17.0)	13.5 (11.5:18.0)	0.216
Вариабельность диастолического артериального давления ночью, мм рт. ст.	9.0 (7.0:11.0)	10.0 (8.0:11.0)	0.347

Таблица 2

Частота регистрации повышенной вариабельности и скорости утреннего подъема артериального давления в изучаемых группах больных

Показатель	Больные изолированной артериальной гипертонией, n=30	Больные хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертонией, n=24	Уровень значимости, p
Повышенная вариабельность систолического артериального давления днем	4 (13.3%)	11 (45.8%)	0.014
Повышенная вариабельность диастолического артериального давления днем	6 (20.0%)	5 (20.8%)	1.000
Повышенная вариабельность систолического артериального давления ночью	10 (33.3%)	9 (37.5%)	0.781
Повышенная вариабельность диастолического артериального давления ночью	5 (16.7%)	5 (20.8%)	0.736
Повышенная скорость утреннего подъема систолического артериального давления	16 (53.3%)	15 (62.5%)	0.585
Повышенная скорость утреннего подъема диастолического артериального давления	10 (33.3%)	13 (54.2%)	0.169

Анализ данных суточного мониторинга АД свидетельствовал о наличии статистически значимо более высоких показателей ДАДд ($p=0,028$), САДн ($p=0,018$) и ДАДн ($p=0,005$) у больных ХОБЛ+АГ по сравнению с больными изолированной АГ. Показатели ИВ САДн и ИВ ДАДн также были статистически значимо выше у лиц с сочетанной патологией по сравнению с больными изолированной АГ ($p=0,011$ и $p=0,002$ соответственно).

При анализе данных мониторинга АД важной задачей для уточнения степени риска развития осложнений в утренние часы является оценка динамики АД в эти часы. По результатам проведенного исследования отмечалась тенденция к увеличению числа лиц с повышенной скоростью утреннего подъема диастолического АД при сочетанной патологии, однако статистически значимых различий в распределении больных в зависимости от скорости утреннего подъема систолического и диастолического АД в обследуемых группах не выявлено (таблица 2).

Также при сочетании ХОБЛ с АГ в большем проценте случаев выявлялись лица с показателем вариабельности систолического артериального давления в дневные часы, превышающим нормальные (45,8% против 13,3% при изолированной АГ) ($\chi^2=7,02$, $df=1$, $p=0,014$). При этом показатель ВАР САДд у лиц с ХОБЛ и АГ составил 13,0 (12,0:16,0), что статистически значимо ($p=0,010$)

выше, чем при изолированной АГ – 11,0 (10,0:13,0).

На рисунках 1, 2 представлены результаты анализа суточного профиля систолического и диастолического АД в изучаемых группах.

В группе больных ХОБЛ с АГ отмечалось снижение частоты регистрации варианта суточного профиля как систолического, так и диастолического АД типа «dippers», преобладание патологического типа «nondippers» (66,7% и 58,3%) и нарастание регистрации частоты «nightpeakers» (16,7% и 29,8%). Патологический тип суточного профиля систолического и диастолического АД типа «overdippers» был зафиксирован только у лиц с изолированной АГ (3,3% и 6,7%).

И на последнем этапе исследования было проведено сопоставление показателей суточного мониторинга АД и уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ФНО- α), малонового диальдегида (МДА) и активности каталазы крови у обследованных групп больных.

У больных ХОБЛ с АГ и с изолированной АГ, имеющих суточный профиль АД (систолического и диастолического) «nondippers», выявлен статистически значимо более высокий уровень ИЛ-1 β в сыворотке крови, чем у лиц, имеющих суточный профиль АД типа «dippers» ($p=0,014$, $p=0,026$ и $p=0,018$, $p=0,041$) (таблица 3, 4).

Таблица 3

Уровни интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли α , малонового диальдегида и активности каталазы в крови у больных с изолированной артериальной гипертонией с различным суточным профилем систолического и диастолического артериального давления

Показатель	«dippers»		«nondippers»		Уровень значимости, р
	систолическое артериальное давление (n=15)	диастолическое артериальное давление (n=19)	систолическое артериальное давление (n=13)	диастолическое артериальное давление (n=8)	
	1	2	3	4	
Интерлейкин-1 β , пг/мл	35.7 (32.3:43.0)	36.2 (33.3:43.0)	42.3 (40.1:54.3)	43.8 (39.6:56.0)	P ₁₋₃ =0.018 P ₂₋₄ =0.041
Фактор некроза опухоли α , пг/мл	7.1 (0:11.4)	7.9 (0:11.2)	6.4 (0:9.5)	3.1 (0:6.8)	P ₁₋₃ =0.504 P ₂₋₄ =0.117
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	2.5 (2.2:3.1)	2.3 (2.2:2.7)	2.4 (2.3:3.0)	2.7 (2.3:3.3)	P ₁₋₃ =0.747 P ₂₋₄ =0.222
Каталаза, мКат/л	22.1 (19.6:24.1)	22.5 (20.5:24.1)	21.8 (19.0:22.9)	19.9 (19.0:23.0)	P ₁₋₃ =0.279 P ₂₋₄ =0.124

Примечание: р₁₋₃ – уровень значимости показателя между больными с суточным профилем систолического артериального давления «dippers» и «nondippers», р₂₋₄ – уровень значимости показателя между больными с суточным профилем диастолического артериального давления «dippers» и «nondippers».

Таблица 4

Уровни ИЛ-1 β , ФНО- α , МДА и активности каталазы в крови у больных ХОБЛ с артериальной гипертонией с различным суточным профилем систолического и диастолического артериального давления

Показатель	«dippers»		«nondippers»		Уровень значимости, р
	САД (n=4)	ДАД (n=5)	САД (n=16)	ДАД (n=14)	
	1	2	3	4	
Интерлейкин-1 β , пг/мл	47,9 (37,4:60,6)	56,1 (39,7:65,1)	116,0 (83,3:147,0)	113,9 (81,2:145,6)	P ₁₋₃ =0,014 P ₂₋₄ =0,026
Фактор некроза опухоли α , пг/мл	3,9 (0:8,7)	0 (0:7,8)	20,2 (0:40,0)	22,9 (7,9:41,2)	P ₁₋₃ =0,131 P ₂₋₄ =0,037
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	2,6 (2,2:2,8)	2,4 (2,1:2,8)	3,0 (2,8:3,3)	3,1 (2,8:3,4)	P ₁₋₃ =0,089 P ₂₋₄ =0,021
Каталаза, мКат/л	22,0 (21,0:22,4)	23,1 (20,8:23,7)	19,5 (18,5:20,8)	18,9 (18,4:20,7)	P ₁₋₃ =0,080 P ₂₋₄ =0,030

Примечание: р₁₋₃ – уровень значимости показателя между больными с суточным профилем систолического артериального давления «dippers» и «nondippers», р₂₋₄ – уровень значимости показателя между больными с суточным профилем диастолического артериального давления «dippers» и «nondippers».

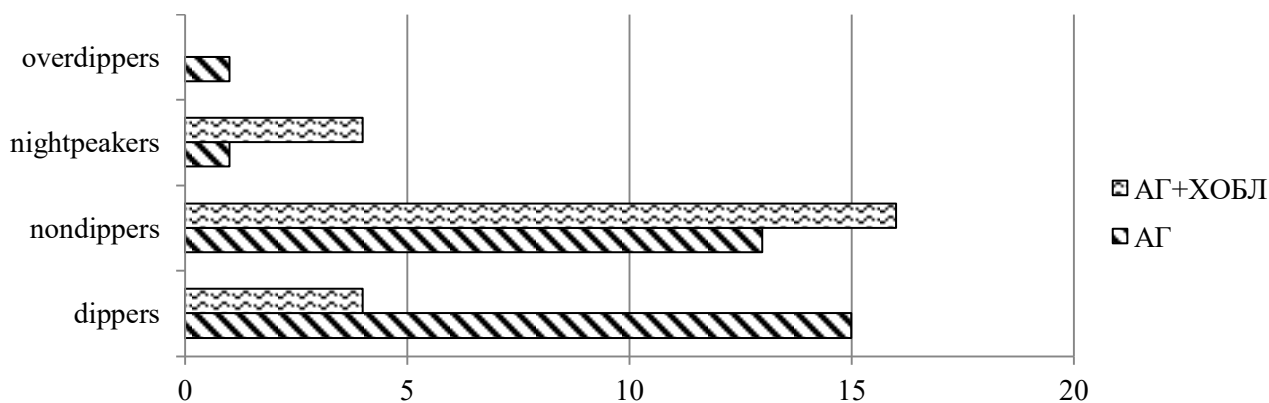


Рис. 1. Распределение типов суточного профиля систолического артериального давления у больных ХОБЛ с артериальной гипертонией и у больных изолированной артериальной гипертонией.

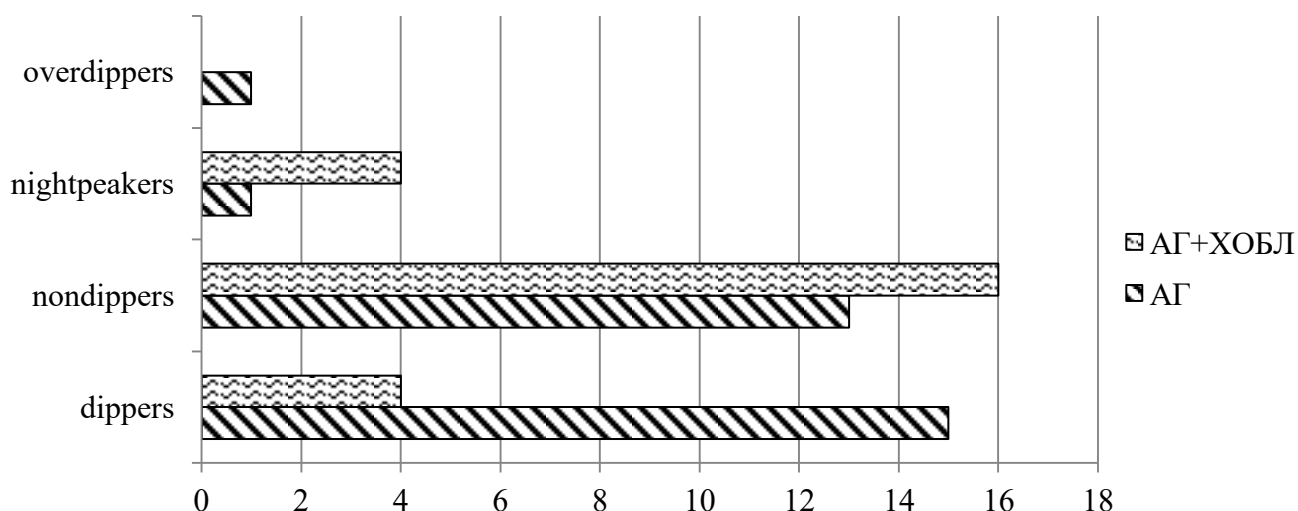


Рис. 2. Распределение типов суточного профиля диастолического артериального давления у больных ХОБЛ с артериальной гипертензией и у больных изолированной артериальной гипертензией.

У пациентов с коморбидной патологией, имеющих суточный профиль диастолического АД типа «nondippers», отмечены значимо более высокие уровни ФНО- α и более низкая активность каталазы в крови по сравнению с лицами, имеющими суточный профиль «dippers» (таблица 4). При наличии суточного профиля диастолического АД типа «nightpeakers» у больных с коморбидной патологией уровни ИЛ-1 β , МДА в крови выше ($p=0,047$), а активность каталазы ниже ($p=0,028$), чем при наличии суточного профиля диастолического АД типа «dippers».

При проведении корреляционного анализа у больных ХОБЛ+АГ установлена статистически значимая обратная корреляционная связь между показателями индекса Тиффно и ДАДн, САДн и ИВ ДАДн ($r=-0,60$, $p=0,002$, $r=-0,42$, $p=0,041$ и $r=-0,44$, $p=0,030$ соответственно), прямая корреляционная связь между показателями SaO₂ и ВАР САДд, ВАР ДАДд ($r=0,48$, $p=0,018$ и $r=0,48$, $p=0,017$ соответственно), прямая корреляционная связь между показателем уровня МДА в крови и ВАР ДАДн ($r=0,53$, $p=0,008$).

Таким образом, полученные данные подтверждают имеющиеся в литературе сведения о преобладании у больных ХОБЛ в сочетании с АГ патологических типов суточной кривой АД, характеризующихся недостаточной степенью ночного снижения АД. Наряду с таким известным фактором как гипоксия и как следствие нейрогуморальная активация, отмечена возможная роль провоспалительных цитокинов и выраженности оксидативного стресса при выявленных изменениях.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. У больных ХОБЛ+АГ установлено наличие более высоких показателей суточного мониторинга артериального давления

(ДАДд, САДн, ДАДн, ИВ САДн и ИВ ДАДн) по сравнению с группой больных изолированной АГ.

2. Среди пациентов ХОБЛ+АГ наблюдается преобладание лиц с показателем вариабельности систолического артериального давления в дневные часы, превышающим нормальные значения.

3. В группе больных с коморбидной патологией отмечается снижение частоты регистрации варианта суточного профиля как систолического, так и диастолического артериального давления типа «dippers», преобладание патологического типа «nondippers».

У больных ХОБЛ с АГ и с изолированной АГ, имеющих суточный профиль АД (систолического и диастолического) «nondippers», выявлен статистически значимо более высокий уровень ИЛ-1 β в сыворотке крови, чем у лиц, имеющих суточный профиль АД типа «dippers». Отмечено наличие корреляционной связи между уровнем в крови ИЛ-1 β и типом суточного профиля САД и ДАД (коэффициент корреляции Gamma 0,53 и 0,54, $p<0,05$, соответственно).

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 5-13.
2. Акрамова Э.Г. Клиническое значение исследования сердца у больных ХОБЛ // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 1. – С. 41-47.
3. Аксенова Т.А., Горбунов В.В., Пархоменко Ю.В. Суточное мониторирование центрального аортального давления у больных с сочетанием гипертонической болезни и хронической обструктивной болезни легких // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 7. – С. 43-47.
4. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липи-

- дов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лабораторное дело. – 1988. – № 11. – С. 41-43.
5. *Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Севостьянова И.В., Воронина Л.П., Полунина Е.А.* Белковый оксидативный стресс при сочетанной респираторно-кардиальной коморбидности // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2015. – № 4. – С. 8-12.
6. *Ахминеева А.Х.* Биохимические маркеры дисфункции эндотелия при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 3. – С. 20-23.
7. *Гаврисюк В.К., Ячник А.И., Меренкова Е.А.* Хроническое легочное сердце в свете положений международных руководств NICE-COPD и GOLD // Украинский пульмонологический журнал. – 2014. – № 2. – С. 17-19.
8. *Гайнитдинова В.В., Бакиров А.Б., Калимуллина Д.Х., Гимаева З.Ф.* Сочетание ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями: особенности клинического течения, функции внешнего дыхания и структурно-функционального состояния сердца // Медицина труда и экология человека. – 2016. – № 1. – С. 51-61.
9. *Задионченко В.С., Ли В.В., Адашева Т.В., Жердева Е.И., Малиничева Ю.В., Нестеренко О.И.* Артериальная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью легких (20-летний опыт изучения) // Медицинский Совет. – 2012. – № 10. – С. 10-17.
10. *Кароли Н.А., Долинина Г.Р., Бородкин А.В., Ребров А.П.* Взаимосвязь суточного ритма артериального давления и суточного профиля артериальной ригидности у мужчин с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 2. – С. 247-252.
11. *Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е.* Метод определения активности каталазы // Клиническая лабораторная диагностика. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
12. *Кудряшева И.А., Новикова Н.Е., Ахминеева А.Х.* Микрососудистая реактивность при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с сердечно-сосудистой патологией // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 3. – С. 134.
13. *Новикова Н.Е., Кудряшева И.А., Ахминеева А.Х.* Окислительный стресс при хронической обструктивной болезни легких // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 87-90.
14. *Попкова А.С., Сметнева Н.С., Игонина Н.П., Голобородова И.В., Серегин А.А., Малышев И.Ю., Попкова А.М.* Особенности показателей артериального давления по данным суточного мониторинга у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5. – С. 361.
15. *Трубников Г.А., Уклистая Т.А., Андросюк Н.Г., Гринберг Б.А., Бочановский В.А.* Ремоделирование сердца в свете изменений иммунного статуса у больных хронической обструктивной болезнью легких // Клиническая медицина. – 2006. – Т. 84, № 4. – С. 34-38.
16. *Уклистая Т.А., Полунина О.С., Галимзянов Х.М., Мартиросян Е.Ф., Никифорова Н.В.* Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов и особенности течения хронической обструктивной болезни легких // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 132-135.
17. *Шаповалова Т.Г., Шелобанова Н.В., Волкова М.В., Лекарева Л.И.* Структурно-функциональное состояние миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с ИБС // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 93, № 2. – С. 14-16.
18. *Шаповалова Т.Г., Рябова А.Ю., Пластинина Е.С., Пономарева О.А., Шелобанова Н.В., Шашина М.М., Закирова В.Б.* Хроническая обструктивная болезнь легких у пациентов кардиологического профиля: проблемы диагностики и лечения // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, № 1. – С. 79-83.

РЕГИСТР ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В КУРСКОЙ ОБЛАСТИ (РЕКУР-ФП): ДИЗАЙН И СТРАТЕГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

© *Польшакова И.Л., Поветкин С.В.*

Кафедра клинической фармакологии Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: potolowa@mail.ru

Фибрилляция предсердий (ФП), чаще всего являясь осложнением сердечно-сосудистых заболеваний, ухудшает прогноз, увеличивая риск тромбозов (ТЭ), в первую очередь мозгового инсульта. В общей популяции ФП встречается у 1-2% населения. Высокая распространенность и медико-социальная значимость, с одной стороны, и наличие немногочисленных эпидемиологических данных о клинической характеристике ФП, адекватности и эффективности проводимой терапии, с другой стороны, обуславливают необходимость реализации эффективных способов контроля качества медицинской помощи. Технологической базой этого направления могут служить регистры пациентов с ФП. Для изучения вышеуказанных аспектов проблемы в Курской области инициирован регистр больных с ФП (РЕКУР-ФП). Исследование позволит получить данные клинического профиля исследуемых пациентов на региональном уровне, определить мероприятия по оптимизации фармакотерапии, а также разработать подходы по снижению развития риска ТЭ и улучшению прогноза у больных с ФП.

Ключевые слова: регистр, фибрилляция предсердий, дизайн исследования.

THE REGISTER OF PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION IN KURSK REGION (RECUR-AF): DESIGN AND RESEARCH STRATEGY

Polshakova I.L., Povetkin S.V.

Department of Clinical Pharmacology of Kursk State Medical University, Kursk

Atrial fibrillation (AF), a common complication of cardiovascular disease, worsens the prognosis, increasing the risk of thromboembolism (TE), primarily a cerebral stroke. High prevalence and medico-social importance, on the one hand, and the presence of a few epidemiological data on the clinical characteristics of AF, the adequacy and effectiveness of therapy, on the other hand, necessitate the implementation of effective ways of monitoring the quality of care. The registers of patients with AF can serve as a technological base of this direction. To study the above aspects of the problem in Kursk region, the register of patients with AF (RECUR-AF) was initiated. The study will make it possible to obtain data from the clinical profile of the patients being studied at the regional level, to determine the measures for optimizing pharmacotherapy, and to develop approaches to reduce the development of the risk of TE and improve the prognosis in patients with AF.

Keywords: register, atrial fibrillation, study design.

Сердечно-сосудистые заболевания, по данным Всемирной организации здравоохранения, являются одной из ведущих причин смертности среди населения развитых стран мира, в том числе и в России – 635,3 человека на 100 тыс. населения за 2015 г. Около 80% летальных исходов в группе заболеваний системы кровообращения приходится на долю ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и цереброваскулярных болезней, включая острое нарушение мозгового кровообращения [7, 10]. Каждый пятый инсульт обусловлен наличием фибрилляции предсердий (ФП) – наиболее распространенного нарушения ритма сердца. В общей популяции ФП встречается у 1-2% населения и этот показатель, вероятно, возрастет в ближайшие 50 лет. Распространенность фибрилляции предсердий увеличивается с возрастом – от <0,5% в возрасте 40-50 лет до 5-15% в возрасте 80 лет. Риск развития данной патологии на протяжении жизни составляет около 25% в возрасте старше 40 лет. В большинстве случаев, являясь осложнением сер-

дечно-сосудистых заболеваний, фибрилляции предсердий ухудшает прогноз, значительно увеличивая риск мозгового инсульта, который у больных с ФП часто заканчивается смертью и по сравнению с инсультом другой природы чаще рецидивирует и приводит к более выраженной инвалидизации. Риск смерти у больных инсультом, связанным с ФП, в 2 раза выше, а затраты на лечение возрастают в 1,5 раза [1, 8, 11, 12].

Высокая распространенность и медико-социальная значимость, с одной стороны, и наличие немногочисленных эпидемиологических данных о клинической характеристике данного вида аритмии, адекватности и эффективности проводимой терапии, с другой стороны, обуславливают необходимость реализации эффективных способов контроля качества медицинской помощи. Технологической базой данного направления могут служить регистры пациентов с ФП.

В России к настоящему времени создан ряд регистров больных с сердечно-сосудистой патологией, включающих пациентов с ФП [2, 3, 4,

5, 9]. В большинстве случаев регистры были выполнены на уровне отдельных регионов РФ. Данный факт диктует необходимость широкого внедрения технологии оптимизации медицинской помощи на основе создания регистров в различных субъектах России.

Цель исследования – разработка дизайна и стратегических направлений регистра больных с ФП в Курской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу дизайна регистра больных с ФП были взяты следующие принципы: амбулаторный характер регистра; включение больных, проживающих в г. Курске и в семи районах Курской области; проспективный и динамичный подходы (оценка исходного состояния пациентов при включении в регистр, контроль изучаемых параметров через 6 и 12 месяцев от момента включения в исследование); использование компонентов интегрированного подхода к ведению больных с ФП; автоматизация хранения и анализа данных за счет создания программных продуктов, обеспечивающих функциональность регистра.

Выборка данных для регистра осуществлялась из амбулаторных карт пациентов, проживавших на территории обслуживания медицинских организаций г. Курска и районов Курской области и обращавшихся к терапевтам или кардиологам с сентября 2015 г. по август 2016 г. за медицинской помощью. Критериями включения пациентов в исследование являлся возраст старше 18 лет и наличие любой формы ФП.

Для внесения информации о пациентах изучаемой группы была разработана индивидуальная регистрационная карта, включающая в себя следующие разделы:

- анкетные данные пациента и сведения о медицинской организации, к которой он прикреплен. Персональные данные больных подвергались кодированию и представлены в электронном регистре в обезличенной форме;
- анамнестические сведения, касающиеся основной и сопутствующей патологии;
- клинические данные больного;
- результаты лабораторных исследований;
- результаты инструментальных исследований;
- сведения о назначенных классах лекарственных средств, конкретных препаратах и их суточной дозе.

Учитывая специфику включенных в регистр пациентов, у них проводится расчет риска тромбозмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂VASc, балльная оценка риска кровотечений по шкале HAS-BLED.

Повторная оценка состояния пациентов, проводимая в соответствии с дизайном работы, подразумевает мониторинг частоты и причины госпитализаций; развития инвалидности, полученной с момента включения в регистр; исходов заболевания, а также изменения фармакотерапии.

Вышеуказанные разделы регистрационной карты были трансформированы в электронный вариант базы, помимо которой в регистре был создан блок статистической обработки данных, позволяющий проводить автоматический расчет показателей с учетом используемых фильтров (параметров).

После завершения периода набора пациентов с ФП, в электронную базу были внесены сведения о 896 исследуемых, из них 435 мужчин и 461 женщина, 212 человек из Курской области и 684 человека из г. Курска; средний возраст пациентов в общем по регистру составил 69,1±10,9 года, в городе – 69,3±11,1 года, в области – 68,5±10,3 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, ФП чаще всего выступает осложнением кардиоваскулярных заболеваний, ухудшая прогноз путем значительного увеличения риска развития тромбозмболических осложнений, в том числе и инсульта. Повлиять на прогноз представляется возможным с помощью лечения сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца и др., и назначения адекватной антикоагулянтной терапии после оценки риска кровотечений и тромбозмболий. В созданном регистре особое внимание уделяется улучшению долгосрочного прогноза благодаря использованию антикоагулянтной терапии. В большинстве ранее проведенных исследований, включающих больных с ФП, отмечается высокая коморбидность исследуемой когорты пациентов и недостаточное назначение им антикоагулянтов, несмотря на наличие показаний [2, 3, 4, 5, 8]. Это может быть объяснено рядом факторов, в т. ч. недостаточной информированностью врачей о тактике и стратегии ведения пациентов с ФП в сложных клинических ситуациях. В последних международных и национальных рекомендациях по диагностике и лечению ФП важное значение придается интегрированному подходу к ведению пациентов с указанной патологией (табл. 1) [1, 12].

Таблица 1

Компоненты интегрированного подхода к лечению больных с ФП

Вовлечение пациента	Междисциплинарные команды	Технологические возможности	Контроль всех направлений лечения
•Центральная роль пациента в процессе лечения •Обучение пациентов •Одобрение и поддержка самостоятельного контроля за лечением •Советы и обучение по изменению образа жизни и коррекции факторов риска •Совместное принятие решений	•Совместная работа врачей общего профиля (терапевты, кардиологи), аритмологов и врачей смежных специальностей •Эффективное сочетание общения, обучение и опыта	•Информация о ФП •Помощь в принятии решений •Анкетирование и навыки общения •Использование пациентами и врачами •Наблюдение за соблюдением рекомендаций и эффективностью лечения	•Организованная поддержка в изменении образа жизни •Антикоагулянтная терапия •Контроль частоты сердечных сокращений •Антиаритмическая терапия •Катетерные или хирургические вмешательства (абляция, имплантация окклюдера ушка левого предсердия, хирургия ФП)
Информированный, заинтересованный, уверенный пациент	Совместная работа в группе специалистов по долгосрочному лечению ФП	Помощь в принятии решений в группе специалистов по ФП	Принятие решений о комплексном лечении в группе специалистов по ФП

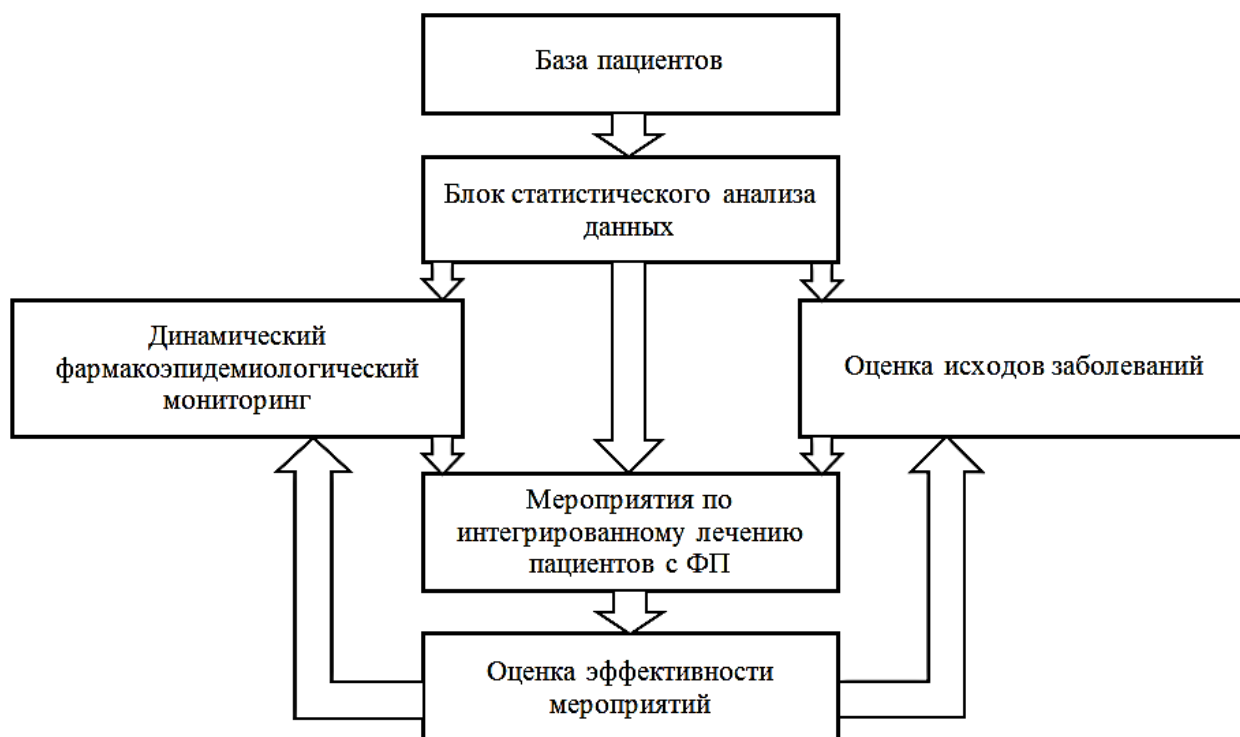


Рис. 1. Дизайн регистра РЕКУР-ФП.

Одним из направлений реализации интегрированного подхода является использование технических средств поддержки фармакотерапевтического процесса. Например, программное обеспечение, облегчающее принятие клинических решений, может способствовать внедрению принципов доказательной медицины и улучшить результаты лечения. С учетом вышеизложенного, наряду с формированием регионального регистра больных с ФП, была разработана и передана в

практическое использование в медицинские организации Курской области (в виде практического руководства) система поддержки принятия фармакотерапевтических решений по антитромботической терапии пациентов с ФП в различных клинических ситуациях [6]. Кроме того, был создан и зарегистрирован электронный вариант указанных практических рекомендаций в виде приложения к мобильным устройствам. Данные мероприятия являлись составной частью общей

концепции построения регистра больных с ФП Курской области (рис. 1).

Таким образом, учитывая поставленные задачи, принципы формирования и функционирования созданного регистра пациентов с ФП, будут получены данные, характеризующие состояние фармакотерапевтического процесса изучаемой патологии в Курском регионе; оценены исходы заболевания; проведено мониторингирование динамики исследуемых параметров, в т.ч. в процессе реализации компонентов интегрированного подхода к ведению пациентов с ФП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ (2017) [Электронный ресурс] // WEB-медицина. – Режим доступа: https://vnoa.ru/upload/edition_june2017/4_fp.pdf, свободный (27.10.2017).
2. Кореннова О.Ю., Мальцев С.Н., Петренко А.В., Булахова Е.Ю. Фибрилляция предсердий в реальной клинической практике: уроки одного регионального регистра // Трудный пациент. – 2015. – Т. 13, № 4. – С. 8-11.
3. 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.Е., 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. 366-378.
4. Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Суворов А.Ю., Гинзбург М.Л., Деев А.Д., Бойцов С.А. Характеристика пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – № 11. – С. 18-24.
5. Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутищенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Захарова А.В., Киселева Н.В. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 35-39.
6. Поветкин С.В., Польшакова И.Л. Система поддержки принятия фармакотерапевтических решений по антитромботической терапии больных с фибрилляцией предсердий в различных клинических ситуациях. Практическое руководство для врачей, ординаторов, студентов медицинских вузов. – Курск : КГМУ, 2017. – 29 с.
7. Российский статистический ежегодник. 2016: Стат. сб. / под ред. А.Е. Суринова – М. : Росстат, 2016. – 725 с.
8. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., Попов С.В., Ревизишвили А.Ш., Шубик Ю.В., Явлов И.С. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ (2012) // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 4 – С. 1-100.
9. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Романова Н.В., Осмоловская Ю.Ф., Голицын С.П. Первый российский регистр больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): дизайн исследования // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – № 11. – С. 577-581.
10. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Опыт борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России // Аналитический вестник. – 2015. – № 44 – С. 4-8.
11. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., Calkins H., Cigarroa J.E., Cleveland J.C., Conti J.B., Ellinor P.T., Ezekowitz M.D., Field M.E., Murray K.T., Sacco R.L., Stevenson W.G., Tchou P.J., Tracy C.M., Yancy C.W. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary // Circulation. – 2014. – Vol. 130, N 23. – P. 2071-2104. – doi: 10.1161/CIR.0000000000000040.
12. 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., SuwalSKI 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.

ВЛИЯНИЕ СВЕТОДИОДНОЙ ФОТОМАТРИЧНОЙ ТЕРАПИИ НА БОЛЕВОЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТИНСУЛЬТНЫМИ АРТРОПАТИЯМИ ПЛЕЧЕВОГО СУСТАВА

© Келеметова А.Х.¹, Савин А.А.¹, Змиевской Г.Н.², Пшеничникова В.В.³, Савин Л.А.¹, Семчук И.П.²

¹ Кафедра нервных болезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Москва; ² Кафедра биомедицинских технических систем Московского государственного технического университета им. Н.Э. Баумана, Москва;

³ Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева, Москва

E-mail: asiyat87@list.ru

В статье представлены результаты использования отечественных светодиодных фотоматричных аппаратов красного цвета свечения при реабилитации пациентов с постинсультными артропатиями. В исследовании приняли участие 88 пациентов в позднем восстановительном и резидуальном периодах ишемического инсульта. Среди больных были выделены 1-я и 2-я основная группы, сопоставимые по возрасту и количеству пациентов. В 1-ю группу вошли больные в позднем восстановительном периоде инсульта, во 2-ю – больные в резидуальном периоде. Контрольную группу образовали пациенты, которым фотоматричная терапия не проводилась. Больным 1-й и 2-й групп проводился курс из 10 сеансов фотоматричной терапии на пораженный сустав. Полученные результаты указали на значительное уменьшение степени выраженности болевого синдрома, нарастание объема движений в плечевом суставе у больных в позднем восстановительном периоде ишемического инсульта по сравнению с резидуальным. В группе контроля без фотоматричного облучения изменения двигательной активности сустава статистически значимыми не были.

Ключевые слова: постинсультные артропатии, реабилитация, фотоматричная терапия, болевой синдром.

THE EFFECT OF PHOTOMATRIX LED THERAPY ON PAIN IN PATIENTS WITH POST-STROKE ARTHROPATHY OF SHOULDER JOINT

Kelemetova A.H.¹, Savin A.A.¹, Zmievskoy G.N.², Pshenichnikova V.V.³, Savin L.A.¹, Semchuk I.P.²

¹ Department of Nervous Diseases of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow;

² Department of Biomedical Technical Systems of N.E. Bauman Moscow State Technical University, Moscow;

³ V.V. Veresaev City Clinical Hospital, Moscow

The article presents the results of using home-produced photomatrix led devices of red glow in the rehabilitation of patients with post-stroke arthropathy. The study involved 88 patients in the late rehabilitation and residual periods of ischemic stroke. Patients were selected into the 1st and 2nd main group matched for age and number of patients. The 1st group included patients in the late recovery period of stroke, the 2nd one – patients in the residual period. The control group was formed by patients who had not undergone photomatrix therapy. Patients of the 1st and 2nd groups underwent a 10-sessions course of photomatrix therapy on the affected joint. The obtained results indicated a significant decrease in the severity of pain, increase in range of motions in the shoulder joint in patients in the late rehabilitation period of ischemic stroke as compared with the residual one. The control group with no photomatrix irradiation had statistically little changes in motor activity of the joint.

Keywords: post-stroke arthropathy, rehabilitation, photomatrix therapy, pain.

В настоящее время врачи всех стран все больше используют в своей практике немедикаментозные методы терапии не только в сочетании с лекарственной терапией, но и как монотерапию.

Прогресс медицинской науки и техники, клинической медицины в значительной степени определяется достижениями в области оптической электроники. Причины широкого применения лазерной и световой энергии во многих областях медицины как эффективного лечебного средства очевидны. С одной стороны, все возрастающая алергизация населения, а также привыкание к медикаментозным препаратам требуют поиска новых способов патогенетического воздействия на организм пациента.

С другой стороны, экономические преимущества перед лекарственной терапией, широкий спектр действия, достаточно широкая профилак-

тическая и терапевтическая эффективность светолазерного излучения (безболезненное, неинвазивное воздействие, при котором в организм не вводится чужеродное вещество) свидетельствуют о перспективности развития этого направления в медицине [1].

Известно, что инсульт является клиническим синдромом, возникающим в рамках таких заболеваний, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, ожирение. Постинсультные артропатии являются достаточно частым осложнением, возникающим в раннем восстановительном периоде инсульта. Наиболее часто у 20-40% больных с постинсультными парезами в первые 4-5 недель после инсульта возникают артропатии плечевого сустава («синдром болевого плеча»). Клинические аспекты постинсультных артропатий много-

образны в синдромологическом отношении, в интенсивности и выраженности основных их проявлений – двигательного дефицита и наличия болевого синдрома.

По данным ряда исследований, болевой синдром в пораженном суставе имеет место в 100% [6, 7]. Боль при постинсультной артропатии связывают с различными факторами, как центральными, так и периферическими. Центральные механизмы относят к поражению зрительного бугра и его связей с теменной областью. Таламические боли обычно возникают сразу после инсульта, усиливаются спонтанно, носят жгучий характер.

Наличие болевого синдрома свидетельствует о вовлечении в патологический процесс вегетативных образований как на сегментарном, так и на местном уровне, ведущих к развитию преимущественно нейродистрофической (больше в плече) и нейроваскулярной патологии (больше в кисти). При этом некоторые авторы обнаруживали изменение микроциркуляции и резорбции радиоактивного йода в левой большой грудной мышце, также подчеркивалось значение венозного застоя в связи с атрофией мускулатуры. Высказывалось мнение и о том, что источник болей в плече может быть и в коже, в зоне фиброзитов и что афферентные стимулы создают гиперчувствительность, в результате чего возникает порочный круг [5, 8].

Боль в плече оказывает негативное влияние на функциональное восстановление после инсульта, активность повседневной жизни, качество жизни и продолжительность пребывания в стационаре. Для лечения постинсультных артропатий традиционно используют лекарственные и физические методы воздействия. К лекарственным методам относится применение нестероидных противовоспалительных препаратов, антидепрессантов, противосудорожных препаратов. К нелекарственным методам – импульсная магнитотерапия, электрофорез, дарсонвализация, бальнеопроцедуры, тепло- и холодолечение; массаж и лечебная физкультура. Также в последние годы активно применяются локальные инъекции в зону сустава стероидных препаратов и гиалуроновой кислоты [2, 3]. Высокая коморбидность пациентов, перенесших инсульт, требует приема множества препаратов.

Учитывая данное обстоятельство, методом выбора остаются местные физические факторы воздействия на пораженный сустав. В 90-х годах 20-го века на кафедре биомедицинских технических систем Московского государственного технического университета им. Н.Э. Баумана появились опытные образцы физиотерапевтических аппаратов, в основе которых лежит лечебный эф-

фект красного монохроматического света, излучаемого миниатюрными сверхъяркими светодиодами, расположенными на жестком или гибком основании, повторяющем рельеф облучаемой поверхности.

Аппарат под названием фотоматричного облучателя был внедрен в серийное производство на предприятии Федерального государственного унитарного предприятия Научно-исследовательского института «Полюс» им. М.Ф. Стельмаха. Одними из первых данный метод использовала кафедра нервных болезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова [1, 4].

Энергетическая экономичность, простота в применении и малая стоимость по сравнению с лазерными облучателями служат важными преимуществами фотоматричных излучателей. Расширение арсенала немедикаментозных методов лечения с возможностью использования при лечении на дому придает практический интерес дальнейшему внедрению фотоматричной терапии и изучению ее клинических эффектов.

Цель исследования – сравнительное исследование эффективности влияния квазимонохроматического частично когерентного излучения красной области спектра, создаваемого отечественными фотоматричными аппаратами на динамику болевого синдрома на этапах позднего восстановительного и резидуального периодов ишемического инсульта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе московской многопрофильной клинической больницы им. В.В. Вересаева в 2014-2016 гг. у 88 пациентов в позднем восстановительном и резидуальном периодах ишемического инсульта в возрасте от 43 до 83 лет.

Критерии включения: поздний восстановительный и резидуальный периоды ишемического инсульта с наличием болевого синдрома в плечевом суставе паретичной конечности. Критерии исключения: склонность к кровотечениям, прием антикоагулянтов, сенсомоторная афазия, выраженные когнитивные нарушения, легочно-сердечная и сердечно-сосудистая недостаточность III стадии, злокачественные и доброкачественные новообразования, беременность.

Пациенты имели от одного до трех факторов риска развития инсульта. Наиболее частыми были гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, гиперлипидемия, ожирение. Отмечались следующие сопутствующие заболевания: хронический гастрит, язвенная бо-

лезнь 12-перстной кишки, хронический пиелонефрит, хронический бронхит, узловой зоб.

Среди больных были выделены 1-я и 2-я основные группы, сопоставимые по возрасту и количеству пациентов. В 1-ю группу вошли 32 больных (50,7%) в позднем восстановительном периоде инсульта, во 2-ю – 31 больной (49,2%) в резидуальном периоде. Степень выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале варьировала в обеих группах от 5 до 8 баллов.

Контрольную группу образовали 25 пациентов с постинсультной артропатией плечевого сустава, которым фотоматричная терапия не проводилась.

Все пациенты получали базовую терапию, направленную на вторичную профилактику инсульта, лечебную физкультуру, массаж. Больным 1-й и 2-й групп дополнительно проводился курс из 10 сеансов фотоматричной терапии на пораженный сустав (длительность сеанса 10 минут). Контрольная группа фотоматричную терапию не получала.

Интегрированная оценка неврологического статуса проводилась по шкале инсульта национального института здоровья (NIHSS, National Institutes of health stroke scale) с оценкой степени выраженности пареза в паретичной конечности.

Артропатии были верифицированы по клинико-рентгенологическим данным и не имели клинических и лабораторных эквивалентов воспаления. Оценка объема активных и пассивных движений в паретичных конечностях проводилась с помощью гониометра. Выраженность болевого синдрома оценивали по визуальной аналоговой шкале.

Клинико-психологическое тестирование проводилось всем больным с применением госпитальной шкалы тревоги и депрессии.

Для фотоматричной терапии применяли модификации отечественного аппарата светодиодной терапии «Фотоматрикс» (разработан на кафедре биомедицинских технических систем Московского государственного технического университета им. Н.Э. Баумана). Перед проведением процедуры на сустав наносилась гепариновая мазь производства «Нижфарм».

Статистический анализ проведен с применением программы STATISTICA v. 8.0 (StatSoft Inc., USA). При описании данных при нормальном распределении использовались параметры M (среднее значение) и σ (выборочная дисперсия). Проверка на нормальность проводилась при помощи критерия Шапиро-Уилка. Для каждой из групп сравнивались выборки значений углов, полученных при измерениях до и после лечения, статистическая значимость различий между исследуемыми группами определялась при по-

мощи t -критерия Стьюдента при уровне значимости $p=0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного лечения отмечено снижение степени выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале у 27 исследованных больных (84,3%) 1-й группы: с 8 до 5 баллов у 16 исследованных (59,2%), с 6 до 3 баллов у 11 больных (40,7%). Во 2-й группе терапевтический эффект был достигнут у 23 больных: степень выраженности болевого синдрома была снижена с 8 до 6 баллов у 13 (56,5%) и с 6 до 4 баллов у 10 (43,4%) больных.

Тестирование по Госпитальной шкале тревоги и депрессии позволило выявить повышение тревожности у всех из 32 исследованных больных 1-й группы (100%) в сочетании с депрессией у 19 больных (59,3%). Во 2-й группе обнаружено повышение уровня тревожности у 31 больного (100%) и наличие депрессии в 18 случаях (58%). Снижение уровня тревожности и улучшение настроения после проведенного лечения отмечено у 21 больного (62,5%) из 1-й группы и у 19 человек (61,2%) из 2-й группы.

Сравнительный анализ указал на более выраженное и достоверное понижение уровня болевого синдрома у больных 1-й группы к концу курса фотоматричной терапии по сравнению с результатами, достигнутыми у больных 2-й группы. Объем движений в плечевом суставе до и после лечения в обеих группах представлен в таблице 1.

Согласно табличным данным, критическое значение t -критерия Стьюдента для первой, второй и контрольной групп составляет 2,66, 2,66 и 2,68 соответственно (при уровне значимости $p=0,01$). Налицо статистическая значимость различий между соответствующими показателями в каждой из групп до и после лечения. Таким образом, отмечается эффективность фотоматричной терапии для лечения постинсультных артропатий в позднем восстановительном периоде ишемического инсульта по сравнению с резидуальным. В контрольной группе без фотоматричного облучения изменения двигательной активности сустава статистически значимыми не были.

Достоверно судить о достаточности используемого электромагнитного излучения оптического диапазона в процессе фототерапии можно путем динамической регистрации и критической оценки одного или нескольких частных откликов организма, формирующихся в процессе его взаимодействия с низкоинтенсивным оптическим излучением.

Объем движений в паретичной конечности до и после лечения

Объем движений в плечевом суставе (градусы)	1-я группа (n=32)		t	2-я группа (n=31)		t	Группа контроля (n=25)		t
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
Сгибание в сагиттальной плоскости	120,2 ±1,5	130,9 ±1,2	5,38	124,3 ±1,8	130,0 ±1,3	2,56	120,6 ±1,7	121,2 ±2,7	0,16
Разгибание в сагиттальной плоскости	40,1 ±1,1	49,7 ±1,3	5,36	35,0 ±1,4	44,8 ±1,3	4,93	40,1 ±1,3	40,3 ±1,4	0,10
Отведение во фронтальной плоскости	149,9 ±1,0	159,6 ±1,3	5,72	154,9 ±1,4	160,2 ±1,4	2,61	149,9 ±1,2	150,5 ±2,3	0,21

Получив возможность воздействия на конкретного пациента в строго оптимальной для него дозе (которая будет устанавливаться достижением некоего баланса между интенсивностью и продолжительностью воздействия, с одной стороны, и наступлением момента максимального восстановления нарушенной функции – по количественным показателям отклика на это воздействие – с другой), можно будет оградить больного от излишнего (как минимум, бесполезного, и, как максимум, вредного) воздействия излучения реабилитационного устройства на организм, а само устройство – от неэффективной эксплуатации, установив рациональный режим его использования, что тоже представляется немаловажным полезным фактором исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буйлин В.А., Ларюшин А.И., Никитина М.В. Светолазерная терапия. Руководство для врачей. – Тверь: Издательство «Триада», 2004. – С. 3-21, 157-159.
2. Гурленя А.М., Багель Г.Е., Смычек В.Б. Физиотерапия в неврологии. – М.: Медицинская литература, 2008. – С. 54-55.
3. Епифанов В.А., Епифанов А.В. Реабилитация в неврологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – С. 9-21.
4. Келеметова А.Х., Савин А.А., Пишеничникова В.В., Змиевской Г.Н., Семчук И.П., Савин Л.А., Филатов В.В. Применение светодиодной фотоматричной терапии при постинсультных артропатиях плечевого сустава // Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016 – Т. 116, № 6. – С. 20-24.
5. Gilmore P.E., Spaulding S.J., Vandervoort A.A. Hemiplegic shoulder pain: implications for occupational therapy treatment // Can J Occup Ther. – 2004. – Vol. 71, N 1. – P. 36-46. – doi: 10.1177/000841740407100108.
6. Lim J.Y., Koh J.H., Paik N.J. Intramuscular botulinum toxin-A reduces hemiplegic shoulder pain: a randomized, double-blind, comparative study versus intraarticular triamcinolone acetonide // Stroke. – 2008. – Vol. 39, N 1. – P. 126-131. – doi: 10.1161/STROKEAHA.107.484048.
7. Merolla G., Bianchi P., Porcellini G. Ultrasound-guided subacromial injections of sodium hyaluronate for the management of rotator cuff tendinopathy: a prospective comparative study with rehabilitation therapy // Musculoskelet Surg. – 2013. – Vol. 97, Suppl. 1. – P. 49-56. – doi: 10.1007/s12306-013-0259-y.
8. Penning L.I., de Bie R.A., Walenkamp G.H. The effectiveness of injections of hyaluronic acid or corticosteroid in patients with subacromial impingement: a three-arm randomised controlled trial // J Bone Joint Surg Br. – 2012. – Vol. 94, N 9. – P. 1246-1252. – doi: 10.1302/0301-620X.94B9.28750.

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ИБС

© Сараев И.А.¹, Вишнеvский В.И.²¹ Кафедра внутренних болезней № 2 Курского государственного медицинского университета, Курск;² кафедра внутренних болезней Орловского государственного университета им. И.С. Тургенева, ОрелE-mail: igorsarayev@yandex.ru

В статье приводятся данные о возможности диагностики глубины функциональных расстройств у 60 больных ИБС на фоне развития острого коронарного синдрома. Показано, что анализ нелинейной динамики информационного показателя кардиоритма – энтропии служит основой для представления системного гомеокинеза в виде аттракторной модели, обладающей измеряемыми топологическими признаками. Установлено, что развитие не-Q инфаркта миокарда как исхода острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST к концу вторых суток сопровождается достоверно большей функциональной неустойчивостью по сравнению с таковой у лиц без необратимых поражений миокарда, несмотря на наличие у них затянувшегося ангиального синдрома, что соответствует статистически значимым изменениям топологии аттрактора динамики энтропии кардиоритма. Предложенные количественные показатели, отражающие данное явление, могут рассматриваться как дополнительные альтернативные информативные маркеры как самого эффекта неустойчивости организации системного гомеостатического регулирования на фоне острой соматической патологии, так и служить ее количественным мерилем.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, не-Q инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, количественная оценка функциональных расстройств, случайно-подобная динамика системного гомеокинеза, аттрактор энтропии синусового кардиоритма.

EVALUATION OF THE FUNCTIONAL INSTABILITY DEGREE IN EXACERBATION OF CHD

Sarayev I.A.¹, Vishnevsky V.I.²¹ Department of Internal diseases N 2 of Kursk State Medical University, Kursk;² Department of Internal Diseases of Orel State University named after I.S. Turgenev, Orel

The article presents data on the possibility of diagnosing the depth of functional disorders revealed in 60 patients with coronary artery disease against the background of developing acute coronary syndrome. It is shown that the analysis of the non-linear dynamics of the information indicator of cardiorythm – entropy serves as a basis for the presentation of systemic homeokinesis in the form of its attractor model with measurable topological features. It was established that the development of non-Q myocardial infarction as an outcome of acute coronary syndrome without ST segment elevation by the end of the second day is accompanied by significantly greater functional instability in comparison with that in persons without irreversible myocardial lesions, which corresponds to statistically significant changes in the topology of the attractor of entropy dynamics of cardiorythm. The proposed quantitative indicators reflecting this phenomenon can be considered as additional alternative informative markers as the very effect of instability of the organization of systemic homeostatic regulation against the background of acute somatic pathology, and can serve as its quantitative measure.

Keywords: acute coronary syndrome, non-Q myocardial infarction, unstable angina, quantitative evaluation of functional disorders, random-like dynamics of systemic homeokinesis, attractor of entropy of sinus cardiorythm.

Принципиальным условием эффективности мер по контролю объективного статуса больных с опасным в отношении летальности обострением соматических заболеваний, в частности – артериальной гипертензии, ИБС, является реальное представление о глубине функциональных расстройств, вызванных этими состояниями [1]. Синдромы, нередко требующие ургентного вмешательства и развивающиеся у конкретных больных, в рамках нозологических форм коронарной болезни индивидуально разнообразны. Тем не менее, в основе внезапного появления аритмий, острой сердечной недостаточности, рецидивирующих острых коагуляционных эпизодов и других клинических феноменов лежит общий механизм, представляющий собой упреждающее любую соматическую катастрофу расстройство системного

гомеостатического регулирования. Адекватной моделью для анализа этого явления может служить такая, как правило, внезапно возникающая и динамическая форма ИБС как острый коронарный синдром (ОКС). Результат этого варианта острой коронарной патологии наиболее неоднозначен при отсутствии яркого маркера ишемии миокарда – подъема сегмента ST [2, 3]. Нередко в основе случаев острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКС БПСТ) лежит острая неполная окклюзия одной из ветвей коронарного русла, а симптоматика заболевания может развиваться двояко: как проявление не-Q инфаркта миокарда (не-Q ИМ) или нестабильной стенокардии (НС). Усугубление коронарной патологии с формированием необратимого повреждения миокарда связано с пролонгацией гиперкоагуля-

ции, сосудистого спазма и других механизмов, начало и динамика которых определяется срывом системного регулирования. Сам факт критической гомеостатической неустойчивости в рамках уже имеющегося ОКС очевиден в связи с выходом традиционно контролируемых биологических параметров (ЧСС, АД, pH и др.) за допустимые границы. Вместе с тем начальный этап переходного процесса протекает скрыто, когда величины мониторируемых констант все еще близки к норме, а внутренние связи между функциональной активностью всего ансамбля органов и систем уже нарушены. Выявление факта этого явления и оценка степени его глубины может дать возможность найти соответствие между скрытыми проявлениями гомеостатической неустойчивости и вариантом течения ОКС БП ST в условиях неопределенности клинической симптоматики. При этом априорно ясно, что более выраженные изменения будут соответствовать не транзиторному, а необратимому патологическому процессу в миокарде. Поэтому принципиально описание функциональных расстройств не только качественного, но и количественного характера в рамках создания нового подхода к такой диагностике. Мерилом интенсивности патологического процесса могут выступать измеряемые характеристики переходного процесса в организации системного гомеостатического регулирования, который, как установлено в ранее проводимых исследованиях, является нелинейным [4, 6]. В свою очередь, конкретным каналом получения информации об этих неявных сдвигах может быть оценка степени хаотичности такого высокоинформативного биологического сигнала как синусовый кардиоритм [5]. Целью проводимого исследования стало создание альтернативного подхода к объективизации функциональных расстройств, развивающихся на фоне клиники ОКСБП ST.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включили 60 больных ИБС с развитием ОКСБП ST (15 женщин и 45 мужчин), которые были госпитализированы по экстренным показаниям в блок интенсивной терапии (БИТ) отделения неотложной кардиологии. На вторые сутки пребывания в клинике диагноз исхода ОКС был окончательно верифицирован как нестабильная стенокардия III В класса по Ю. Браунвальду (НС) без повышения уровня тропонинов I и T на фоне затянувшегося ангинозного приступа или не-Q ИМ, сопровождавшийся повышением уровня маркеров некроза миокарда на фоне типичной динамики ЭКГ, в связи с чем были сформированы 1 (НС) и 2 (ИМ) группы с равным числом боль-

ных – по 30 человек в каждой. Средний возраст пациентов в этих выборках был $53,4 \pm 5,6$ и $53,5 \pm 3,8$ года соответственно. Длительность анамнеза ИБС составляла не более 5 лет, а симптоматика ухудшения состояния больных развивалась в течение 1-2 суток. По данным признакам группы достоверных отличий не имели. Критериями исключения из исследования были инфаркт миокарда в анамнезе, стойкие нарушения синусового ритма, наличие сахарного диабета и выраженной декомпенсации сердечной недостаточности. Всем пациентам проводился лечебно-диагностический комплекс мероприятий, соответствующий национальным и европейским рекомендациям по диагностике и лечению ОКСБП ST. В рамках мониторинга гемодинамических параметров больных, находившихся в БИТ, проводился непрерывный анализ кардиоинтервалограммы и расчет относительной энтропии синусового кардиоритма в динамике. Для характеристики глубины функциональных расстройств выбрали 2-часовой период мониторинга в конце 2-х суток пребывания пациентов в БИТ, когда диагноз варианта обострения ИБС в рамках развития ОКСБП ST стал очевиден в связи с наличием или отсутствием в половине случаев реакции маркеров некроза миокарда – тропонинов и типичных феноменологических изменений ЭКГ. Структуру гомеокинеза «в глубину» выявляли, оценивая динамику его информационного показателя – энтропии, рассчитываемой по 200 последовательным интервалам RR с последующим постоянным сдвигом массивом на 1 дату. Даты энтропии кардиоритма составляли отсчеты ее фазовой траектории в многомерном пространстве состояний динамической системы. Поскольку расположение данных точек на этой детерминированно-хаотической траектории также оказалось случайно-подобным феноменом, анализ этой особенности позволил оценить сдвиги хаотичности организации управляющих многомодальных стимулов, которые модулировали варьирование длительностей RR-интервалов. Для удобства проведения количественного анализа хаотический процесс в каждом из индивидуальных случаев представили в виде аттрактора в n-мерном пространстве состояния системы. Дальнейшее описание сдвигов системного гомеокинеза реализовали путем статистического исследования цифровых параметров топологии аттракторов энтропии кардиоритма. После оценки нормальности распределения данных их статистическая обработка осуществлялась с помощью пакетов программ “Statistica”, “Excel”, “Statgragics”. Результаты показаны в виде средних арифметических значений и их среднеквадратических отклонений ($M + m$). Межгрупповое сравнение проводили с помощью t-теста и критерия Стьюдента при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая факт неравномерности расположения координат функционирования исследуемой системы на ее фазовой траектории, объективное представление о сдвигах хаотичности получили, оценивая графики плотности заполнения точками – отсчетами пространства существования (графики КСХ – коэффициента степени хаотичности), полученные при сканировании динамического процесса с пошагово изменяемой мерностью в диапазоне 20-220. Данная процедура позволила получить информацию об активности регуляторных процессов в частотном диапазоне порядка 10-120 сек. Интерпретация биологического значения выявленных при каждом шаге сканирования неравномерностей хаотического процесса, как однопараметрической модели гомеостатизма, позволяет заключить, что сгущения на фазовой траектории и соответствующие им максимумы КСХ представляют собой участки, когда сдвиги параметра соответствуют текущим усложнениям структуры кардиоритма на фоне активации различных регуляторных механизмов одного конкретного иерархического уровня. Минимумы плотности соответствуют периодам текущих неустойчивых переходных состояний между соседними активированными режимами регуляции. Таким образом, топологические сгущения траектории – не что иное, как аттракторы 2-го порядка или субаттракторы. Это единицы структурирования основного притягивающего режима (то есть макроструктуры, соответствующей выбранной генеральной совокупности дат за 2-часовой период анализа). Накопление аналогичных данных за все последовательные циклы сканирования фазовой траектории до мерности, равной 220, позволило охарактеризовать на заданную «глубину» весь срез активности регуляторных механизмов, модулирующих синусовый ритм вплоть до процессов с 2-минутными периодами. В индивидуальных случаях в обеих группах обследованных лиц количество графиков с достоверно отличающейся формой кривых КСХ варьировало от 5-6 до 16-22. В 1 и 2 сравниваемых группах их число достоверно отличалось, составляя $10,42 \pm 1,44$ против $15,41 \pm 3,32$ соответственно ($P < 0,05$). Более детальная количественная статистическая оценка материала стала возможна после представления выявленных графиков КСХ в виде графа построения притягивающего режима для каждого из выявленных уровней. Анализ конкретных фазовых траекторий хаотических процессоров энтропии кардиоритма у всех обследованных показал, что они входят в области сгущений (субаттракторов) не последовательно, а путем сложных эволюций, включающих возвраты и блуждания между ними.

Координаты всех этих участков были найдены и идентифицированы с присвоением номеров, начиная с 1 и далее по признаку временной последовательности входа в них траектории. В результате были получены диаграммы – развертки появления и функционирования аттракторов 2-го порядка на каждом из уровней. Амплитуда столбиков графика с целью различения отдельных состояний соответствовала их порядковым номерам, а их длительность – времени нахождения траектории в данной фазовой области. Промежутки между столбиками диаграмм (фактически – изолиния) соответствовали переходу траектории от одного режима к другому, были равны реальному времени нахождения фазовой траектории вне субаттракторов. Далее разработали показатели для аналитического описания набора этих диаграмм в каждом из наблюдений в обеих группах: М – количество активированных режимов – состояний (субаттракторов) на данном регуляторном уровне; Ms – число переключений этих состояний, то есть входов-выходов фазовой траектории в этих областях многомерного пространства; R – отношение числа активированных режимов и количества переключений; Mb – время, проведенное траекторией в основном режиме (наиболее устойчивом состоянии); Mbs – количество переключений основного субаттрактора; Mr – время, приходящееся на функционирование основного состояния относительно всех остальных активированных режимов без переходных процессов; Mt – время, проведенное траекторией в остальных (не основных) режимах; Mz – суммарная продолжительность переходных состояний, то есть нахождение траектории вне области притяжения субаттракторов.

В таблице 1 приведены средние значения статистических показателей топологии аттрактора энтропии кардиоритма у больных ОКСБП ST с исходом в НС (1-я группа) и 2-й группе с не-Q ИМ. Из нее следует, что в большинстве случаев сопоставлений величин параметров, полученных за данный конкретный 2-часовой период наблюдения, у больных с априорно разной выраженностью функциональных сдвигов гомеостатизма, связанных с обратимым (1-я группа) или необратимым (2-я группа) ишемическим поражением миокарда, имели место значимые различия. Характер выявленных изменений указывает на возникновение в случае более тяжелого исхода ОКС очевидных перестроек в организации системного регулирования с увеличением задействованных в текущий ответ большего числа иерархических уровней, к которым относятся механизмы, влияющие на структуру синусового кардиоритма и соответственно на величину его энтропии, отражающей многообразие этих модулирующих сигналов. Еще более существенным результатом

Средние значения показателей топологии аттрактора кардиоритма в группах ($M \pm m$)

Показатели	1-я группа (НС) n=30	2-я группа (ИМ) n=30
M	4,61+2,33*	6,95+3,32*
Ms	49,82+28,41	50,21+23,51
R	12,61+1,11*	8,04+0,71*
Mb	0,240+0,032*	0,189+0,042*
Mr	70,39+16,21	68,11+13,45
Mbs	28,44+10,24	26,42+9,18
Mt	0,089+0,027*	0,137+0,031*
Mz	0,659+0,029*	0,707+0,012*

Примечания: * – средние значения показателей, достоверно отличающиеся при сравнении групп ($P > 0,05$).

является установление факта результативности использования для оценки выраженности функциональных расстройств параметров, описывающих информационно-энтропийную аттракторную модель гомеокинеза. В частности при появлении маркеров некроза миокарда достоверно нарастает эффект структурирования многомерного виртуального пространства состояний гомеокинеза, что подтверждается увеличением числа активированных дополнительных субаттракторов (параметр M). Вследствие этого фазовая траектория находится относительно меньше в основном режиме (показатель Mb) и больше – во вновь возникающих локальных областях притяжения (Mt). Соответственно и время переходов между субаттракторами в реализациях 2 группы достоверно нарастает (Mz) по сравнению с данными, выявленными в 1-й группе. Все эти вновь предлагаемые характеристики сдвигов системного гомеостатического регулирования относятся к анализу 2-го порядка, они отражают не сдвиги контролируемых параметров, а особенности процесса управления этими параметрами.

Таким образом, интегральный анализ функциональной нестабильности, возникающей при возникновении ОКС, позволяет получить объективное представление о ее выраженности, которая в свою очередь тесно взаимосвязана с сущностью соматических проявлений ИБС. В связи с тем, что данный подход основывается на характеристике сдвигов только одного параметра, мониторинг которого является стандартной процедурой, предполагается, что внедрение представленной выше технологии не приведет к дополни-

тельными затратам и не создаст затруднений в накоплении информации, необходимой для количественной диагностики выраженности расстройств системного гомеостатического регулирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия О.Л., Биниашвили М.Б. Внезапная сердечная смерть и ишемическая болезнь сердца // *Анналы аритмологии*. – 2013. – № 2. – С. 69-79.
2. Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И., Габетников Б.Г. Острый коронарный синдром. Возможности диагностики и лечения. – М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2004. – 286 с.
3. Ватутин Т.Н., Смирнова А.С., Борт Д.В., Прокопенко Л.А., Узун Е.С. Обзор рекомендаций ESC 2015 года по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Часть I // *Архив внутренней медицины*. – 2016. – № 2 (28). – С. 5-15.
4. Еськов В.М., Буров И.В., Филатова О.Е., Хадарцов А.А. Основы биоинформационного анализа динамики микрохаотического поведения биосистем // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2012. – Т. 19, № 1. – С. 15-18.
5. Сараев И.А., Довгаль В.М. Новые возможности диагностики на основе анализа нелинейных свойств гомеокинеза // *Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье»*. – 2005. – № 2. – С. 64-74.
6. Системный анализ и синтез в изучении явлений синергизма при управлении гомеостазом организма в условиях саногенеза и патогенеза / под ред. А.А. Хадарцева, В.М. Еськова. – Самара: Офорт, 2009. – Ч. 6. – 199 с.

ФЕРМЕНТНЫЙ ГОМЕОСТАЗ ПРИ НАРУШЕНИЯХ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ

© Точилина О.А.¹, Частоедова И.А.²

¹ Лицей естественных наук, Киров;

² Кафедра нормальной физиологии Кировского государственного медицинского университета, Киров

E-mail: olga.tochilina2016@yandex.ru

Проведено исследование ферментативной активности слюны и копрофильтрата у детей раннего возраста с нарушениями микробиоценоза кишечника. Установлено коррелятивное возрастание активности ферментов при нарушениях кишечной микрофлоры, а также перераспределение путей выделения гидролаз из организма, следовательно, нарушения эубиоза кишечника у детей сопровождаются выраженными и стойкими изменениями ферментного статуса. Отмечены межсистемные коррелятивные связи гомеостатических систем. Определение содержания и активности гидролаз в биожидкостях может быть использовано для диагностики нарушений микрофлоры кишечника, а также в качестве критерия эффективности проведенного лечения и восстановления функциональной активности кишечника. При коррекции нарушений микробиоценоза кишечника требуется назначение энзимотерапии, корректирующей ферментный гомеостаз.

Ключевые слова: амилаза, щелочная фосфатаза, слюна, кишечник, нарушения микробиоценоза кишечника.

ENZYMATIC HOMEOSTASIS IN DISORDERS OF INTESTINAL MICROBIOTIC ECOSYSTEM OF CHILDREN

Tochilina O.A.¹, Chastoyedova I.A.²

¹ Lyceum of Natural Sciences, Kirov; ² Department of Physiology of Kirov State Medical University, Kirov

The research of the enzymatic activity of saliva and coprofiltrate in children of early age with disorders of intestinal microbiocenosis was performed. We have established the correlative increase in the activity of enzymes in disorders of intestinal microflora and the redistribution of ways of secreting hydrolases from the body; therefore the disturbances of eubiosis in the intestines of children are accompanied by the expressed and persistent changes in enzyme status. The intersystem correlative connections of homeostatic systems are marked. The determination of the hydrolase content and activity in biological liquids can be used to diagnose the intestinal microflora disorders as well as a criterion of effectiveness of both the treatment conducted and the functional recovery of the intestine. The correction of intestinal microbiocenosis disorders requires the administration of enzymatic therapy to correct the enzymatic homeostasis.

Keywords: amylase, alkaline phosphatase, saliva, intestine, disorders of intestinal microbiocenosis.

Энзимологические аспекты онтогенеза тесно связаны с проблемами роста и развития ребенка. Ферменты играют основную роль в поддержании гомеостаза организма. Гомеостаз достигается сбалансированностью процессов инкреции ферментов с их экскрецией, связью с ингибиторами и протеолизом. При изменении нормальной жизнедеятельности организма возможно возрастание роли других путей перераспределения ферментов и изменение соотношения между ними.

Слюна является легкодоступной биологической жидкостью, ее белковый состав во многом идентичен сыворотке крови и физиологически связан с гомеостазом [4]. Слюнные железы включены в сложно регулируемую систему поддержания относительного постоянства содержания гидролаз в крови, а активность ферментов слюны изменяется в зависимости от состояния ЖКТ и организма в целом. Так, увеличение активности слюнной амилазы отмечают при стоматитах, паркинсонизме, уменьшение – при психическом возбуждении или депрессии, при анацидном состоянии желудочной секреции [5, 6]. В настоящее

время остаются малоизученными изменения состава слюны при различных патологических состояниях, протекающих латентно, таких как изменения состава и функциональной активности микрофлоры кишечника.

В кишечнике помимо пищеварительной функции (переваривание и всасывание нутриентов), также происходит инактивация, рекреция и экскреция пищеварительных ферментов (амилазы, щелочной фосфатазы). Кишечник, наряду со слюнными железами и почками, является мощным вспомогательным путем экскреции ферментов из организма, тем самым участвуя в гомеостатировании гидролаз. Становление процессов разрушения ферментов происходит к 3-4-летнему возрасту [2]. Кроме того, в кишечнике происходит инактивация ферментов при участии нормальной микрофлоры.

В организме развиты прямые и опосредованные нервно-гуморальные связи, из-за которых при заболевании одного из органов могут развиваться нарушения функции в других [3]. Так, и на изменение функционального состояния организма,

кишечник реагирует изменением содержания ферментов в кале [7]. Исследования последних лет вызывают интерес клиницистов к определению ферментативной активности биожидкостей при различных физиологических и патологических состояниях [1].

Цель исследования – оценить ферментативную активность слюны и кала у детей раннего возраста с нарушениями микрофлоры кишечника, изучить возможные межсистемные коррелятивные связи данных гомеостатических систем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 40 детей раннего возраста (с 1 года до 3 лет), в анамнезе которых имели место кишечные инфекции, острые респираторные заболевания и назначение по этому поводу антибиотиков. Дети с эубиозом составили группу сравнения в количестве 25 человек – практически здоровые дети.

Анализ кала на дисбактериоз (выявление аэробных и анаэробных микроорганизмов кишечника) проводился по методике Р.В. Эпштейн-Литвак и Ф.Л. Вильшанской. При обследовании детей руководствовались требованиями приказа № 231 Минздрава России от 09.06.2003 (ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника»).

Активность α -амилазы определялась ферментативным колориметрическим тестом с 4,6-этилиден(G_7)- p -нитрофенилом(G_1)- α , D -мальтогептозидом (этилиден- G_7 ПНФ) в качестве субстрата (реактив фирмы «Bioscop»). Активность щелочной фосфатазы определяли колориметрическим тестом с использованием p -нитрофенилфосфата в качестве субстрата в глициновом буфере (Бессей, Лоури, Брок, 1946). Для определения был использован биохимический анализатор «Cobas Mira Plus» фирмы «Roche».

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью статистического пакета Statistica 6.0. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался за 0,05. Проверка на нормальность распределения измеренных переменных проводилась по критерию Shapiro-Wilk. В случае нормального распределения переменных применялся параметрический метод по Стьюденту, при ненормальном распределении – непараметрический критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ параметров проведен с учетом ранговой корреляции по Спирмену.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Группу сравнения составили 25 практически здоровых детей раннего возраста, амилалитическая активность слюны которых в пределах нормальных значений составляла $4767,0 \pm 481,8$ Ед/л, активность щелочной фосфатазы $13,6 \pm 5,5$ Ед/л, уровень указанных ферментов в копрофильtrate $3380,0 \pm 610,0$ Ед/л и $2606,5 \pm 110,1$ Ед/л соответственно. Условно эти значения были приняты за показатели для сравнения с уровнем указанных ферментов у обследованных детей с нарушениями микробиоценоза кишечника.

У 100% обследованных детей ($n=40$) были выявлены нарушения микробиоценоза кишечника I степени – у 42%, II степени – у 55%, III степени – у 3%, у данной группы детей мы провели исследование гидролаз в динамике наблюдения за энтеральным гомеостазом ферментов. При этом наблюдался дефицит бифидобактерий в 62,5% случаев ($p<0,01$), лактобактерий – в 27,5% ($p<0,01$), в 27,5% случаев отмечался рост количества *E. coli* с измененными ферментативными свойствами (гемолизующая кишечная палочка) ($p<0,05$). В факультативной части микробиоценоза отмечалось превышение нормального уровня некоторых УПМ: бактерий рода *Clostridium* у 30% обследованных ($p<0,01$), бактерий *S. aureus* в 17,5% случаев ($p<0,01$), у 22,5% обследованных были обнаружены высокие титры грамотрицательных представителей УПФ (*Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Alcaligenes* и др.) ($p<0,01$).

Анализ дисбаланса ферментативного состава слюны у обследованных детей раннего возраста ($n=40$) показал достоверное повышение активности амилазы слюны $21935,2 \pm 1568,9$ Ед/л, ($p \leq 0,05$) (рисунок 1). Щелочнофосфатазная активность слюны $12,5 \pm 2,7$ Ед/л соответствовала показателям сравнения (рисунок 2). Слюнные железы тонко реагируют на изменения функционального состояния организма, связанные с нарушениями кишечного биоценоза, что приводит к увеличению активности ферментов.

Ферментативный анализ кала обследованных детей раннего возраста ($n=40$) также показал повышение активности кишечной амилазы $13418,1 \pm 2681,0$ Ед/л (рисунок 3). Повышение уровня амилазы в кале обусловлено как дисбалансом состава микрофлоры и нарушением инактивации гидролаз, так и изменениями в слизистой структуре кишечника, воспалительными явлениями и как следствие повышенной десквамацией клеточного эпителия. Кроме того, амилаза кала может иметь и бактериальное происхождение.

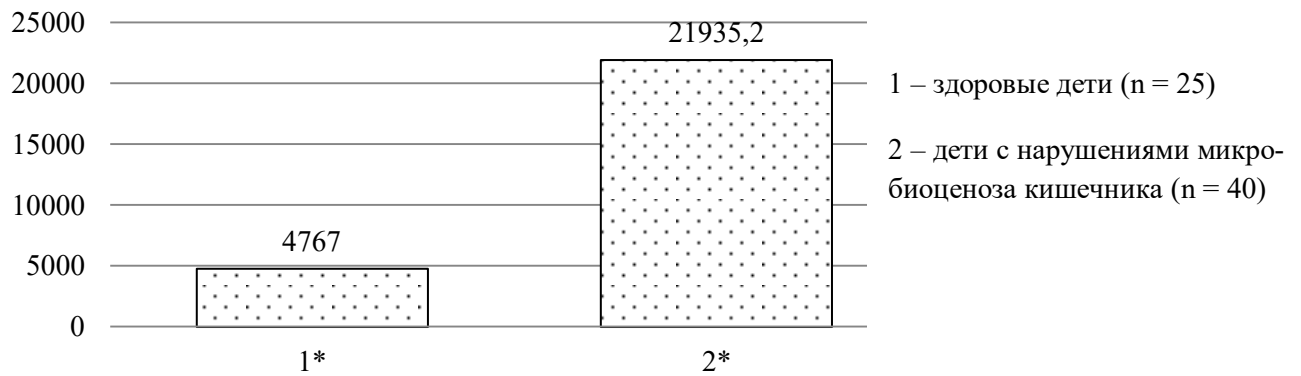


Рис. 1. Активность амилазы слюны (Ед/л).

Примечание: * – $p \leq 0,05$ при сравнении результатов групп

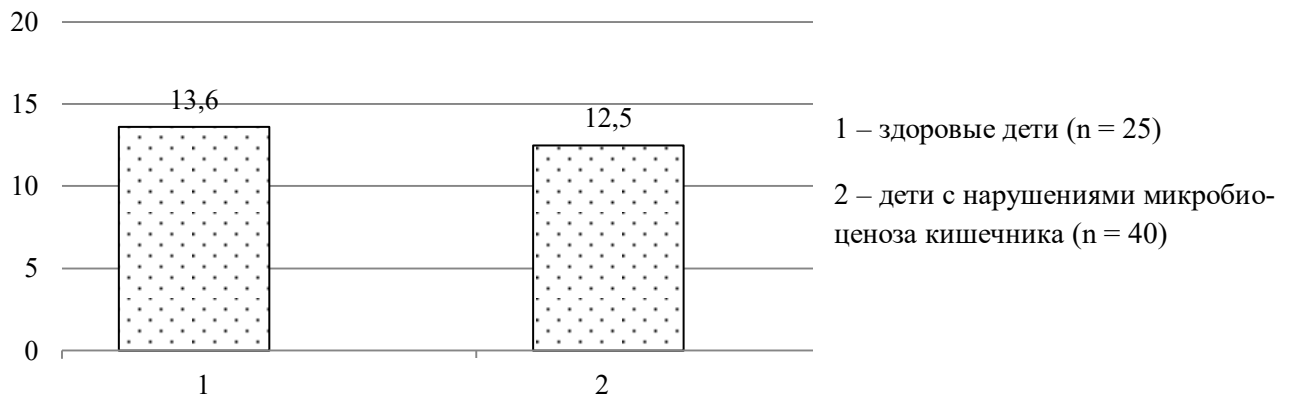


Рис. 2. Активность щелочной фосфатазы слюны (Ед/л).

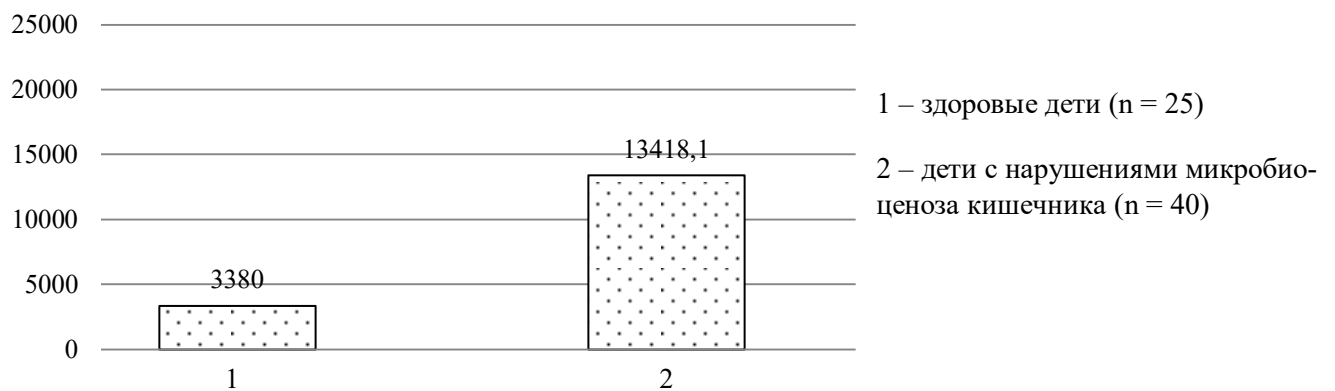


Рис. 3. Активность амилазы копрофильтрата (Ед/л).

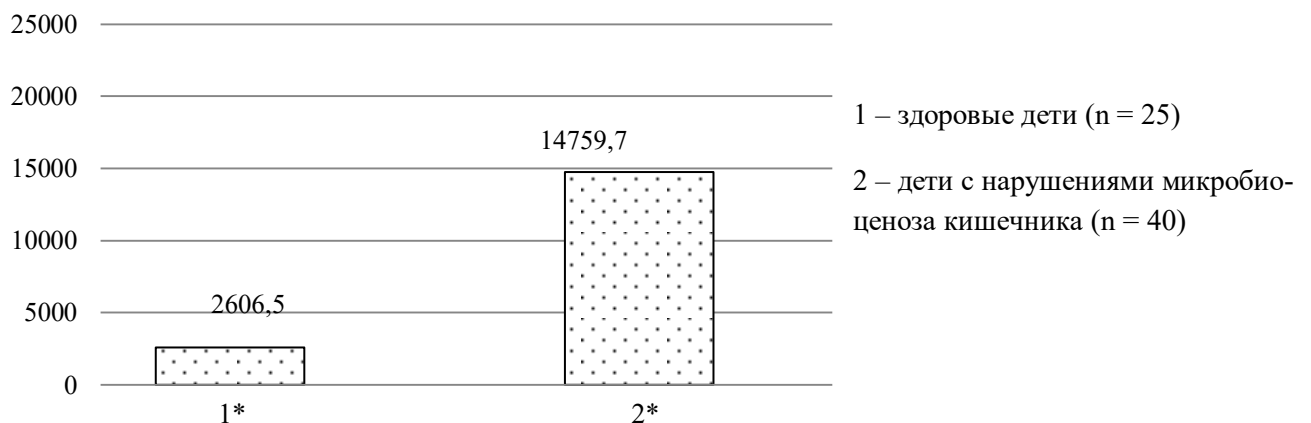


Рис. 4. Активность щелочной фосфатазы копрофильтрата (Ед/л).

Примечание: * – $p \leq 0,05$ при сравнении результатов групп.

Проведенные исследования выявили повышение активности щелочной фосфатазы в кале обследованных $14759,7 \pm 2248$ Ед/л, ($p \leq 0,05$) (рисунок 4). Следует отметить, что инактивация энзимов в толстой кишке у детей раннего возраста выражена слабо, с калом выделяется большое количество панкреатических и кишечных ферментов, а нарушения деятельности нормальной микрофлоры при дисбиотических изменениях тормозят расщепление и реабсорбцию щелочной фосфатазы.

В целом наблюдалась повышенная экскреция ферментов как слюной так и кишечником, что отражает воспалительные процессы в кишечнике и подтверждает непосредственную взаимосвязь функционального состояния пищеварительных желез с процессами метаболизма, нарушение которых имеет особое значение в генезе любого заболевания. Полученные данные соответствуют результатам работ Н.Ф. Камакина, И.А. Частоедовой и соавторов в вопросах изучения функциональной активности пищеварительных ферментов при патологии желудочно-кишечного тракта [1].

Корреляционный анализ ферментативного спектра выявил прямую зависимость между амилазой и щелочной фосфатазой слюны ($r=0,328$, при $p=0,038$). Также отмечены межсистемные коррелятивные связи гомеостатических систем: амилаза и бифидобактерии ($r=-0,461$, при $p=0,009$).

Таким образом, нарушения эубиоза кишечника у детей сопровождаются выраженными и стойкими изменениями ферментного статуса, при этом наблюдается перераспределение путей выделения гидролаз из организма. Межсистемные коррелятивные связи указывают на вероятное возрастание напряженности углеводного метаболизма при нарушении микробиоценоза кишечника, что приводит к сопряжению работы ферментных систем и микробного гомеостаза.

Определение в кале содержания и активности гидролаз может быть использовано для диагно-

стики нарушений микрофлоры кишечника, а также в качестве критерия эффективности проведенного лечения и восстановления функциональной активности кишечника. А при коррекции нарушений микробиоценоза кишечника требуется назначение, кроме базового лечения, энзимотерапии для коррекции ферментного гомеостаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Камакин Н.Ф., Частоедова И.А., Григорович М.С., Лопатина Л.А. Функциональная активность пищеварительных ферментов при патологии желудочно-кишечного тракта с нарушением микробиоценоза кишечника // Вопросы питания. – 2012. – Т. 81, № 4. – С. 53-57.
2. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей. – М.: Медицина, 1991. – 240 с.
3. Литюшкина М.И. Активность кишечных ферментов у больных с осложненным течением язвенной болезни // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. XV, № 2. – С. 73-75.
4. Сухарев Т.Н., Ермолаева Н.А., Беда В.Ю., Тезза В.Ю. Организация иммунохимических исследований лактоферрина в слюне для оценки состояния здоровья // Новые технологии, методы диагностики, лечения, профилактики. – 2008. – № 4 (29). – С. 81-84.
5. Тохунец Э.К. Активность фосфатаз в слюне при начальных формах поражения пародонта // Медицинский вестник Эрбуну. – 2009. – № 2. – С. 71-75.
6. Шилькиева И.А., Кондратенко Е.И., Горст Н.А. Оценка адаптационных процессов организма по показателям ферментативной активности слюны у первоклассников // Естественные науки. – 2011. – № 3 (36). – С. 142-146.
7. Частоедова И.А., Точилина О.А. Оценка рациона питания и ферментовыделительной функции у детей раннего возраста с дисбактериозом кишечника // Вятский медицинский вестник. – 2011. – № 3-4. – С. 50-53.

СТРУКТУРА СМЕРТНОСТИ И ОЦЕНКА РИСКА СМЕРТИ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА (ДАННЫЕ РЕГИСТРА РЕКВАЗА ФП-КУРСК)

© Михин В.П.¹, Масленникова Ю.В.¹, Лукьянов М.М.², Громнацкий Н.И.¹,
Кудряшов Е.В.², Кляшторный В.Г.²

¹ Курский государственный медицинский университет, Курск;

² Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины, Москва

E-mail: u_maslennikova@mail.ru

В статье изложена структура смертности больных с сочетанием фибрилляции предсердий (ФП) и ишемической болезни сердца (ИБС) в условиях ретроспективно-проспективного госпитального регистра РЕКВАЗА ФП-Курск, проводившегося с 2013 г. по 2016 г. На госпитальном и постгоспитальном этапах лечения описаны основные причины фатального исхода у включенных пациентов, в том числе с учетом профильности блоков отделений стационара (кардиологический, терапевтический, неврологический). Ведущими причинами смертности чаще всего были мозговой инсульт и инфаркт миокарда. По результатам проведенного многофакторного регрессионного анализа установлены факторы риска, оказывающие негативное влияние на прогноз, а также риск смерти как от всех причин, так и от сердечно-сосудистых заболеваний у больных ФП с ИБС.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, регистр, проспективное наблюдение, анализ причин смерти, риск смертельного исхода.

STRUCTURE OF MORTALITY AND EVALUATION OF DEATH RISK IN PATIENTS WITH COMBINATION OF ATRIAL FIBRILLATION AND CORONARY HEART DISEASE (RECVASA AF-KURSK REGISTRY DATA)

Mikhin V.P.¹, Maslennikova Yu.V.¹, Lukyanov M.M.², Gromnatskiy N.I.¹, Kudryashov E.V.², Klyashorny V.G.²

¹ Kursk State Medical University, Kursk; ² National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow

The article describes the structure of mortality in patients with combination of atrial fibrillation (AF) and coronary heart disease (CHD) under the conditions of the retrospective-prospective hospital register RECVASA AF-Kursk that was held during 2013-2016. At the hospital and post-hospital stages of treatment, the main causes of fatal outcome in patients included are described taking into account the profile of hospital departments (cardiological, therapeutic, neurological). Stroke and myocardial infarction are considered to be the most common fatal outcomes in patients with CHD and AF, according to the results of the Registry. By using multifactorial Cox regression analysis we defined main risk factors with negative effect on the prognosis and the risk of death from all causes and from cardiovascular diseases in patients with both AF and CHD.

Keywords: atrial fibrillation, coronary heart disease, registry, prospective study, outcomes, cause of death analysis, risk of fatal outcome.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением ритма сердца, ассоциированным с увеличением риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО), в том числе фатальных [8]. В большинстве случаев ФП сочетается с ишемической болезнью сердца (ИБС) [13, 18], которая является одной из ведущих причин смерти от сердечно-сосудистых событий [5]. Однако структура причин смерти и факторов, влияющих на смертность у больных с сочетанием ФП и ИБС, остается недостаточно изученной. У данной категории больных негативное влияние на прогноз оказывают факторы возраста, избыточной частоты сердечных сокращений (ЧСС), наличие в анамнезе инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ) [15, 16].

Основной стратегией снижения риска фатальных осложнений у больных ФП является профилактика ТЭО и применение оральные антикоагулянтов [6]. Для больных ИБС основным подходом

для снижения смертности является коррекция факторов риска, в частности таких, как дислипидемия и артериальная гипертензия (АГ) [3, 12]. Как правило, пациенты с сочетанием ФП и ИБС имеют несколько факторов риска, а также хроническую сердечную недостаточность и другую кардиальную и некардиальную патологию [8, 11, 17]. Таким образом, важным представляются определение ведущих причин смерти у больных с сочетанием ФП и ИБС и выявление факторов, повышающих риск развития фатальных осложнений, а также разработка более индивидуализированных схем ведения и лечения, направленного на снижение смертности. Оптимальным методом, позволяющим в реальной клинической практике получить наиболее полное представление о частоте фатальных осложнений и их возможных причинах у больных с сочетанной патологией, такой как ФП и ИБС, является создание медицинского регистра [4].

В этой связи представляется актуальной цель данного исследования – провести анализ причин смерти и риска смерти у больных ФП в сочетании с ИБС с учетом специализации различных отделений терапевтического профиля стационара в условиях ретропроспективного регистра РЕКВАЗА ФП-Курск.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование РЕКВАЗА ФП-Курск является частью многоцентрового исследования РЕКВАЗА ФП, протокол которого был разработан на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» (Москва). В настоящей работе проанализированы данные 480 больных с сочетанием ИБС и ФП из числа больных, включенных в Регистр РЕКВАЗА ФП-Курск. Исследование состояло из ретроспективного и проспективного этапов. Включение в регистр осуществлялось согласно следующим критериям: наличие в диагнозе ФП, территориальное прикрепление пациентов к 4 городским поликлиникам, ближайшим к стационару, постоянное проживание в г. Курске или в Курской области, госпитализация в Курскую городскую клиническую больницу скорой медицинской помощи за период с июня 2013-го по май 2014 года в отделения общетерапевтического профиля: кардиологии, неотложной кардиологии (кардиологический блок отделений – КБ, $n=209$), терапии, эндокринологии (терапевтический блок – ТБ, $n=170$), неврологии (неврологический блок – НБ, $n=101$).

По данным историй болезни заполнялись карты Регистра, в которые были внесены сведения о клинико-anamnestической характеристике пациентов, структуре диагноза и осложнениях ФП, результатах лабораторно-инструментальных исследований, лечении. На постгоспитальном этапе (ПГЭ) посредством очного или телефонного контакта с больными или их родственниками устанавливался жизненный статус и причина смерти у пациентов, выписанных из стационара. Более подробное описание дизайна исследования было представлено нами в предшествующих публикациях [7].

В исследование включены 261 женщина и 219 мужчин, средний возраст – $70,4 \pm 10,3$ года. Средняя длительность наблюдения составила $28,2 \pm 6,7$ месяца. Из 425 выписанных из стационара на ПГЭ удалось установить статус 401 (95%) пациента и не удалось – 24 (5%) пациентов.

Данные, полученные из историй болезни и в результате опроса, анализировались с применением методов 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^2 -квadrat. Проведен анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера, результаты которого представлены в виде логарифмической кривой, где цензурированными считались сведения о больных, которые пережили весь период наблюдения и в дальнейшем не изучались. Факторы, влияющие на риск смерти, были определены при помощи многофакторного регрессионного анализа с применением модели Кокса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования установлено, что 426 из 480 (88,8%) включенных в исследование больных имели сочетание диагнозов ФП, ИБС, ХСН и АГ. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были сахарный диабет, ожирение и болезни почек (26%, 20,4% и 18% случаев соответственно). Среднее число диагнозов на момент референсной госпитализации на одного пациента составило $5,5 \pm 1,5$.

Из 480 больных с сочетанием ФП и ИБС умерло 163 (34%) пациента. Умерли в стационаре 55 из 480 (11,4%) пациентов. На постгоспитальном этапе смертность составила 26,9% (108 из 401 пациентов, жизненный статус которых удалось уточнить в ходе проспективного наблюдения). Патологоанатомическое вскрытие проведено в 76,4% случаев на ГЭ и лишь в 49,1% случаев на ПГЭ ($p=0,002$).

На момент референсной госпитализации из 163 больных в 64,4% случаев установлена постоянная форма ФП, в 54% – ХСН 3-4 ФК, в 16% – острый ИМ, в 27% – случаев постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), острый МИ и его последствия перенесли 35,6% и 14,1% больных соответственно. В сравнении с выжившими больными имеются существенные различия в частоте наличия постоянной формы ФП (42,2%, $p<0,0001$), острого ИМ (6,5%, $p=0,002$), ПИКС (18,1%, $p=0,04$) и острого МИ (9,6%, $p<0,0001$). Однако не выявлено значимых различий в частоте ХСН III-IV ФК (49,8%, $p=0,5$) и последствий МИ (8,5%, $p=0,09$). На рис. 1 представлена доля умерших разных блоков отделений в стационаре и на ПГЭ этапе.

Структура причин смерти больных на разных этапах лечения представлена в табл. 1. Установлено, что МИ, как причина смерти, устанавливался на обоих этапах чаще всего, при этом доля умерших от МИ была в стационаре в 1,2 раза больше, чем на ПГЭ.

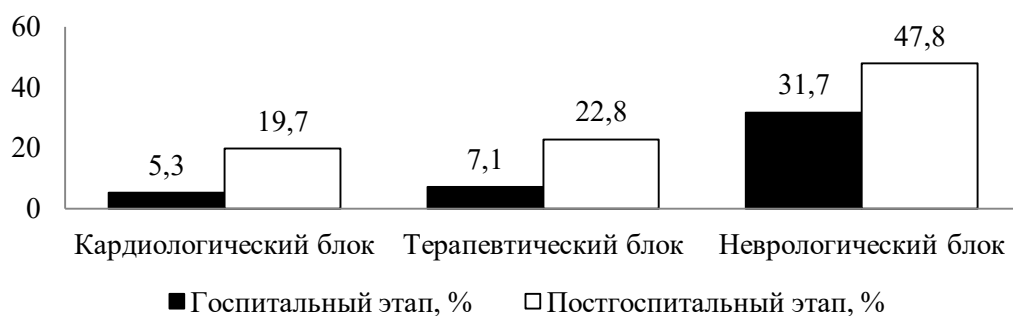


Рис. 1. Частота фатальных исходов в различных блоках отделений на госпитальном и постгоспитальном этапах наблюдения (%).

Примечание: * – достоверные различия на ГЭ, по сравнению с НБ ($p < 0,0001$); ** – достоверные различия на ПГЭ, по сравнению с НБ ($p < 0,0001$).

Таблица 1

Структура причин смерти больных с сочетанием ИБС и ФП на госпитальном и постгоспитальном этапах лечения (n, %)

Причины смерти	Этап	
	Госпитальный (n=55)	Постгоспитальный (n=108)
Мозговой инсульт	29 (52,7%)*	24 (22,2%)
ЦВБ (в т.ч. последствия МИ)	1 (1,8%)	7 (6,5%)
ИМ/ОКС	15 (27,3%)*	13 (12%)
Др. болезни сердца (ХСН)	4 (7,3%)	23 (21,3%)*
ТЭЛА/тромбоэмболии	1 (1,8%)	5 (4,6%)
Кровотечение	0	1 (0,9%)
Др. причины	5 (9,1%)	23 (21,3%)*
Неизвестно	-	12 (11,2%)

Примечание: * – $p < 0,05$ для ГЭ и ПГЭ, ЦВБ – цереброваскулярная болезнь, ИМ/ОКС – инфаркт миокарда/ острая коронарная смерть, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

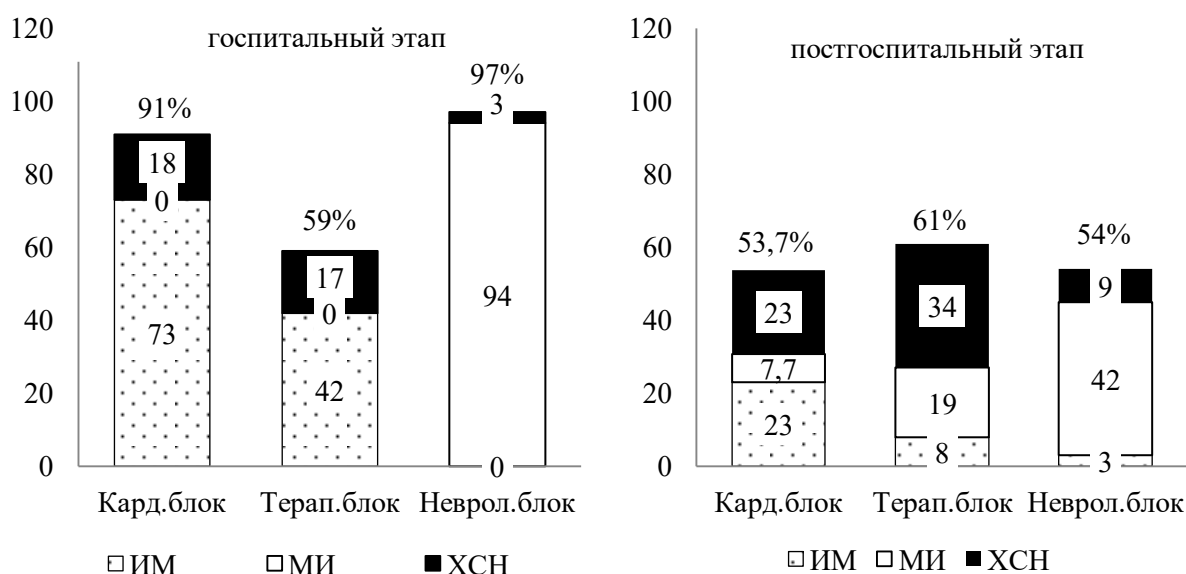


Рис. 2. Доля умерших на госпитальном и постгоспитальном этапах от ИМ, МИ, ХСН среди больных, находившихся на лечении в кардиологическом, терапевтическом и неврологическом блоках отделений (%).

Примечание: $p < 0,05$ для КБ и ТБ по частоте ИМ, для НБ по частоте МИ на госпитальном и постгоспитальном этапах.

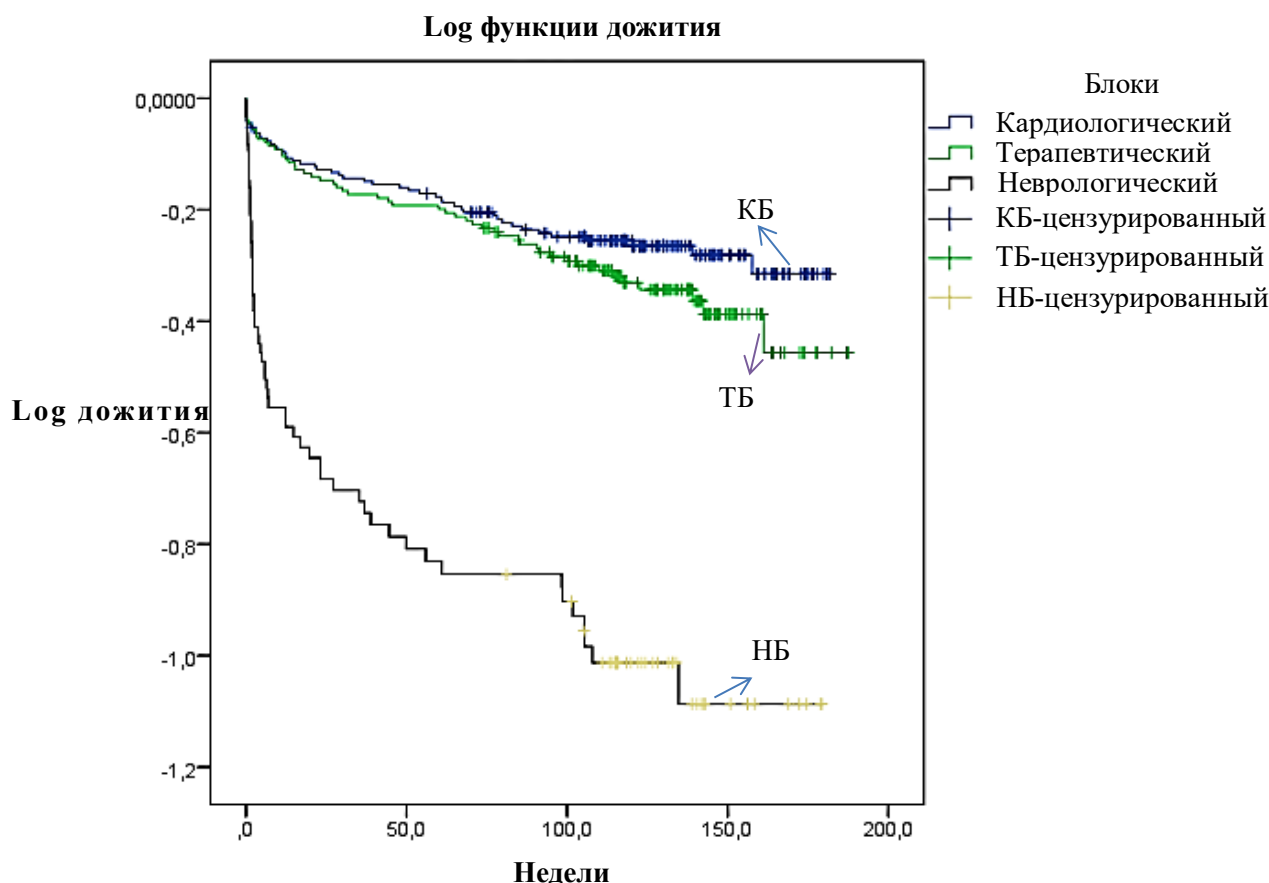


Рис. 3. График функции дожития у больных, выписанных из разных блоков отделений БСМП.

На ГЭ у 27% пациентов в качестве причины смерти установлен ИМ, а на ПГЭ были констатированы и другие сердечно-сосудистые причины летального исхода, в т.ч. декомпенсация ХСН – $n=23$ (21%). К некардиальным причинам фатального исхода на ГЭ относились единичные случаи пневмонии ($n=1$, 1,8%), аневризмы аорты ($n=1$, 1,8%), тромбофлебита глубоких вен нижних конечностей ($n=1$, 1,8%), на ПГЭ – онкопатология ($n=6$, 5,6%), хирургические причины ($n=5$, 4,6%), заболевания легких ($n=3$, 2,8%).

На рис. 2 представлена частота наличия МИ, ИМ и ХСН, как ведущих причин фатального исхода у больных с сочетанием ФП и ИБС на госпитальном и постгоспитальном этапах лечения. В стационаре в KB и TB, в 73% и 42%, соответственно, устанавливался ИМ, а на ПГ этапе ХСН в 23% и 34% случаев. В свою очередь, в условиях пребывания в NB и после выписки из него частота встречаемости МИ была наибольшей.

При анализе выживаемости среди больных (рис. 3), выписанных из различных блоков отделений, выявлено значительное увеличение смертности у больных NB (в 85% случаев больные в NB находились на лечении по поводу МИ), причем наиболее выраженный рост смертности отмечен в первый месяц после выписки из стационара (значение $\chi^2=77$, Log Rank (Mantel-Cox), 2 степени свободы, $p<0,0001$).

Результаты проведенного многофакторного регрессионного анализа по методу Кокса для конечной точки смерти от всех причин на у больных ИБС в сочетании с ФП представлен в таблице 2. При увеличении возраста с каждым годом риск смерти возрастал на 6%. При ЧСС 90 и более уд./мин. риск смерти возрастал в 1,6 раза, при наличии перенесенного ИМ – в 1,9 раза, при ХСН III-IV ФК – в 1,5 раза. Достоверных различий риска смерти от всех причин в зависимости от пола, перенесенного ранее МИ не выявлено.

Учитывая разнородность отделений, также проведен сравнительный анализ причин смерти в блоках, при этом TB являлся референсным. Установлено, что риск смерти у больных, выписанных из NB, увеличен в 2,3 раза, а больные, выписанные из KB, имеют тенденцию к снижению риска смерти от всех причин (таблица 2).

В таблице 3 приведены результаты многофакторного анализа риска смерти от сердечно-сосудистых причин (73 случая). Установлено, что риск смерти возрастал при увеличении возраста на 1 год на 6%, при ЧСС более 90 – в 2 раза, ХСН (ФК 3-4) в 1,9 раза. В сравнении с больными, выписанными из референсного TB, риск смерти от ССЗ был в 2,3 раза меньше у больных, находившихся на лечении в KB, и в 3,1 раза больше у больных NB.

Таблица 2

Параметры регрессии Кокса для конечной точки «смерть от всех причин»
(108 событий среди 425 пациентов)

Фактор	Относительный риск (ОР)	p	95% ДИ для ОР
Возраст, на 1 год	1,06	<0,001	1,03-1,08
Пол (Муж = 1 vs Жен = 0)	1,07	0,749	0,71-1,60
<u>ЧСС/ Heart rate</u>			
менее 90 уд./мин. (реф.)			
90 и более	1,65	0,018	1,09-2,51
Нет данных	0,77	0,797	0,10-5,71
Инфаркт миокарда в анамнезе	1,88	0,005	1,21-2,91
Мозговой инсульт в анамнезе	1,52	0,133	0,88-2,64
ХСН (3-4 ФК)	1,54	0,047	1,01-2,35
<u>Блоки отделений</u>			
Терапевтический (референс.)			
Кардиологический	0,64	0,110	0,36-1,11
Неврологический	2,30	0,010	1,21-4,35

Таблица 3

Параметры регрессии Кокса для конечной точки «смерть от сердечно-сосудистых причин»
(73 события среди 425 пациентов)

Фактор	Относительный риск (ОР)	P	95% ДИ для ОР
Возраст, на 1 год	1,06	<0,001	1,03-1,10
Пол (Муж = 1 vs Жен = 0)	1,22	0,433	0,74-2,00
<u>ЧСС/ Heart rate</u>			
менее 90 уд./мин. (реф.)	2,00	0,009	1,19-3,37
90 и более	1,50	0,696	0,20-11,52
Нет данных			
Инфаркт миокарда в анамнезе	1,82	0,031	1,06-3,14
Мозговой инсульт в анамнезе	1,37	0,380	0,68-2,75
ХСН (3-4 ФК)	1,88	0,020	1,11-3,21
<u>Блоки отделений</u>			
Терапевтический (реф.)			
Кардиологический	0,44	0,025	0,22-0,90
Неврологический	3,13	0,005	1,42-6,90

По результатам исследования установлено, что среди больных ФП с ИБС, находившихся на лечении в БСМП г. Курска, отмечался высокий уровень смертности, составивший 34% за 2-летний период наблюдения. У умерших больных чаще встречалась постоянная ФП, ИМ и острый МИ [10]. Наибольшая доля фатальных исходов отмечена среди больных, выписанных из неврологического блока БСМП, где большинство из них находилось на лечении по поводу МИ. Сходные результаты получены в регистре больных, перенесших ОНМК (исследование РЕГИОН), согласно которым отмечалось увеличение числа умерших, перенесших МИ в ранние сроки после выписки [2]. Кроме того, как показало наше исследование, МИ – наиболее распространенная причина фатального исхода (57%), особенно на госпитальном этапе, средний балл по шкале

СНА2Ds2-VASc у таких больных составил $5,6 \pm 1,6$ балла.

Установлено, что у больных с сочетанием ИБС и ФП наличие инфаркта миокарда способствует увеличению риска смерти от всех причин в 1,9 раза и в 1,82 раза от сердечно-сосудистых причин, что соотносится с результатами регистра ПРОГНОЗ ИБС, согласно которым риск смерти выше в 1,76 раза при наличии признаков нестабильности течения ИБС в анамнезе (острый коронарный синдром, острый ИМ, нестабильная стенокардия) [9].

По результатам многофакторного анализа с использованием модели Кокса у больных ИБС с ФП выявлено достоверное негативное влияние на прогноз при ХСН (ФК 3-4). По данным исследования DIAMOND у больных ХСН при наличии сочетания ФП с ИБС выявлено увеличение риска

смерти, в сравнении с больными ФП без ИБС [14].

Согласно данным ряда исследований доказана взаимосвязь ЧСС с увеличением риска неблагоприятного исхода у больных с артериальной гипертонией и ИБС [2]. В нашем исследовании показано, что увеличение ЧСС более 90 уд. в мин. у больных с сочетанием ФП и ИБС, независимо от формы ФП, увеличивает риск смерти как от всех, так и от СС причин в 1,65 и в 2 раза соответственно.

Полученные в рамках исследования РЕКВАЗА ФП-Курск результаты у больных с ФП в сочетании с ИБС подтверждаются данными амбулаторно-поликлинического регистра РЕКВАЗА у больных АГ и ИБС с ХСН и ФП в условиях Рязанской области, согласно которым значимое негативное влияние на прогноз имеют возраст, мужской пол, наличие ИМ и МИ в анамнезе, СД, ХОБЛ, ХСН (ФК 3-4), стенокардия напряжения (ФК 3-4), постоянная форма ФП, АД <110/75 и >180/110 мм рт.ст., СКФ <45 мл/мин, ЧСС >90/мин, сочетания диагнозов АГ, ИБС, ХСН и АГ, ИБС, ХСН, ФП [1].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что больные ИБС с ФП относятся к группам очень высокого риска фатальных осложнений, среди которых преобладают МИ, а также ИМ и декомпенсация ХСН. Больные ФП в сочетании с ИБС требуют не только адекватной профилактики и коррекции ТЭО, но и эффективного лечения ХСН, а также ИБС и АГ. Следует учитывать, что больные с сочетанием ФП и ИБС, в особенности при постоянной ФП, перенесенных в анамнезе МИ и/или ИМ, при высоком ФК ХСН имеют увеличенный риск смерти в сравнении с больными ИБС и ФП при отсутствии этих факторов.

Таким образом, проведенный анализ в рамках регистра РЕКВАЗА ФП-Курск показал наличие высокого уровня смертности у больных с сочетанием ИБС и ФП, который составляет 11,4% на госпитальном и 27,0% на ПГ этапах исследования. Среди основных причин фатального исхода на ГЭ отмечался МИ (53%) и ИМ (27%), на ПГЭ – МИ (22%) и декомпенсация ХСН (21%). Отмечались единичные случаи ТЭЛА (4,6% на ПГ этапе). Случаев смерти от кровотечения в стационаре у больных с ФП и ИБС не зафиксировано, а на ПГ этапе – всего 0,9% случаев. Установлено, что у больных, выписанных из НБ отделений стационара, смертность от всех причин была наибольшей (48%), в сравнении с пациентами из других отделений БСМП, и максимальной в первый месяц после выписки из стационара. Случаев фатального МИ у больных КБ и ТБ в условиях стационара не было, однако после выписки 8% больных КБ и 19% ТБ умерли от МИ. На ПГ этапе была меньше

частота фатального ИМ у больных КБ и ТБ (23% и 8% соответственно).

Результаты многофакторного регрессионного анализа по модели Кокса продемонстрировали значимое негативное влияние на прогноз и риск смерти как от всех причин, так и от ССЗ следующих факторов: возраст (при увеличении на 1 год – ОР=1,06 ДИ=1,03-1,08 и ОР=1,06 при ДИ=1,03-1,10 соответственно), ЧСС 90 и более ударов в минуту (ОР=1,65 при ДИ=1,09-2,51 и ОР=2,00 при ДИ=1,19-3,37), перенесенный ИМ (ОР=1,88 при ДИ=1,21-2,91 и ОР=1,82 при ДИ=1,06-3,14), ХСН (3-4 ФК) (ОР=1,54 при ДИ=1,01-2,35 и ОР=1,88 при ДИ=1,11-3,21).

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Больные ФП в сочетании с ИБС нуждаются в наиболее тщательном наблюдении в первый месяц после выписки из неврологического стационара, особенно после лечения по поводу ОНМК, с целью предупреждения возможных фатальных осложнений.

2. Достижение целевой ЧСС менее 90 ударов в минуту и соответствующая коррекция ХСН являются фактором значимого снижения риска смерти у больных с сочетанием ФП и ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Воробьев А.Н., Загребельный А.В., Перверзева 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., Базаева Е.В., Козминский А.Н., Мосейчук К.А., Кляшторный В.Г., Кудряшов Е.В. Амбулаторно-поликлинический регистр РЕКВАЗА: данные проспективного наблюдения, оценка риска и исходы у больных с кардиоваскулярными заболеваниями // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 53-62. – doi: 10.15829/1728-8800-2015-1-53-62
2. Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Кутишенко Н.П., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Стаховская Л.В., Воробьев А.Н., Загребельный А.В., Кутишенко Н.П., Козминский А.Н., Мосейчук К.А., Перверзева К.Г., Правкина Е.А., Белова Е.Н., Кудряшов Е.В., Деев А.Д. Исследование «РЕГИстр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН)». Часть 2. Амбулаторный проспективный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по результатам пилотного этапа исследования) // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 1. – С. 4-17. – doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-1-4-17.
3. Бойцов С.А. Механизмы снижения смертности от ишемической болезни сердца в разных странах мира // Профилактическая медицина. – 2013. – № 5. – С. 9-18.

4. Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лукьянов М.М., Загребельный А.В., Гинзбург М.Л. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – № 1. – С. 4-9.
5. Гофман Е.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д., Малышева А.М., Полянская Ю.Н., Толпыгина С.Н., Мазеев В.П. Первые результаты исследования ПРОГНОЗ ИБС // Клиницист. – 2012. – № 1. – С. 56-62. – doi: 10.17650/1818-8338-2012-1-56-62.
6. Карнов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А., Лупанов В.П., Панченко Е.П., Комаров А.Л., Ежов М.В., Ширяев А.А., Самко А.Н., Соболева Г.Н., Сорокин Е.В. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации // М. : Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2013. – С. 6-8.
7. Михин В.П., Масленникова Ю.В., Лукьянов М.М. Структура госпитализации и антитромботическая терапия у больных фибрилляцией предсердий в сочетании с ишемической болезнью сердца (данные регистра РЕКВАЗА ФП-Курск) // Архивъ внутренней медицины. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 217-223. – doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-217-223
8. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., Попов С.В., Ревивили А.Ш., Шубик Ю.В., Явлов И.С. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий // Рекомендации ВНОК, ВНОА, АССХ (2012). – 2013. – № 4. – С. 6-36.
9. Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Гофман Е.А., Деев А.Д. Новая шкала прогнозирования риска смерти и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных из регистра «ПРОГНОЗ ИБС» в отдаленном периоде // Кардиология. – 2016. – № 6. – С. 12-17. – doi: 10.18565/cardio.2016.6.12-17
10. Якусевич В.В., Позднякова Е.М., Якусевич Вл.В., Симонов В.А., Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М., Загребельный А.В., Бойцов С.А. Амбулаторный пациент с фибрилляцией предсердий: основные характеристики. Первые данные регистра РЕКВАЗА ФП-Ярославль // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 2. – С. 149-152.
11. Badheka A.O., Rathod A., Kizilbash M.A., Bhardwaj A., Ali O., Afonso L., Jacob S. Comparison of Mortality and Morbidity in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure With Preserved Versus Decreased Left Ventricular Ejection Fraction // Am J Cardiol. – 2011. – Vol. 108, N 9. – P. 1283-1288. – doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.045.
12. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castellà M., Diener H.C., Heidbuchel H., Hendriks J., Hindricks G., Manolis A.S., Oldgren J., Alexandru Popescu B., Schotten U., Van Putte B., Vardas P. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // Europace. – 2016. – Vol. 18, N 11. – P.1609-1678. – doi: 10.1016/j.rec.2016.11.033.
13. Kravev S., Schneider K., Lang S., Süselbeck T., Borggrefe M. Incidence and Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing First-Time Coronary Angiography // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, N 9. – P. e24964. – doi: 10.1371/journal.pone.0024964.
14. Pedersen O.D., Søndergaard P., Nielsen T., Nielsen S.J., Nielsen E.S., Falstie-Jensen N., Nielsen I., Køber L., Burchardt H., Seibaek M., Torp-Pedersen C.; DIAMOND study group investigators. Atrial fibrillation, ischemic heart disease, and the risk of death in patients with heart failure // European Heart Journal. – 2006. – Vol. 27, N 23. – P. 2866-2870. – doi: 10.1093/eurheartj/ehl359.
15. Seccareccia F., Pannozzo F., Dima F., Minoprio A., Menditto A., Lo Noce C., Giampaoli S. Heart Rate as a Predictor of Mortality: The MATISS Project // Am J Public Health. – 2001. – Vol. 91, N 8. – P. 1258-1263.
16. Senoo K, Lip GY. Relationship of Age With Stroke and Death in Anticoagulated Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: AMADEUS Trial // Stroke. – 2015. – Vol. 46, N. 11. – P. 3202-3207. – doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010614.
17. Taggar J.S., Mari'n F., Lip G.Y.H. Mortality in patients with atrial fibrillation: improving or not? // EP Europace. – 2008. – Vol. 10, N. 4. – P. 389-390. – doi: 10.1093/europace/eun054
18. Violi F., Soliman E.Z., Pignatelli P., Pastori D. Atrial Fibrillation and Myocardial Infarction: A Systematic Review and Appraisal of Pathophysiologic Mechanisms // Journal of the American Heart Association. – 2016. – Vol. 5, N 5. – P. 1-14. – doi: 10.1161/JAHA.116.003347.

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ И ХРОНИЧЕСКИМИ ГЛОМЕРУЛОПАТИЯМИ

© *Жизневская И.И., Хмелевская И.Г., Разинькова Н.С., Миненкова Т.А., Яковлева А.В.*

Кафедра педиатрии Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: aleksandra.ykv@gmail.com

Одной из основных проблем современной клинической нефрологии является рост распространенности гломерулопатий в детском возрасте, склонность патологического ренального процесса к прогрессированию, развитию необратимых изменений, приводящих к хронической почечной недостаточности и инвалидизации пациентов детского возраста. В данной работе изучались особенности гуморального иммунитета при остром и хроническом течении гломерулонефрита у детей. Установлено, что развитие острого гломерулонефрита характеризуется гиперпродукцией иммуноглобулинов А, М, G, купирующейся к концу первого года. В отличие от острого, при хроническом гломерулонефрите в периоде манифестации отмечаются более выраженные и стойкие в динамике иммунные нарушения, характеризующиеся повышенным содержанием иммуноглобулинов А и G и сохраняющиеся в течение первого года от начала заболевания. Исходя из результатов, можно рекомендовать использовать выявленные показатели в качестве предикторов хронического течения гломерулонефрита у детей.

Ключевые слова: гломерулонефрит, гуморальный иммунитет, дети, прогноз.

FEATURES OF THE IMMUNE STATUS IN CHILDREN WITH ACUTE AND CHRONIC GLOMERULOPATHY

Zhiznevskaya I.I., Khmelevskaya I.G., Razinkova N.S., Minenkova T.A., Yakovleva A.V.

Department of Pediatrics of Kursk State Medical University, Kursk

One of the main problems of modern clinical nephrology is the increase in the prevalence of glomerulopathy in childhood, renal pathological process tends to progress and develop irreversible changes that lead to chronic kidney disease and disability in pediatric patients. This research examined the features of humoral immunity in acute and chronic course of glomerulonephritis in children. It was found that the development of acute glomerulonephritis is characterized by the overproduction of immunoglobulins A, M, and G docked at the end of the first year. In contrast to acute glomerulonephritis, chronic one in manifestation period reveals the immune disorders which are more pronounced and persistent in the dynamics. The immune disorders are characterized by the increased content of immunoglobulin A and G, and continue during the first year of the onset. Based on the results, we can recommend the use of indicators identified as predictors of chronicity of glomerulonephritis in children.

Keywords: glomerulonephritis, humoral immunity, children, forecast.

По имеющимся литературным данным гломерулонефрит (ГН) рассматривают как иммуноопосредованное заболевание почек с диффузным пролиферативно-экссудативным поражением клубочкового аппарата почек, обусловленным дисбалансом регуляторных механизмов иммунокомпетентных клеток и клеток почечного клубочка с вовлечением в патологический процесс других компонентов почечной ткани [8, 9].

Несмотря на то, что роль основных классов иммуноглобулинов (Ig) в развитии ГН в настоящее время не вызывает сомнений, в доступной литературе относительно небольшое число публикаций, посвященных исследованию Ig при ГН.

Антитела класса IgM относятся к «ранним», по структуре являются наиболее крупномолекулярными, слабоспецифичными, могут связывать сразу пять молекул антигена (АГ). Это ведет к образованию крупных ИК и способствует более быстрому выведению АГ из циркуляции, а также предотвращает возможность их прикрепления к клеткам и инициации патологического процесса.

Известно, что агглютинирующая и комплементсвязывающая способности IgM в сотни раз выше, чем у IgG. Согласно литературным данным, повышение концентрации IgM в сыворотке крови нередко отмечается при остром ГН (ОГН) либо обострении хронического гломерулонефрита (ХГН) [7, 8].

IgG являются основными антителами вторичного иммунного ответа. За счет активации комплемента, опсонизации и активации фагоцитоза реализуют свою основную биологическую функцию – защиту организма от возбудителей и продуктов их жизнедеятельности. Обладая высокой специфичностью, они активно участвуют в иммунном ответе и одновременно регулируют его за счет других гуморальных и клеточных факторов, определяя в конечном итоге его полноценность [2, 3]. По данным некоторых исследователей, падение концентрации IgG в крови и увеличение уровня их экскреции с мочой при ГН у взрослых является прогностически неблагоприятным симптомом и свидетельствует о хроническом течении

ГН [1, 5]. В некоторых работах выявлено значительное снижение IgG и повышение уровня IgM в сыворотке крови больных ОГН и у больных в фазе обострения хронического ГН, с нормализацией этих показателей в период ремиссии [9, 10]. В то же время сведения об уровне IgA при разных формах ГН остаются противоречивыми.

В клинических исследованиях, проводимых у взрослых, установлено, что в основе гломерулярных повреждений лежит активация В-лимфоцитов и синтез аутоантител. Предполагают, что у пациентов взрослого возраста уровень иммуноглобулинов сыворотки крови может коррелировать с клиническими проявлениями ГН, а не с морфологической формой заболевания [4, 6]. Однако, несмотря на доказанную роль гуморальных факторов иммунитета (иммуноглобулинов, В-лимфоцитов) в развитии воспаления в почках, степень участия и значимые патогенетические механизмы реализации их эффекта, особенно в детском возрасте, остаются малоизученными.

Все вышеизложенное обосновывает актуальность комплексного подхода к исследованию клинко-иммунологического статуса с позиции не только своевременной диагностики, но и возможности прогнозирования дальнейшего характера течения с целью определения патогенетически обоснованного лечения даже на ранних сроках заболевания.

Цель исследования – изучить особенности гуморального звена иммунитета при различных вариантах гломерулопатий у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 139 пациентов от 7 до 16 лет, госпитализированных в период манифестации заболевания, не имеющие нефротического синдрома, сопутствующей соматической и наследственной патологии, затрудняющей или делающей невозможной постановку диагноза и интерпретацию лабораторных показателей.

Лечение больных обеих групп в дебюте ГН осуществлялось с учетом существующих рекомендаций и включало базисную терапию (режим, диету, антибиотики), патогенетическую (антикоагулянты, дезагреганты) и симптоматические средства (мочегонные, гипотензивные).

В исследовании все пациенты с гломерулопатиями были госпитализированы в первые $3,0 \pm 0,82$ дня от момента появления клинической симптоматики.

Оценку клинического статуса, лабораторных и иммунологических параметров проводили при включении пациентов в исследование (на момент дебюта заболевания), через 45 дней и через

12 месяцев от момента манифестации ГН. По окончании 12 месяцев наблюдения ретроспективно дети были разделены на две группы в зависимости от исхода заболевания. При наличии мочевого синдрома более одного года диагностировали хронический гломерулонефрит. Клиническая форма заболевания устанавливалась на основании классификации, принятой на Всесоюзном симпозиуме в г. Виннице (1976 г.).

Оценку содержания показателей гуморального иммунитета – уровень CD20 (В-лимфоцитов) определяли непрямым иммунопероксидазным методом с использованием моноклональных антител (ТОО «Сорбент», г. Москва).

Концентрацию IgA, IgM, IgG исследовали методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini (1965).

Статистическую обработку результатов исследования проводили путем вычисления средней арифметической (М) и среднего квадратического отклонения (σ) с помощью программных комплексов «STATISTICA 6.0».

Достоверность различий сравниваемых показателей определяли с помощью t критерия Стьюдента [3]. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то что, по данным литературы, реакции гуморального иммунитета играют немаловажную роль в развитии гломерулонефрита, степень участия и ведущие патогенетические механизмы реализации эффекта иммуноглобулинов и В-лимфоцитов, особенно в детском возрасте, до сих пор остаются недостаточно изученными. В связи с этим мы исследовали уровень В-лимфоцитов (CD20+), концентрацию IgA, IgM и IgG в периферической крови, так как последние являются конечным продуктом В-клеток, что позволило оценить В-систему иммунитета как с количественной, так и с функциональной стороны.

Гуморальное звено иммунитета в начальном периоде и острого, и хронического гломерулонефрита характеризовалось снижением относительного и абсолютного содержания В-лимфоцитов и повышением уровня всех трех основных классов иммуноглобулинов – IgA, IgG, IgM.

При этом у пациентов с острым гломерулонефритом абсолютное число CD20+-лимфоцитов оказалось снижено – в 2,5 раза, а у детей с хроническим течением ГН – в 1,9 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), что, возможно, связано с дифференцировкой В-клеток в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобу-

лины, и их последующей миграцией в очаг иммунопатологического процесса в почечной ткани.

Содержание IgA при остром течении заболевания было в 1,4 раза, а при хроническом гломерулонефрите – в 1,8 раза выше контрольного значения ($p < 0,05$).

Концентрация IgG у больных с острым гломерулонефритом увеличивалась в 1,4 раза, у пациентов с хроническим течением ГН – в 1,7 раза по отношению к контролю ($p < 0,05$).

Уровень IgM в группе с последующим клиническим выздоровлением повышался незначительно, а при хроническом течении заболевания его содержание в 2,0 раза превышало контрольные показатели и в 1,5 раза концентрацию этого иммуноглобулина у пациентов с ОГН ($p < 0,05$).

Учитывая выявленные нарушения, интерес представляло дальнейшее исследование показателей иммунного статуса у детей с острым и хроническим гломерулонефритом в динамике – через 45 дней и через 12 месяцев от момента манифестации клинической симптоматики.

В результате было установлено, что через 45 дней от момента клинической манифестации гломерулонефрита исходно сниженный уровень CD20+-лимфоцитов практически нормализовался и при остром, и при хроническом гломерулонефрите.

Концентрация всех классов иммуноглобулинов в группе с дальнейшим клиническим выздоровлением снижалась. При этом содержание IgA и IgM достигало показателя здоровых детей, а IgG – существенно не менялось, оставаясь в 1,3 раза выше контроля ($p < 0,05$). Напротив, у детей с хроническим течением заболевания концентрация IgA и IgG нарастала в динамике и к 45 дню оказалась в 2,3 и 1,8 раза соответственно выше контрольных значений ($p < 0,05$), а IgM – снизилась в 1,7 раза по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$).

Через 12 месяцев от момента появления клинических симптомов у пациентов с острым гломерулонефритом статистически значимых отклонений от уровня контроля не выявлено, в то время как у детей с последующим формированием хронического течения ГН сохранялась повышенная концентрация IgA и IgG.

Таким образом, в нашем исследовании дебют гломерулопатий независимо от дальнейшего их течения характеризовался снижением относительного и абсолютного содержания В-лимфоцитов и повышением уровня всех трех основных классов иммуноглобулинов – IgA, IgG, IgM. В динамике при остром гломерулонефрите начиная со второго месяца заболевания регистрировалась постепенная нормализация показателей гуморального звена иммунитета, что свидетель-

ствовало о снижении активности иммунного воспаления. В отличие от острого, при хроническом гломерулонефрите в периоде манифестации отмечаются более выраженные и стойкие в динамике иммунные нарушения, характеризующиеся гиперпродукцией IgA и IgG.

Исходя из полученных нами данных, можно думать о наличии отличительных особенностей иммунопатологических механизмов, лежащих в основе формирования острого и хронического течения уже в начальном периоде заболевания и на протяжении первого года болезни. При этом в иммунопатогенезе гломерулонефрита взаимодействуют все звенья иммунного ответа. Немаловажное значение как в формировании местного воспаления, так и иммуновоспалительного процесса в организме в целом играет активация гуморального звена иммунитета с гиперпродукцией иммуноглобулинов.

Однако при остром ГН на втором месяце заболевания активируются механизмы контроля воспалительной реакции, что приводит к ограничению иммунопатологического процесса, восстановлению иммунных нарушений и купированию клинических проявлений в течение первого года от момента манифестации.

В отличие от острого гломерулонефрита, при хроническом течении ГН в динамике заболевания сохраняются признаки активации В-системы, гиперпродукция IgA и IgG.

Вероятно, в данном случае нарушается соотношение механизмов регуляции активных иммунных реакций, процессов воспаления и репарации, что может являться патогенетической основой формирования хронического течения гломерулонефрита.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что характер течения гломерулонефрита определяется особенностями иммунных нарушений. В случае развития острого гломерулонефрита активность иммунного воспаления максимальна лишь в периоде клинического дебюта и купируется в течение первого года от момента манифестации. Иммунные нарушения в периоде манифестации при хроническом гломерулонефрите являются более стойкими, и активность воспаления сохраняется на высоком уровне в течение срока наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андросова М.В., Годков М.А. Свойства клинической значимости субклассов IgG // Лаб. диагностика. – 2006. – № 5. – С. 12-18.
2. Батаева Е.П. Состояние гуморального иммунитета у детей при некоторой патологии почек // Забайкал. мед. вестн. – 2010. – № 1. – С. 3-5.

3. Венчиков А.И., Венчиков В.А. Основные приемы статистической обработки результатов наблюдений в области физиологии. – М.: Медицина, 1974. – 151 с.
4. Жизневская И.И., Хмелевская И.Г. Клинико-лабораторные особенности гломерулопатий в детском возрасте // Врач-аспирант. – 2012. – № 4. – С. 76-84
5. Жизневская И.И., Хмелевская И.Г., Разинькова Н.С., Миненкова Т.А., Яковлева А.В. Состояние гуморального иммунитета у детей при гломерулонефрите // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3. – С. 167-172.
6. Жизневская И.И., Хмелевская И.Г. Прогностические критерии хронизации гломерулопатий в детском возрасте // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7. – С. 319-323.
7. Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Тарасова Е.Ю., Бузакова О.С., Гайнанова А.М. Показатели системного иммунитета у детей с острым и хроническим гломерулонефритом в разные периоды заболеваний // Вятский мед. вестн. – 2009. – № 2/4. – С. 66-68.
8. Кальметьева, Л.Р., Хайруллина Р.М., Сираева Т.А. Клинико-лабораторные маркеры прогрессирования хронических гломерулонефритов у детей // Мед. вестн. Башкортостана. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 392-397.
9. Козыро И.А., Сукало А.В., Коростелева Л.Б., Картун Л.В., Ходосовская Е.В., Черношей Д.А. Клиническое значение некоторых антител и компонентов комплемента у детей с гломерулонефритом // Мед. журн. – 2008. – № 1. – С. 36-39.
10. Корякова Н.Н. Патогенетические особенности различных клинико-морфологических вариантов хронического гломерулонефрита // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 1. – С. 58-62.

ВЛИЯНИЕ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА ПОКАЗАТЕЛИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ИСХОДОМ В ИНФАРКТ МИОКАРДА

© Михин В.П.¹, Швейнов А.И.², Харченко А.В.¹, Васильева Д.А.¹,
Панченко Г.В.³, Громнацкий Н.И.¹, Степанец Н.Г.⁴

¹ Кафедра внутренних болезней № 2 Курского государственного медицинского университета, Курск;

² отделение функциональной диагностики, ³ отделение кардиологии
с палатой реанимации и интенсивной терапии, ⁴ отделение ультразвуковой диагностики
Курской городской клинической больницы скорой медицинской помощи, Курск

E-mail: mr.shveynov@yandex.ru

Проведено открытое рандомизированное исследование 100 пациентов, разделенных на две равные группы с диагнозом острый коронарный синдром с исходом в 41% случаев в нестабильную стенокардию, в 59% – в острый инфаркт миокарда, у которых оценивались основные показатели диастолической функции левого желудочка. При включении в исследование пациентам основной группы (n=50) с 1 дня нахождения в стационаре в комплексную терапию добавлялся Омакор (1 г/сут), прием которого продолжался 2 недели. Для оценки морфофункциональных параметров миокарда пациентам проводилось ультразвуковое исследование сердца на 1-е и 14-е сутки терапии. Показано, что Омакор в составе комплексной терапии ускоряет восстановление диастолической функции миокарда, что проявляется у пациентов с острым коронарным синдромом уменьшением величины показателей IVRT и DTE; у пациентов с острым инфарктом миокарда – уменьшением значения IVRT.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, диастолическая дисфункция миокарда.

INFLUENCE OF OMEGA-3 UNSATURATED FATTY ACIDS ON INDICES OF DIASTOLIC LEFT VENTRICULAR FUNCTION IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITH OUTCOME TO ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Mikhin V.P.¹, Shveinov A.I.², Kharchenko A.V.¹, Vasilyeva D.A.¹, Panchenko G.V.³, Gromnatsky N.I.¹, Stepanets N.G.⁴

¹ Department of Internal Diseases N 2 of Kursk State Medical University, Kursk;

² Department of Functional Diagnostics, ³ Department of Cardiology, ⁴ Department of Ultrasound Diagnostics
of Kursk City Clinical Emergency Hospital, Kursk

We conducted an open, randomized study of 100 patients divided into two equal groups with the diagnosis of acute coronary syndrome with an outcome to unstable angina in 41% of cases, and 59% to acute myocardial infarction, in which the main indices of diastolic function of the left ventricle were evaluated. Patients of the main group (n = 50) included in the study were administered Omakor (1 g / day) in addition to the complex therapy from the first hospital day during 2 weeks. To assess the morphofunctional parameters of the myocardium, patients underwent ultrasound examination of the heart on the days 1 and 14 of the therapy. It was shown that Omakor in the complex therapy accelerates the restoration of diastolic function of the myocardium, which is manifested in patients with acute coronary syndrome by a decrease in IVRT and DTE; in patients with acute myocardial infarction - a decrease in IVRT.

Keywords: acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, omega-3 polyunsaturated fatty acids, diastolic myocardial dysfunction.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности среди населения Российской Федерации в течение длительного периода времени. Острые ее проявления, в частности острый инфаркт миокарда (ОИМ), вносят наибольший вклад в структуру летальности от ИБС [4]. В то же время за счет морфологической деструкции и функционального ремоделирования миокарда у выживших пациентов возникают серьезные, требующие постоянной медикаментозной терапии осложнения ИБС, первое место среди которых занимает хроническая сердечная недостаточность [6]. Одним из наиболее ранних и чувстви-

тельных параметров формирования сердечной недостаточности является диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка, связанная с дисбалансом трансмитральной гемодинамики, а именно сокращением объема раннего и увеличением объема позднего трансмитральных потоков, что обусловлено нарушением релаксации левого желудочка. Доказано положительное влияние ряда препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторы) на параметры диастолической функции, однако с целью повышения эффективности медикаментозной терапии представляется интересным рассмотреть применение других групп препаратов. Учитывая,

что при инфаркте миокарда происходят изменения структуры мембран кардиомиоцитов, их некроз, в некоторых случаях гибернация, представляется перспективным применение препаратов на основе омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (омега-3-ПНЖК), обладающих комплексным влиянием на функциональное состояние пораженного миокарда за счет мембраностабилизирующих свойств [1, 2], что позволяет ожидать положительное воздействие препарата на показатели диастолической функции миокарда левого желудочка (ДФ ЛЖ).

Цель исследования: оценить изменения ДФ ЛЖ у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) с исходом в ОИМ на фоне применения омега-3-ПНЖК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено открытое рандомизированное исследование 100 пациентов с диагнозом ОКС с исходом в 41% случаев в нестабильную стенокардию, в 59% – в ОИМ. Верификация диагноза проводилась по наличию клинической картины, изменений на ЭКГ, увеличения уровня специфических маркеров некроза миокарда (тропонин I, КФК-МВ) и сочеталось с наличием зон нарушений локальной сократимости по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Критериями включения пациентов в исследование служили: возраст от 45 до 70 лет; подтвержденное наличие ОКС; наличие выраженной дислипидемии, в частности гипертриглицеридемии; отсутствие противопоказаний к терапии омега-3-ПНЖК; информированное согласие пациента. Критериями исключения пациентов из исследования явились индивидуальная непереносимость препарата и побочные эффекты от проводимой терапии; обострение хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы, выделительной системы; кардиогенный шок; наличие предшествующих крупноочаговых ОИМ; по данным ЭхоКГ – имеющаяся диастолическая дисфункция 2 типа; ДВС-синдром; хроническая почечная, печеночная недостаточность; отказ пациента от проводимого лечения.

Дизайн исследования одобрен на заседании регионального этического комитета (протокол РЭК № 9 от 9 декабря 2013 года).

Все пациенты были рандомизированы на две группы: основную и контрольную – по 50 человек в каждой. Критериями рандомизации являлись пол и возраст, наличие в анамнезе инфаркта миокарда. При поступлении в отделение всем пациентам назначалась комплексная терапия в соответствии со стандартом лечения ОКС: ингибито-

ры ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторы, статины, антиангинальные препараты, антикоагулянты, двойная антиагрегантная терапия. Тромболизис и ангиопластика не проводились в связи с отсутствием показаний. При включении в исследование пациентам основной группы с 1 дня нахождения в стационаре в комплексную терапию добавлялся Омакор (1 г/сут), прием которого продолжался 2 недели.

Для оценки морфофункциональных параметров миокарда пациентам проводилось ультразвуковое исследование сердца на 1-е и 14-е сутки терапии. ДФ ЛЖ оценивали посредством пяти основных показателей: максимальная скорость раннего пика диастолического наполнения (пик Е); максимальная скорость трансмитрального кровотока во время систолы левого предсердия (пик А); отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения (Е/А); время изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT); время замедления раннего диастолического наполнения (DTE). Статистическая обработка результатов исследования проводилась методами непараметрической статистики (критерий Манна-Уитни, критерий знаков (КЗ)) с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 21.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке исходных параметров как в основной, так и в контрольной группах выявлен низкий уровень величины большинства параметров диастолической функции миокарда у пациентов с ОКС (табл. 1).

К 14-м суткам исследования у пациентов с ОКС как в основной, так и в контрольной группе наблюдалось повышение величины Е/А, причем снижение значения пика А и повышение величины пика Е также имело место в обеих группах. Значения IVRT (рис. 1) и DTE (рис. 2) уменьшились в основной группе исследования – IVRT со 108 (интерквартильная широта 78-121,5) до 103 (78-121); DTE с 226 (215,3-241,5) на 1-е сутки до 222 (212-241,5) на 14-е сутки. В контрольной группе статистически значимых различий по динамике указанных параметров на 1-е и 14-е сутки не выявлено. Различия между основной и контрольной группами по величине IVRT к 14-м суткам также достоверны ($p < 0,05$).

У пациентов в подгруппе ОКС с исходом в ОИМ на 1-е сутки отмечался низкий уровень большинства параметров диастолической функции миокарда (табл. 2).

Таблица 1

Динамика показателей диастолической функции левого желудочка у обследованных больных с ОКС
(Ме (25-й; 75-й перцентили))

Группа	Показатель	1-е сутки	14-е сутки	Критерий различий
Основная (n=50)	пик E (м/с)	0,71 (0,68; 0,76)	0,78 (0,71; 0,81)	K3, p<0,01
	пик A (м/с)	0,79 (0,75; 0,81)	0,75 (0,62; 0,81)	K3, p<0,01
	E/A	0,89 (0,84; 0,94)	1,05 (0,9; 1,23)	K3, p<0,01
	IVRT (мс)	108 (78; 121,5)	103 (78; 121)	K3, p<0,05
	Dte (мс)	226 (215,3; 241,5)	222 (212; 241,5)	K3, p<0,05
Контрольная (n=50)	пик E (м/с)	0,71 (0,66; 0,8)	0,75 (0,67; 0,81)	K3, p<0,05
	пик A (м/с)	0,78 (0,68; 0,83)	0,75 (0,67; 0,81)	K3, p<0,05
	E/A	0,96 (0,84; 1,11)	1,02 (0,9; 1,08)	K3, p<0,01
	IVRT (мс)	107 (82; 121,8)	110 (82; 119)	p>0,05
	Dte (мс)	226,5 (215,3; 246,5)	224,5 (216,5; 240)	p>0,05

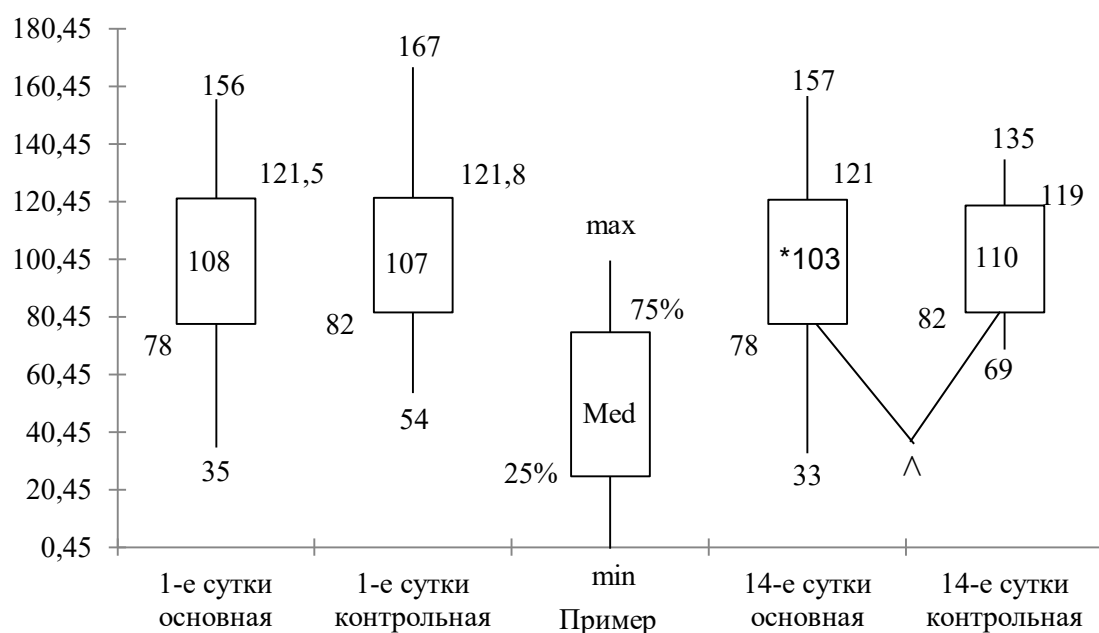


Рис. 1. Динамика показателя IVRT у обследованных больных с ОКС.

Примечание: * – p<0,05 – различия достоверны по сравнению с исходными значениями; ^ – p<0,05 – различия достоверны между группами; заливкой обозначены контрольные группы.

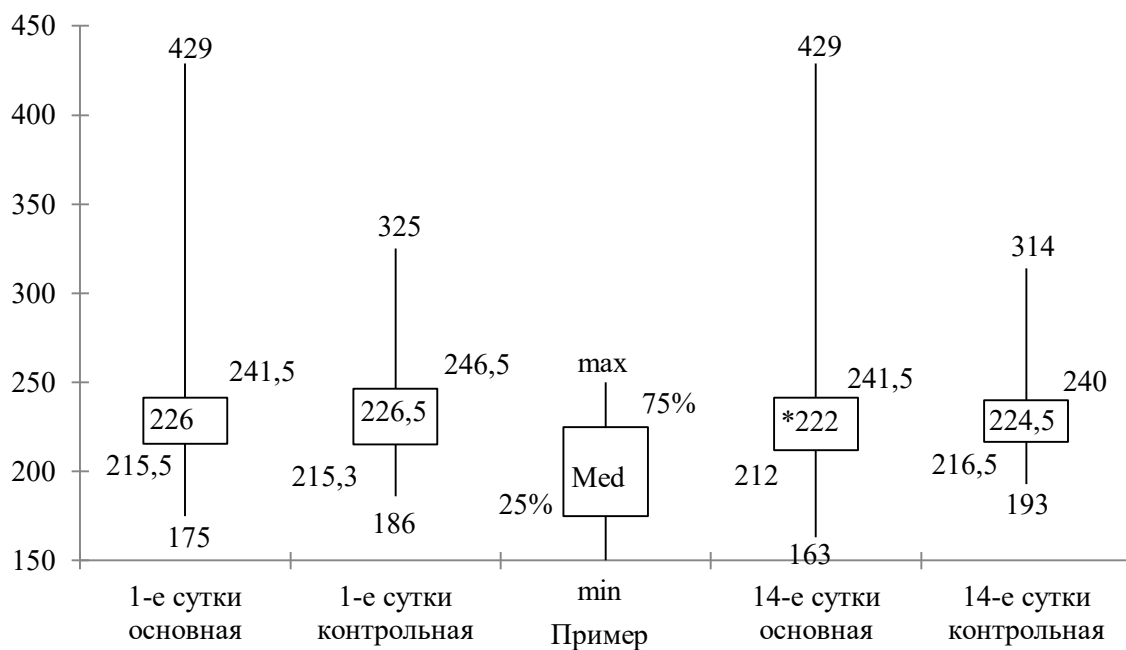


Рис. 2. Динамика показателя DTE у обследованных больных с ОКС.

Примечание: * – $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с исходными значениями; заливкой обозначены контрольные группы.

Таблица 2
Динамика показателей диастолической функции левого желудочка у обследованных больных с ОКС с исходом в ОИМ (Ме (25-й; 75-й перцентили))

Группа	Показатель	1-е сутки	14-е сутки	Критерий различий
Основная (n=26)	пик E (м/с)	0,71 (0,68; 0,76)	0,78 (0,69; 0,81)	K3, $p < 0,05$
	пик A (м/с)	0,79 (0,74; 0,82)	0,74 (0,65; 0,81)	K3, $p < 0,05$
	E/A	0,89 (0,83; 0,94)	0,98 (0,93; 1,23)	K3, $p < 0,01$
	IVRT (мс)	115 (74; 124)	111 (72; 121)	K3, $p < 0,05$
	Dte (мс)	226 (216; 246)	222 (214; 241)	$p > 0,05$
Контрольная (n=33)	пик E (м/с)	0,72 (0,68; 0,76)	0,75 (0,69; 0,85)	K3, $p < 0,05$
	пик A (м/с)	0,81 (0,75; 0,86)	0,79 (0,71; 0,81)	K3, $p < 0,05$
	E/A	0,89 (0,84; 1,02)	0,99 (0,91; 1,05)	K3, $p < 0,01$
	IVRT (мс)	107 (92; 121)	111 (85; 119)	$p > 0,05$
	Dte (мс)	225 (214; 244)	221 (218; 233)	$p > 0,05$

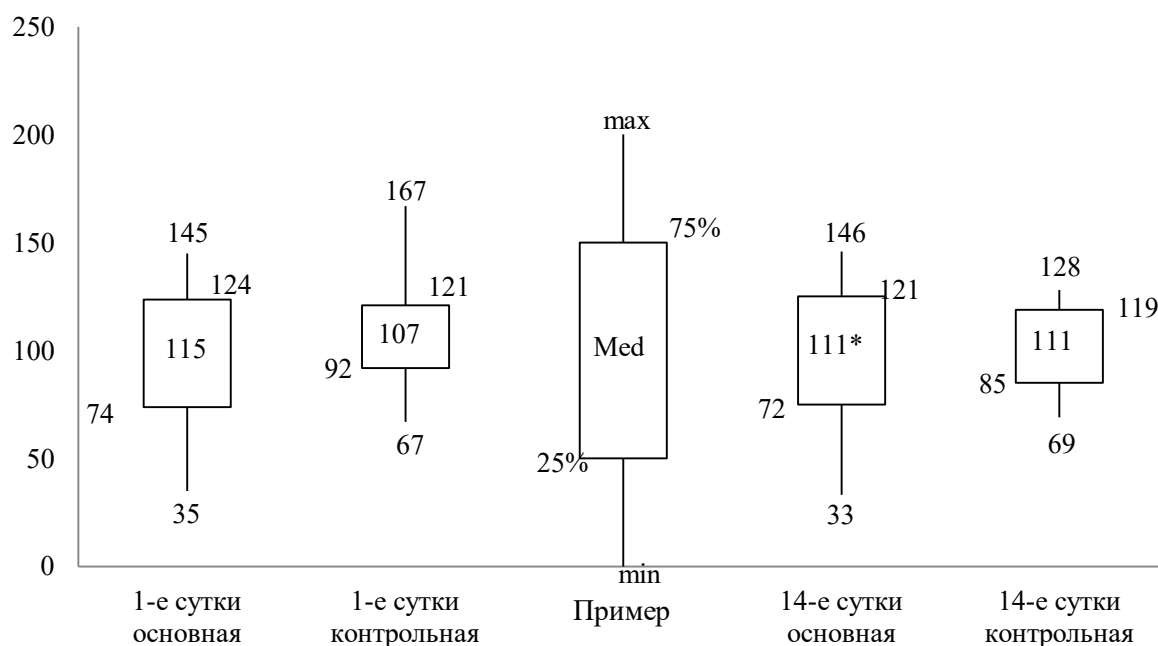


Рис. 3. Динамика IVRT (мс) у обследованных больных с ОИМ.

Примечание: * – $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с исходными значениями; $\wedge$ – $p < 0,05$ – различия достоверны между группами.

Высота пика E, пика A и величина отношения E/A с одинаковой достоверностью улучшилась как в основной, так и в контрольной группах, без значимых различий между группами.

Значение IVRT на 14-е сутки уменьшилось только в основной группе (со 115 (74-124) до 111 (72-121), $p < 0,05$), в то время как в контрольной группе его величина не изменялась (107 (92-121) до 111 (85-119), $p > 0,05$) (рис. 3).

Диастолическая дисфункция миокарда является одним из ранних прогностически значимых критериев развития поздних осложнений ОКС, в связи с чем своевременная оценка и коррекция диастолической дисфункции ЛЖ играют важную роль в профилактике развития хронической сердечной недостаточности при ОИМ. В целом положительное действие Омакора на вышеописанные эхокардиографические параметры можно объяснить с позиции его мембраностабилизирующего действия, которое сопровождается улучшением функциональной активности кардиомиоцитов. Кроме того, известные на сегодняшний день способности Омакора снижать агрегационную активность тромбоцитов [3] также могут оказывать позитивное влияние на состояние процессов гемокциркуляции в миокарде, что улучшает состояние метаболизма в ишемизированной зоне [5].

Положительный ответ на проводимую терапию омега-3-ПНЖК в виде уменьшения значений IVRT и DTE отмечен у пациентов с ОКС, что обусловлено наличием в общей группе больных с исходом ОКС в нестабильную стенокардию. Эти

пациенты изначально имели меньший морфофункциональный дефицит миокарда, нежели пациенты с ОИМ.

В подгруппе пациентов с ОКС с исходом в острый инфаркт миокарда в равной степени изменялись потоковые показатели диастолической функции в обеих группах. При этом только в основной группе значимо снизился временной показатель IVRT, динамика которого свидетельствует о наличии точек приложения для действия Омакора в морфологически измененном миокарде. Полученные результаты свидетельствуют о позитивном влиянии омега-3-ПНЖК на функциональную активность левого желудочка, как в целом у пациентов с ОКС, так и больных с исходом ОКС в ОИМ, что позволяет рассматривать использование Омакора как перспективного средства, улучшающего эффективность госпитальной реабилитации.

Таким образом, Омакор в составе комплексной терапии ускоряет восстановление диастолической функции миокарда, что проявляется у пациентов с острым коронарным синдромом уменьшением величины показателей IVRT и DTE; у пациентов с острым инфарктом миокарда – уменьшением значения IVRT.

ЛИТЕРАТУРА

1. Говорин А.В., Филев А.П. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2012. – № 8 (1). – С. 95-102.

2. Карпов Ю.А. ω -3-полиненасыщенные жирные кислоты: применение сегодня и перспективы использования в клинической практике // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2014. – № 2. – С. 43-50.
3. Михин В.П., Швейнов А.И., Харченко А.В., Чернятина М.А., Антопольская Е.В., Панченко Г.В. Состояние параметров свертывающей системы крови у больных с острым коронарным синдромом на фоне приема Омакора в период госпитальной реабилитации // Врач-аспирант. – 2017. – Т. 82, № 3. – С. 35-39.
4. Перепеч Н.Б. Острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, лечение, реабилитация (часть 1) // Кардиосоматика. – 2016. – № 1. – С. 70-81.
5. Fareed J. Antithrombotic therapy in 2014: Making headway in anticoagulant and antiplatelet therapy / J. Fareed // Nat. Rev. Cardiol. – 2015. – Vol. 12, N 2. – P. 70-71. – doi: 10.1038/nrcardio.2014.222.
6. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M.T., Corrà U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M.S., Hobbs F.D., Løchen M.L., Löllgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Prescott E., Redon J., Richter D.J., Sattar N., Smulders Y., Tiberi M., van der Worp H.B., van Dis I., Verschuren W.M., Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37, N 29. – P. 2315-2381. – doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ© Изосимов В.В.², Умеров Э.Э.¹, Гривенко С.Г.¹

¹ Кафедра хирургии № 2, ² кафедра хирургии № 1 Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского, Симферополь
E-mail: izos2003@gmail.com

Проведен сравнительный анализ результатов лечения 72 больных с осложненными формами хронической венозной недостаточности нижних конечностей, составивших две клинические группы, с изучением динамики уровней С-реактивного белка. Первую группу составили 52 пациента, у которых дополнительно в комплексном лечении трофических язв применялись оротат магния и энтеросорбция, вторую – 20 больных, не получавших предлагаемую дополнительную терапию. Эффективность проводимого лечения оценивали по клиническим параметрам – срокам очищения ран, появлением грануляций, эпителизации и биохимическим – определением уровней С-реактивного белка. Доказана эффективность сочетанного применения препаратов магния и энтеросорбции, позволяющая ускорить процесс заживления и сократить сроки пребывания больных в стационаре, а мониторинг уровня С-реактивного белка явился объективным критерием эффективности проводимого комплексного лечения.

Ключевые слова: трофические язвы, хроническая венозная недостаточность, С-реактивный белок.

CLINICAL AND BIOCHEMICAL ASPECTS OF COMPLEX THERAPY OF COMPLICATED FORMS OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY OF LOWER EXTREMITIES*Izosimov V.V.², Umerov E.E.¹, Grivenko S.G.¹*

¹ Department of Surgery N 2, ² Department of Surgery N 1 of Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol

A comparative analysis of the results of managing 72 patients with complicated forms of chronic venous insufficiency of the lower limbs, who formed two clinical groups, and with the study of the dynamics of C-reactive protein level was conducted. The first group of 52 patients took the magnesium orotate and enterosorption in addition to the complex treatment of trophic ulcers. The second group included 20 patients who did not receive the proposed additional therapy. The effectiveness of the treatment was assessed by the clinical parameters – the timing of wound cleansing, the appearance of granulations, epithelization and the biochemical ones – determination of C-reactive protein levels. The effectiveness of the combined use of magnesium preparations and enterosorption has been proved, which makes it possible to accelerate the healing process and shorten the length of stay at hospital. Monitoring the C-reactive protein level was an objective criterion of the effectiveness of the complex treatment.

Keywords: trophic ulcers, chronic venous insufficiency, C-reactive protein.

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) – одна из наиболее распространенных патологий. По данным Международного союза флебологов, эта патология встречается почти у 60% людей [3]. Трофические язвы (ТЯ) являются тяжелым осложнением ХВН и поражают до 5% работоспособного населения [2, 17]. В 12,5% случаев пациенты с венозными ТЯ вследствие снижения трудоспособности вынуждены преждевременно прекращать трудовую деятельность [6]. В экономически развитых странах на лечение таких больных затрачиваются огромные материальные средства, составляющие от 1,5 до 2% общего бюджета здравоохранения [15]. Несмотря на значительные достижения последних лет в диагностике и лечении ХВН, частота развития ТЯ не имеет достоверной тенденции к снижению. Эти обстоятельства заставляют обозначить проблему лечения ТЯ не только как медицинскую, но и социально значимую [16].

Современная программа лечения ТЯ венозной этиологии базируется на принципе этапности и рационального сочетания компрессионного, хирургического и медикаментозного лечения с учетом стадии ХВН, превалирующего синдрома и наличия осложнений [7].

В последнее время появились работы, доказывающие положительную роль энтеросорбентов в лечении осложненных форм варикозной болезни [1]. Лечебная эффективность энтеросорбции зависит и от ряда факторов, в том числе от направленности лечебного действия сорбента, который используется. Особый интерес, на наш взгляд, представляет диоктаэдрический смектит (ДЭС). ДЭС относится к числу сорбентов, высоко стандартизированных по сырью, из которого его получают; имеет прочную полимерную кремнеорганическую основу, содержащую в качестве гетероатомов алюминий и магний, координирующих вокруг себя ОН-группы. Пористая структу-

ра обеспечивает «мягкость» действия ДЭС и совместимость при контакте с биологическими средами [14]. Содержащийся в ДЭС магний также важен для процессов репарации. Магний является модулятором роста соединительной ткани, а препараты магния могут быть весьма полезны для оптимизации процессов ранозаживления [13].

В то же время раневой процесс – это совокупность молекулярных и клеточных процессов, последовательно происходящих в ране и направленных на репарацию поврежденной ткани с восстановлением ее целостности. При оценке течения раневого процесса принципиальное значение имеет объективная оценка эффективности репаративных процессов на определенных стадиях заживления. Кроме традиционной топографо-анатомической и морфологической характеристики раны для диагностики и прогнозирования течения раневого процесса применяют микробиологические и биохимические исследования. Полнота участия определенных молекулярных и клеточных компонентов определяет скорость заживления, поэтому анализ ключевых участников этого процесса позволяет количественно оценить эффективность репаративных процессов [10]. Одним из таких маркеров традиционно считают С-реактивный белок (СРБ). СРБ – это мультифункциональный белок острой фазы, играющий важную роль при воспалениях, защите от чужеродных агентов и в аутоиммунных процессах. Он один из основных участников острой фазы воспаления: при воспалительном процессе его концентрация в крови увеличивается в 10-100 раз [9]. СРБ играет важную роль в клиренсе организма от бактерий, погибших и поврежденных клеток. Кроме того, последующее снижение сывороточной концентрации СРБ по мере разрешения воспаления может оказаться полезным для мониторинга эффективности проводимой терапии [8].

Цель исследования: оптимизация результатов лечения больных с венозными ТЯ посредством включения в комплексное лечение энтеросорбции и оротата магния с мониторингом ее эффективности динамикой уровней СРБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы результаты обследования и комплексного лечения 72 пациентов с ХВН С6 класса по СЕАР, находившихся на лечении в хирургических отделениях клинических баз МА им. С.И. Георгиевского КФУ им. В.И. Вернадского в период с 2012 по 2016 год. Все больные были поделены на 2 группы. Первую (основную) группу составили 52 пациента, у которых дополнительно

в комплексном лечении ТЯ применялись оротат магния и энтеросорбция ДЭС [11, 12]. При назначении базисной терапии, а именно препаратов диосминового ряда, дезагрегантов, противоотечной терапии и компрессионного трикотажа, больным дополнительно назначали оротат магния. Последний больные принимали по 2 таблетки (1000 мг) 3 раза в сутки в течение 7 дней, затем – по 1 таблетке (500 мг) 2-3 раза в день. Продолжительность курса составляла не менее 4-6 недель. Исходя из состояния больного возможно назначение повторных курсов лечения. В качестве препарата, содержащего ДЭК, использовали энтеросорбент «Бента» (рис. 1), разработанный на основе Крымской голубой глины. Он обладает адсорбционными, мукопротекторными и цитопротекторными свойствами. Мукопротективный эффект диасмектита обусловлен его способностью защищать слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, образуя поливалентные связи с гликопротеидами слизи, связываясь с поврежденными участками, восстанавливая целостность надэпителиального слизистого слоя, увеличивая его массу, вязкость и защитные свойства [4]. Лекарственное средство «Бента» назначали в комплексной терапии в дозе 3 грамма трижды в день за 30 минут до приема пищи. Для этого больные содержимое пакета с «Бента» растворяли в 100 мл теплой питьевой воды, тщательно перемешивали и принимали внутрь. Курс приема составлял 7 дней.

Средний возраст пациентов этой группы составил $62,80 \pm 1,52$ года. Вторую (контрольную) группу составили 20 больных, не получавших предлагаемую дополнительную терапию. Средний возраст пациентов этой группы – $61,58 \pm 2,07$ года. По демографическим показателям между основной и контрольной группами пациентов статистические различия отсутствовали. В обеих группах преобладали женщины – 42 (58,33%). Так же исследуемые группы больных были сопоставимы по наличию у пациентов сопутствующих заболеваний. Причиной развития ХВН у 47 (65,28%) пациентов была варикозная болезнь, а у 25 (34,72%) – посттромбофлебтическая болезнь. В обеих группах для местного лечения применяли многокомпонентные антибактериальные водорастворимые мази. Эффективность проводимого лечения оценивали по клиническим параметрам – срокам очищения ТЯ, появлением грануляций, эпителизации, изменением интенсивности болевого синдрома, регистрировали наличие или отсутствие побочных эффектов лечения.

Содержание СРБ в сыворотке крови больных определяли «сэндвич»-вариантом тИФА с использованием биотин-стрептавидиновой системы усиления сигнала [5].



Рис. 1. Энтеросорбент «Бента».

Для получения слоя иммуносорбента в лунки полистироловых планшетов (Costar 9017, USA) вносили по 100 мкл раствора очищенной фракции IgG, специфичных к СРБ человека (5 мкг/мл) в 0,01 М фосфатном буфере (pH 7,4), содержащем 1% NaCl (PBS) и инкубировали в течение 12 часов при комнатной температуре (18-22°C). Для удаления не связавшихся антител и блокирования свободных центров связывания лунки промывали 3 раза по 1 мин PBS, содержащим 0,05% Tween-20 (PBS-T). Затем в лунки последовательно вносили по 100 мкл разведенной сыворотки крови; биотинилированных антител к СРБ (1:5000); конъюгата стрептавидин-пероксидаза (1:10000, Sigma Chem. Co., USA) и инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре. Для разведения реагентов применяли PBS-T. Неспецифически связавшиеся компоненты после каждого этапа отмывали PBS-T (3 раза по 1 мин). Для регистрации пероксидазной активности в лунки вносили по 100 мкл субстратно-буферной смеси (30 мМ фосфатно-цитратный буфер (pH 5,0), содержащий 0,33 мг/мл о-фенилендиамина и 0,02% H₂O₂) и инкубировали 15 мин при комнатной температуре. Реакцию останавливали прибавлением в лунки 25 мкл 3М серной кислоты. Оптическую плотность конечного продукта ферментативной реакции определяли с помощью иммуноферментного анализатора StatFax 2100 (Awareness Tech. Inc., USA) при длине волны 492 нм. Для построения калибровочной кривой, необходимой для количественного определения концентрации СРБ в обследуемых образцах крови, использовали коммерческий стандарт СРБ человека (ООО «Микрофлора» при МНИИ

им. Г.Н. Габричевского, Россия). Содержание СРБ выражали в мкг/мл.

Материалом для биохимических исследований служила сыворотка крови 44 больных обеих клинических групп: 24 первой (основной) и 20 второй (контрольной), полученная общепринятым способом при поступлении, через 7 и 14 суток от начала лечения. Каждый пациент получал подробную информацию о проводимом исследовании и давал информированное согласие на участие в исследовании. Контролем служила группа практически здоровых лиц (14 чел.).

Статистическая обработка полученных данных проведена с применением методов вариационной статистики с вычислением средних величин ($\bar{M}$), оценкой вероятности расхождений (m), оценкой достоверности изменений с использованием t-критерия Стьюдента. За достоверную принималась разность средних значений при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате применения предложенного комплексного лечения раневого процесса на нижних конечностях у больных с ХВН показатели клинической эффективности существенно улучшились. Они представлены в таблице № 1.

При этом было установлено, что в основной группе быстрее происходило купирование воспалительных явлений, уменьшение отека, болей. Больные субъективно отмечали улучшение самочувствия. Очищение раны и наступление грануляционной фазы раневого процесса так же в основной группе происходило быстрее, чем

Таблица 1

Лечебная эффективность комплексного лечения трофических язв при хронической венозной недостаточности

Группа больных	n	Сроки очищения ран (сутки)	Сроки появления грануляций (сутки)	Сроки начала эпителизации (сутки)	Средний койко-день (сутки)
Основная	52	6,17±0,24	9,52±0,33	13,06±0,37	16,89±0,42
Контрольная	20	8,95±0,40	14,20±0,50	17,20±0,45	21,75±0,55

Таблица 2

Показатели уровня С-реактивного белка у больных с трофическими язвами на фоне комплексной терапии

Группа больных	n	Сроки наблюдения	Уровень СРБ, мг/л
Первая	24	Поступление	11,37±0,97
		7 сутки	7,59±0,68
		14 сутки	3,84±0,38
Вторая	20	Поступление	11,84±1,06
		7 сутки	8,63±0,82
		14 сутки	6,39±0,49
Контроль	14		0,82±0,09

Примечание: в динамике лечения внутри групп различия достоверны на 7 и 14 сутки по сравнению с показателями при поступлении ($p < 0,05$).

в контрольной ($p < 0,05$). Так, в основной клинической группе наблюдалось наиболее быстрое очищение ран по отношению к контрольной (6,17±0,24 против 8,95±0,80). Аналогичные тенденции наблюдались и в дальнейшем. Так, средние сроки появления грануляций с наиболее ранними терминами отмечались в основной клинической группе. Эти показатели были меньше, чем в контрольной группе на 4,68 суток (9,52±0,33 против 14,20±0,50). Такие же тенденции сохраняются и при оценке средних сроков начала эпителизации. Наиболее ранние сроки отмечались в основной клинической группе и составили 13,06±0,37, что на 4,14 суток меньше, чем у больных контрольной группы – 17,20±0,45. Эти тенденции позволили уменьшить средний койко-день у больных основной клинической группы до 16,89±0,42, что на 4,86 суток меньше, чем в контрольной группе – 21,75±0,55.

Поскольку концентрация СРБ в ответ на воспаление быстро возрастает, он играет важную роль в клиренсе организма от бактерий, погибших и поврежденных клеток. Этот аспект представляется полезным в экспресс-диагностике, так как прогрессивное увеличение его концентрации может быть установлено уже в первые сутки от начала заболевания. Кроме того, последующее снижение сывороточной концентрации СРБ по мере разрешения воспаления может оказаться полезным для мониторинга эффективности проводимого лечения, что и послужило основанием для нашего исследования.

Показатели уровня СРБ у больных с ТЯ и гнойно-некротическими ранами на фоне комплексной терапии представлены в таблице № 2. Было установлено, что начальный фон уровня СРБ был значительно повышен во всех группах больных по отношению к контролю. У больных с ХВН он превышал контрольные показатели более чем в 14 раз (11,84±1,06 против 0,82±0,09). В процессе лечения отмечено снижение уровней СРБ также во всех клинических группах больных. Однако у больных второй клинической группы процесс стабилизации концентрации СРБ носил менее выраженный характер. Динамика уменьшения уровней СРБ прослеживалась уже, начиная с 7 суток комплексной терапии во всех группах больных. Так, у больных первой клинической группы отмечено существенное снижение уровней СРБ по отношению к начальному фоновому – на 33% (11,37±0,97 против 7,59±0,68). В то же время у больных второй клинической группы это снижение носило менее выраженный характер – на 27% (11,84±1,06 против 8,63±0,82).

Аналогичные тенденции наблюдались и к 14 суткам. Так, у больных первой клинической группы к 14 суткам отмечено снижение уровней СРБ по отношению к начальному фоновому на 66% (11,37±0,97 против 3,84±0,38). У больных же второй клинической группы это снижение носило менее выраженный характер, а именно около 46% (11,84±1,06 против 6,39±0,49).

Во всех клинических группах к 14 суткам уровни СРБ так и не достигли уровня контроля (нормы). Эти данные свидетельствуют о том, что

воспалительные изменения в организме больных с ТЯ и гнойно-некротическими ранами венозного генеза полностью не купируются к этому сроку. Однако определение уровня СРБ явилось объективным критерием эффективности проводимого комплексного лечения. Включение же в комплексную терапию ДЭК и репаранта позволило существенно снизить уровень СРБ уже в ранние сроки лечения, а это обстоятельство способствовало ускорению выздоровления больных и сокращению сроков стационарного лечения.

Таким образом, применение предложенной комплексной терапии трофических нарушений при ХВН позволяет ускорить процессы репарации и сократить сроки лечения. Определение динамики уровня СРБ может быть адекватным маркером репаративных процессов при ТЯ венозного генеза и применяться как прогностический критерий эффективности их лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Біляєва О.О., Коржик Н.П., Миронов О.М., Балінська М.І., Ємець В.В. Роль ентеросорбентів у лікуванні ускладненої варикозної хвороби // Клінічна хірургія. – 2014. – № 6. – С. 43-45.
2. Богачев В.Ю. Диагностика и лечение хронических заболеваний вен. Обзор практического руководства Европейского общества сосудистых хирургов // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. – 2015. – № 3-4. – С. 6-11.
3. Богданец Л.И. Как можно предупредить образование и рецидив трофических язв у больных с варикозной болезнью // Стационарозамещающие технологии. – 2015. – № 1-2. – С. 20-25.
4. Буглак М.П., Чоботко Г.М., Тарикін Д.Н., Богданов М.М., Каладзе М.М., Мірошниченко Н.В., Коваленко О.М., Лавренчук Г.Й. Застосування полімінерального засобу природного походження «Бента™ (Бентоніт)» при хронічних інтоксикаціях та метаболічних розладах: Методичні рекомендації. – Київ, 2008. – 27 с.
5. Гордієнко А.І., Білоглазов В.О., Бакова А.А. Високочутливий імуноферментний метод кількісного визначення змісту С-реактивного білка в крові : Інформаційний лист. – Київ : Укрмедпатентінформ, 2010. – 4 с.
6. Карапетян Г.Э., Якимов С.В., Микитин И.Л., Кочетова Л.В., Пахомова Р.А. Современный метод ведения трофических язв // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9. – С. 1016-1018.
7. Круглова Л.С., Панина А.Н., Стрелкович Т.И. Трофические язвы венозного генеза // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – № 1. – С. 21-25.
8. Носков С.М., Василевская О.А., Носкова Т.С., Арзимова Н.А. Значение С-реактивного белка при системной красной волчанке // Клиницист. – 2012. – № 1. – С. 10-14.
9. Палеев Ф.Н., Белокопитова И.С., Москалец О.В., Минченко Б.И. Информативность определения С-реактивного белка и неоптерина у пациентов с ишемической болезнью сердца // Альманах клинической медицины. – 2010. – № 23. – С. 76-79.
10. Петренко О.М., Безродний Б.Г., Тихомиров А.О. Моніторинг перебігу ранового процесу у гнійних ранах // Хірургія України. – 2014. – № 2. – С. 65-69.
11. Спосіб консервативного лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок : пат. 89297 Україна, МПК А61Р 9/14 (2006.01) / С.Г. Гривенко, В.В. Ізосімов – № u2013 14404 ; заявлено 09.12.13 ; опубл. 10.04.14, Бюл. № 7. – 4 с.
12. Спосіб лікування ускладненої варикозної хвороби нижніх кінцівок: пат. 112033 Україна, МПК (2016.01) А61К 9/14 (2006.01) А61К 33/00 А/61К 33/12 (2006.01) А61Р 9/14 (2006.01) / І.Я. Дзюбановський, С.Г. Гривенко, В.В. Ізосімов. – № u2016 07157 ; заявлено 01.07.16 ; опубл. 25.11.16, Бюл. № 22. – 4 с.
13. Суракова Т.В., Жидоморов Н.Ю., Гришина Т.Р., Кодин А.А., Чибисов И.В., Илларионов Е.Э., Коробова О.Р., Торшин И.Ю., Лепяхина Л.Э., Громова О.А. Влияние оротатата магния на регенерацию кожи // Русский медицинский журнал. – 2012. – № 11. – С. 575-581.
14. Урсова Н.И. Место энтеросорбентов в терапии синдрома эндогенной интоксикации // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – № 11(6). – С. 26-31.
15. Eklof B., Perrin M., Delis K.T., Rutherford R.B., Gloviczki P.; American Venous Forum; European Venous Forum; International Union of Phlebology; American College of Phlebology; International Union of Angiology. Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document // J Vasc Surg. – 2009. – Vol. 49, N 2. – P. 498-501. – doi: 10.1016/j.jvs.2008.09.014.
16. Rabe E., Guex J-J., Puskas A., Scuderi A., Fernandez Quesada F.; VCP Coordinators. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program // International Angiology. – 2012 – Vol. 31, N 2. – P. 105-115.
17. Wittens C., Davies A.H., Bækgaard N., Broholm R., Cavezzi A., Chastanet S., de Wolf M., Eggen C., Giannoukas A., Gohel M., Kakkos S., Lawson J., Noppeney T., Onida S., Pittaluga P., Thomis S., Toonder I., Vuylsteke M., Kolh P., de Borst G.J., Chakfé N., Debus S., Hinchliffe R., Koncar I., Lindholt J., de Ceuja M.V., Vermassen F., Verzini F., De Maeseneer M.G., Blomgren L., Hartung O., Kalodiki E., Korten E., Lugli M., Naylor R., Nicolini P., Rosales A.; European Society for Vascular Surgery. Editor's Choice – Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) // European Journal of Vascular et Endovascular Surgery. – 2015. – Vol. 49, N 6. – P. 678-737. – doi: 10.1016/j.ejvs.2015.02.007.

НАШ ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО БИЛИАРНОГО ПАНКРЕАТИТА

© Назаренко П.М.¹, Назаренко Д.П.¹, Самгина Т.А.¹, Канищев Ю.В.²¹Кафедра хирургических болезней № 2, ²кафедра хирургических болезней ФПО
Курского государственного медицинского университета, КурскE-mail: tass@list.ru

Актуальность острого билиарного панкреатита обусловлена возрастающим числом больных, страдающих желчнокаменной болезнью, а также отсутствием у хирургов единых взглядов на диагностический и лечебный алгоритмы. Цель исследования – проанализировать результаты хирургического лечения острого билиарного панкреатита в соответствии с разработанным лечебно-диагностическим алгоритмом. Материал и методы: проанализированы результаты лечения 117 больных острым билиарным панкреатитом в возрасте от 20 до 78 лет. У 70% больных острым билиарным панкреатитом обнаружены отечная форма и мелкоочаговый панкреонекроз, у половины обследованных пациентов имели место деструктивные формы острого калькулезного холецистита. Результаты: разработан лечебно-диагностический алгоритм, включающий оригинальные запатентованные методики, оптимизирующий лечебную тактику при остром билиарном панкреатите и основанный на приоритетной активной хирургической тактике с применением миниинвазивных хирургических технологий лечения.

Ключевые слова: острый билиарный панкреатит, хирургическое лечение.

OUR EXPERIENCE OF SURGICAL TREATMENT OF ACUTE BILIARY PANCREATITIS

Nazarenko P.M.¹, Nazarenko D.P.¹, Samghina T.A.¹, Kanishchev Y.V.²¹Department of Surgical Diseases N 2, ²Department of Surgical Diseases of FPE
of Kursk State Medical University, Kursk

The urgency of acute biliary pancreatitis is due to the increasing number of patients suffering from cholelithiasis, as well as the lack of common surgeons' views on the diagnostic and therapeutic algorithms. The aim is to analyze the results of surgical treatment of acute biliary pancreatitis in accordance with the developed medical diagnostic algorithm. Material and methods: the results of treatment of 117 patients with acute biliary pancreatitis at the age of 20 to 78 years are analyzed. In 70% of patients with acute biliary pancreatitis, edematous form and small-focal pancreonecrosis were found, and in half of the patients examined had destructive forms of acute calculous cholecystitis. Results: a medical diagnostic algorithm has been developed that includes original patented techniques optimizing therapeutic tactics in acute biliary pancreatitis and being based on the priority active surgical tactics with the use of minimally invasive surgical treatment technologies.

Keywords: acute biliary pancreatitis, surgical treatment.

Острый панкреатит (ОП) и в настоящее время остается одной из наиболее сложных и нерешенных проблем острой хирургической патологии органов брюшной полости [11]. Предлагаемые современные протоколы диагностики и лечения не учитывают в должной степени этиологию и связанный с ними патогенез заболевания [1, 5]. На сегодняшний день основными причинами ОП являются заболевания желчных путей и алкоголь. Общеизвестным является факт, что причиной острого билиарного панкреатита (ОБП) являются транзиторная или стойкая гипертензия в протоке поджелудочной железы (ППЖ), обусловленная миграцией микролитов через большой сосочек двенадцатиперстной кишки (БСДК) при желчнокаменной болезни, закупоркой его устья конкрементами или гнойно-некротическими массами.

У больных ОБП деструктивные формы острого холецистита, гнойный холангит становятся тяжелыми фоновыми, а иногда конкурирующими заболеваниями [3, 4].

При анализе результатов вскрытия 58 умерших больных с ОБП, проведенном нами, у 5 из них не была ликвидирована острая блокада камнем БСДК, что способствовало прогрессированию панкреонекроза, у 8 – не устранены холедохолитиаз, гнойный холангит, которые способствовали особой тяжести течения ОБП и явились, по результатам патологоанатомического исследования, основной причиной фатального исхода.

Это привело нас к убеждению, что экстренная ликвидация острой блокады оттока желчи и панкреатического секрета, радикальное устранение патологии внепеченочных желчных путей (ВПЖП) в преобладающем большинстве случаев приведет к «абортированию» ОБП, снизит вероятность его инфицирования, устранил существенный источник эндогенной интоксикации, связанный с острым холециститом, холангитом, а также экономически оправдано, так как исключает повторную госпитализацию больных для удаления желчного пузыря в связи с наличием в нем конкрементов [4].

Как известно, при остром алкогольном панкреатите (ОАП) адекватно разгрузить протоковую систему поджелудочной железы (ПЖ) не представляется возможным. Препятствие оттоку панкреатического секрета создается в мелких (ацинарных) протоках за счет выделения белковых преципитатов и «загустевания» панкреатического секрета в результате токсического поражения этанолом и его суррогатами панкреатоцитов. Чаще ОАП развивается на фоне хронического панкреатита, а из сопутствующей патологии преобладает хроническая алкогольная поливисцеропатия. Из изложенного становится очевидным, что этиопатогенетические факторы диктуют необходимость дифференцированного подхода к выбору хирургической тактики при ОП и трактовки результатов его лечения.

Цель исследования – поделиться опытом хирургического лечения острого билиарного панкреатита по разработанному лечебно-диагностическому алгоритму предложенными нами способами транспапиллярного устранения холедохолитиаза с учетом топографоанатомических особенностей большого сосочка двенадцатиперстной кишки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы результаты лечения 117 больных ОБП в возрасте от 20 до 78 лет, находившихся на лечении в базовых лечебно-профилактических учреждениях кафедры (ОБУЗ КГКБ № 4 и отделенческой клинической больницы на станции Курск) с 2005-го по 2014 г. Преобладали пациенты среднего возраста ($48,5 \pm 2,7$ года).

Всем больным проводилось комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование, включавшее рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, фиброгастроуденоскопию (ФГДС) с осмотром БСДК, по показаниям выполнялась компьютерная и магнитно-резонансная томография, рентгенография внепеченочных желчных путей, тонкоигольная пункция жидкостных скоплений (ТИП), очагов деструкции ПЖ и забрюшинной клетчатки (ЗБК).

При ФГДС у 11 больных выявлен папиллит, дивертикулы в зоне БСДК встретились в 14 случаях. Ущемленный камень в БСДК наблюдался у 21 больного. При комплексном обследовании ВПЖП у 36 больных обнаружен холедохолитиаз, у 14 из них – в сочетании со стенозом БСДК.

По распространенности поражения поджелудочной железы больные распределялись следующим образом: с острым отечным панкреатитом было 42, с мелкоочаговым стерильным панкреонекрозом – 47, крупноочаговым стерильным пан-

креонекрозом – 22, субтотально-тотальным панкреонекрозом – 6 пациентов.

Изменения в желчном пузыре (ЖП) носили следующий характер: в 17 случаях наблюдался ферментативный калькулезный холецистит, в 4 – катаральный, в 42 – флегмонозный, у 16 больных – гангренозный, у 38 – хронический калькулезный холецистит.

Таким образом, более чем у 70% наблюдавшихся больных преобладали легкие формы ОБП (отечный и мелкоочаговый), в то же время больше чем у половины пациентов (75 больных) имели место деструктивные формы острого калькулезного холецистита.

Из этого следует, что патология в ЖП более чем у 50% пациентов приобретает роль важного фонового заболевания, а при деструктивных формах острого калькулезного холецистита, развитии гнойного холангита она может занять место конкурирующего заболевания, придавая особую тяжесть течения ОБП, приводя к быстрой трансформации стерильных форм панкреонекроза в инфицированные в результате интрадуктального, лимфогенного и гематогенного распространения микроорганизмов.

Хирургическое лечение больных с ОБП проведено по предложенному нами лечебно-диагностическому алгоритму (рис. 1). При его разработке учитывали глубину поражения ПЖ, обширность вовлечения в патологический процесс парапанкреатической и забрюшинной клетчатки, осложнения желчнокаменной болезни, а также тяжесть сопутствующей патологии.

Материал, полученный в ходе исследования, статистически обрабатывался в системе управления базами данных «Access», электронных таблиц «Excel». Оценку распределения количественных данных выполняли с помощью параметрического критерия Стьюдента (распределение больных в зависимости от времени поступления в стационар с момента начала приступа; длительность стационарного лечения), коэффициента корреляции и непараметрического критерия Фишера (распределение больных в зависимости от вида осложнения заболевания и послеоперационные осложнения). Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из приведенного алгоритма видно, что при выполнении оперативного вмешательства преимущество отдавали миниинвазивным хирургическим технологиям, и только при невозможности их применения прибегали к сочетанию с традиционными хирургическими операциями.

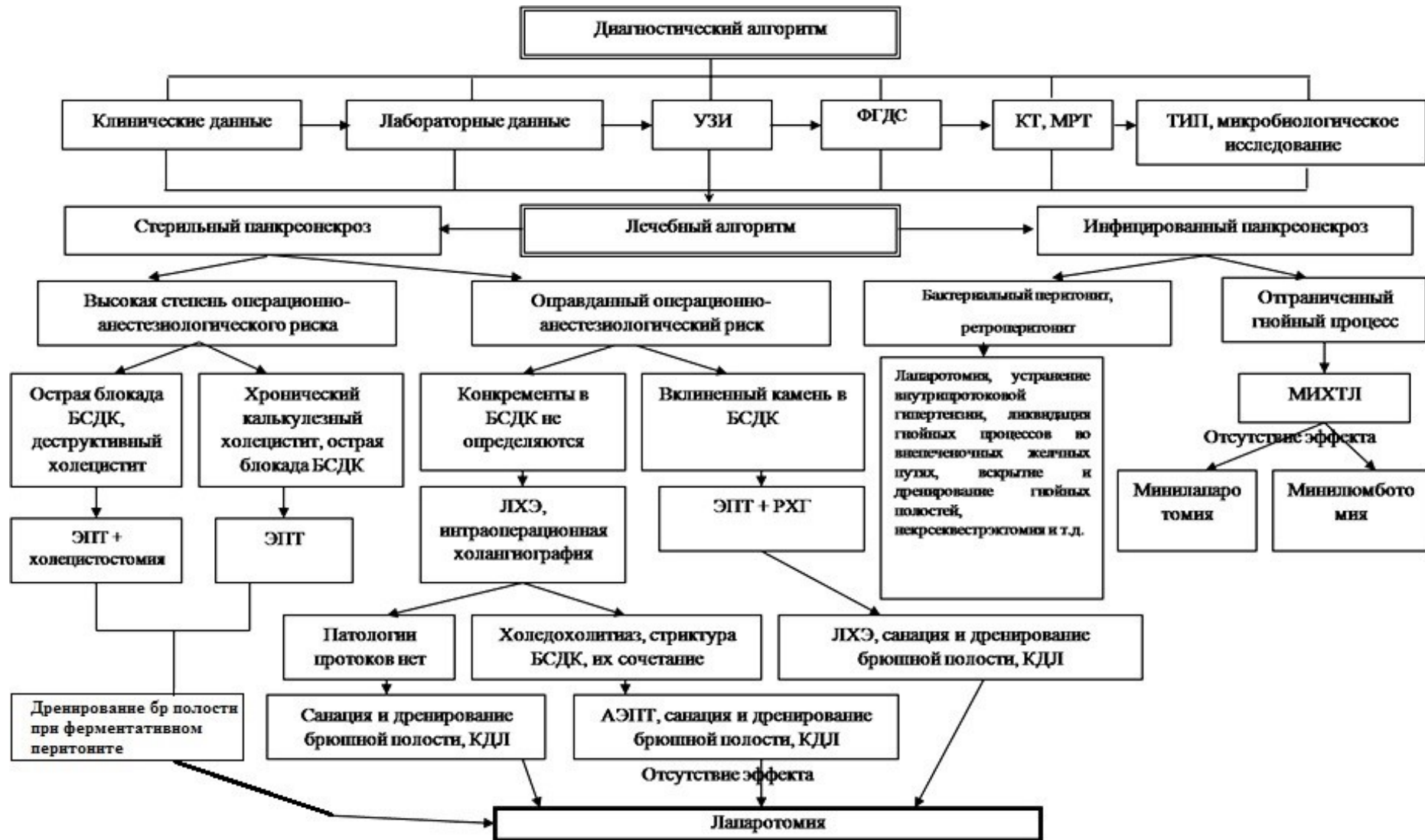


Рис. 1. Лечебно-диагностический алгоритм при ОБП.

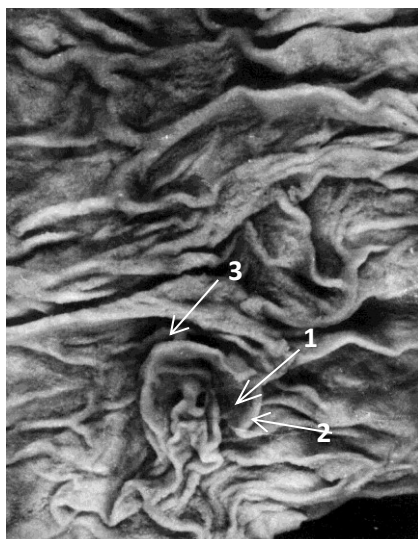


Рис. 2. Точечная форма БСДК (фотографии препаратов).

Примечание: 1 – БСДК, 2 – устье ОЖП, 3 – циркулярные складки слизистой оболочки кишки.

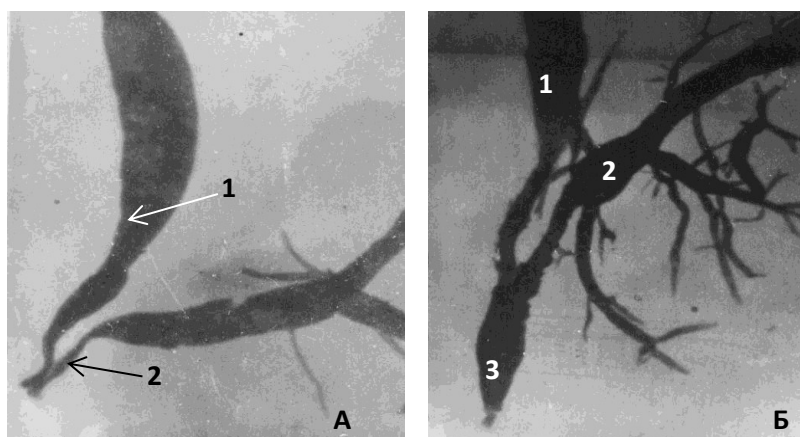


Рис. 3. Взаимоотношение между общим желчным и основным протоком поджелудочной железы (фоторентгенограмма): А – раздельное впадение; Б – впадение в общую ампулу.

Примечания: 1 – общий желчный проток, 2 – основной проток поджелудочной железы, 3 – ампула БСДК.

Мы всегда стремились как можно раньше восстановить проходимость БСДК. Как известно, с этой целью применяется эндоскопическая папиллотомия (ЭПТ), которая опасна развитием серьезных осложнений. В связи с этим считаем, что есть потребность в уточнении показаний к выполнению этой операции и совершенствованию методики ее выполнения.

По данным сводной статистики, после ЭПТ отмечается до 2% летальных исходов и до 8% осложнений, наиболее грозным из которых является развитие или утяжеление ОП [2]. Кроме того, признано, что в 10-15% случаев выполнить ЭПТ не представляется возможным, что может быть связано с целым рядом причин: интрадивертикулярное расположение сосочка, папиллит, стриктура, аденомы сосочка, усиленная перистальтика, отек и деформация двенадцатиперстной кишки (ДПК) и ее ригидность, «вызванная» ОБП, анатомические особенности БСДК.

Трудности могут возникнуть уже при поиске БСДК на слизистой двенадцатиперстной кишки. При исследовании нами 140 органокомплексов в 11,5% случаев сосочек был представлен небольшим овальным возвышением слизистой (точечная форма) (рис. 2). В условиях ОП из-за отека и ригидности медиальной стенки ДПК эта задача еще больше усложняется. Так, у одного больного из 36, которым нами выполнялась антеградная папиллосфинктеротомия (АПСТ), устье БСДК удалось обнаружить только после антеградно введенного папиллотомата.

БСДК следует рассматривать как узловой пункт гепатопанкреатодуоденальной области, поскольку здесь соединяются желчевыделительная система и система протоков поджелудочной железы (ПЖЖ). В наших исследованиях в 11,4% наблюдений оба протока были разделены на всем протяжении тонкой перегородкой и открывались на БСДК раздельно, в 88,6% случаев межпрото-

ковая перегородка не доходила до отверстия БСДК и протоки соединялись в общую ампулу, которая открывалась в двенадцатиперстную кишку (ДПК) отверстием на его вершине (рис. 3).

Ампула БСДК была обнаружена во всех случаях независимо от формы соединения протоков. Основным признаком, позволяющим судить о наличии ампулы, является характерный рельеф слизистой оболочки интрамуральной части ОЖП. Слизистая этой части протока представлена в различной степени развитыми поперечными, продольными и косыми складками. Направлены складки всегда были к отверстию БСДК. На всех препаратах при слиянии протоков в общую ампулу хорошо развитая продольная или поперечная складка ампулы сосочка прикрывала в виде клапана отверстие ППЖ (рис. 4).

Такое строение слизистой ампулы БСДК может создать значительное, а в некоторых случаях непреодолимое препятствие выполнению эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии (ЭРПХГ).

Для восстановления пассажа желчи и панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку ЭПТ мы выполняем только при вклиненном камне в БСДК (21 больной), что позволило избежать осложнений этого вмешательства. Затем выполняли ретроградную холангиографию (РХГ) и после уточнения состояния желчных протоков – лапароскопическую холецистэктомию (ЛХЭ). Во всех остальных случаях патологию БСДК и холедохолитиаз пытались устранить в процессе операции ЛХЭ с использованием разработанного нами папиллотома [10].

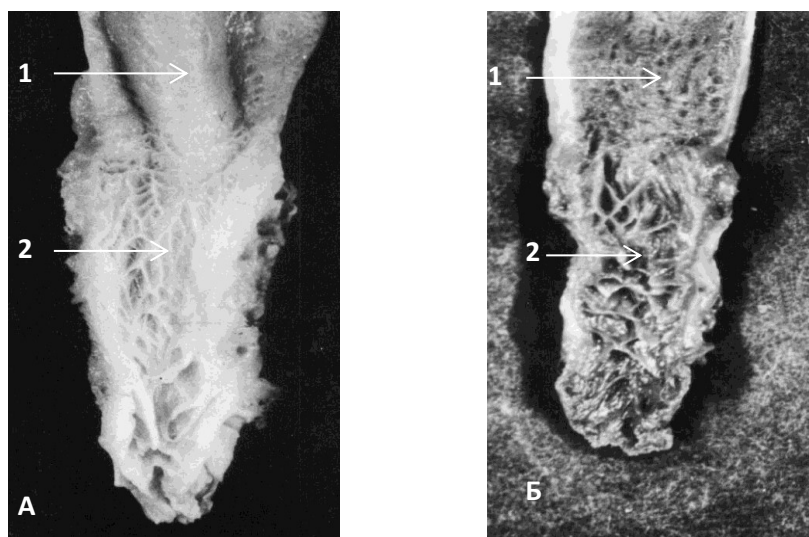


Рис. 4. Рельеф слизистой ампулы БСДК (фотография препарата).

Примечания: А – слизистая ампулы БСДК с хорошо развитыми продольными складками; Б – слизистая ампулы БСДК с хорошо развитыми поперечными складками. 1 – ОЖП; 2 – ампула БСДК.

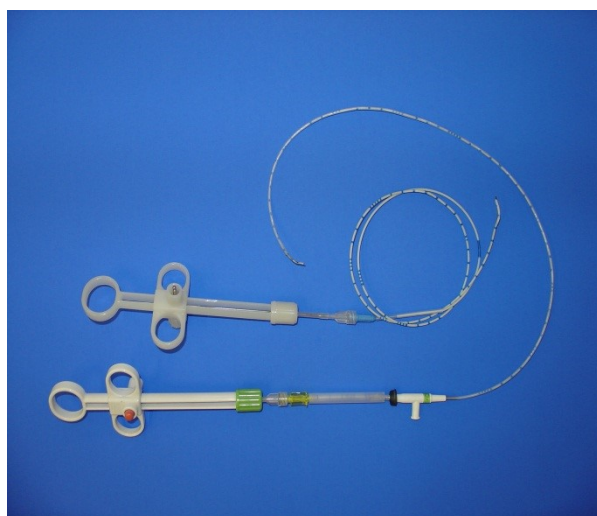


Рис. 5. Общий вид папиллотомов для антеградной биполярной папиллотомии.

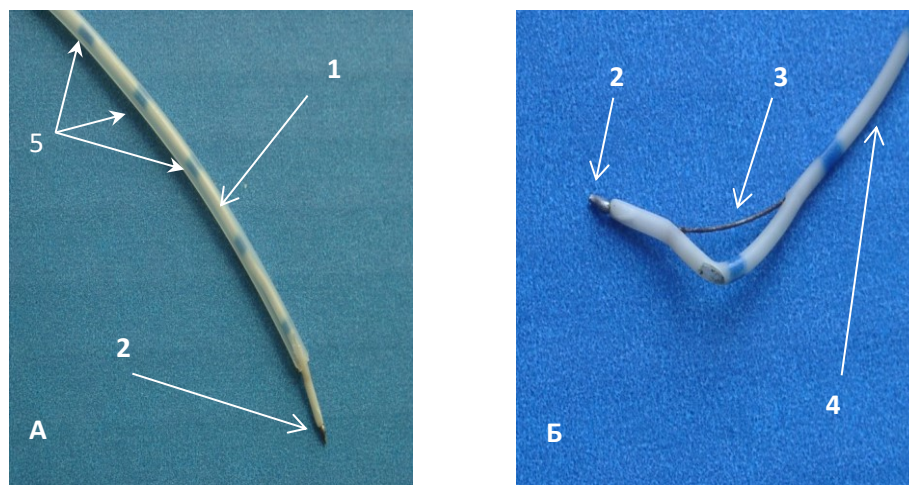


Рис. 6. Рабочая часть папиллотомы.

Примечания: А – в режиме торцевого электрода, Б – в режиме стандартного папиллотомы. 1 – тefлоновый катетер большего диаметра, закрывающий режущую струну; 2 – торцевой электрод; 3 – струна стандартного папиллотомы; 4 – тefлоновый катетер самого папиллотомы меньшего диаметра; 5 – деления на поверхности тefлоновой трубки.

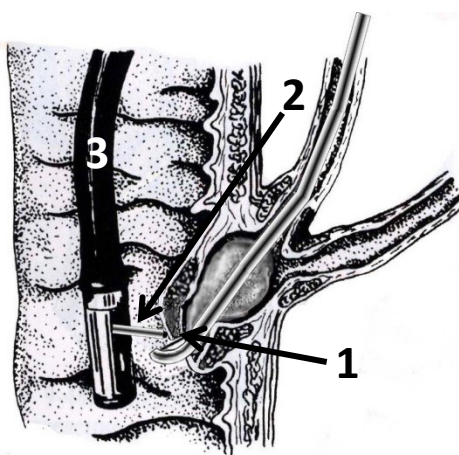


Рис. 7. Схема биполярной антеградной папиллотомии при свободном прохождении папиллотомы через БСДК.

Примечания: 1 – папиллотом нашей конструкции в режиме стандартной папиллотомии; 2 – второй торцевой электрод, введенный через эндоскоп; 3 – дуоденоскоп.

Предложенное устройство совмещает в себе функции как торцевого, так и стандартного папиллотомы. Папиллотом (рис. 5) имеет стандартную ручку с контактом для присоединения кабеля высокочастотного переменного тока и состоит из двух тefлоновых трубок большего (4) и меньшего (5) диаметра, которые расположены одна в другой. На проксимальном конце трубки большего диаметра имеется Т-образная канюля (3) для введения контрастного вещества. Внутри тefлоновой трубки меньшего диаметра (4) проходит режущий элемент (токопроводящая струна) (рис. 5). В дистальной части катетера струна на протяжении 1,5 см выходит наружу, образуя режущий элемент по типу «тетивы лука» (3). Фиксация струны на конце катетера осуществляется за счет булавовидного наплавления (2) на ней, которое одновременно является режущим элементом игольчатого «торцевого» папиллотомы.

На поверхности тefлоновой трубки меньшего диаметра через каждые 10 мм нанесены деления (5), по которым определяется расстояние и глубина введения папиллотомы в холедох. Путем смещения тefлоновых трубок относительно друг друга обнажается струна на боковой поверхности трубки меньшего диаметра (рис. 6А, Б).

Натяжение струны (в виде «тетивы лука») осуществляется стандартной ручкой. Смещением трубки большего диаметра в дистальном направлении струна для бокового резания скрывается, а конец трубки, где имеется булавовидное утолщение, остается открытым для торцевого резания. Кроме того, конструкция папиллотомы позволяет через тefлоновую трубку большего диаметра выполнять интраоперационную холангиографию и холангиоманометрию во время ЛХЭ.

Антеградная папиллосфинктеротомия (АПСТ) выполняется следующим образом: во

время ЛХЭ через инструмент для канюляции пузырьного протока в ОЖП вводится предложенный папиллотом в направлении БСДК, выполняется субоперационная холангиография. В двенадцатиперстную кишку вводится фиброгастроуденоскоп и устанавливается в проекции сосочка. Далее папиллотом, введенный в желчные протоки, продвигается в дистальном направлении. Прохождение его через устье сосочка контролируется эндоскопически. Струна папиллотома устанавливается на 11 часах, натягивается с помощью рукоятки и под визуальным контролем выполняется АПСТ с использованием монополярного тока.

Предложенное нами устройство позволяет выполнять АПСТ и в биполярном режиме [9]. Отличительной особенностью способа антеградной биполярной папиллосфинктеротомии является наличие двух электродов. Первым электродом является режущий элемент папиллотома, введенного через пузырьный проток и установленного на 11 часах. Вторым – является игольчатый электрод папиллотома, введенного через канал эндоскопа. Таким образом, рассечение тканей БСДК осуществляется между электродами в режиме биполярного резания, что позволяет избежать недостатков монополярного тока (рис. 7).

При невозможности антеградного проведения папиллотома через БСДК ввиду стриктуры сосочка, камня в нем, поступаем следующим образом: папиллотомом, введенным через пузырьный проток, выпячиваем переднюю стенку ампулы БСДК. Затем к данному месту подводим электрод, введенный через дуоденоскоп, и осуществляем рассечение между тканями. После выполнения АПСТ осуществляли промывание желчных протоков теплым новокаином и раствором фурацилина. У 29 больных из 36 наблюдали свободное отхождение конкрементов в ДПК. У 3 пациентов конкремент из ВПЖП вытолкнули при помощи папиллотома. У 4 больных для удаления желчных конкрементов использовали корзинку Dormia, введенную через папиллотомические отверстия.

При отсутствии (нет промышленного производства) предложенного нами папиллотома успешно можно выполнить АПСТ в монополярном режиме на мочеточниковом катетере, введенном через пузырьный проток.

Накопленный опыт показал, что ответственным этапом в процессе АПТ является проведение папиллотома через пузырьный проток. Затрудняют осуществить эту манипуляцию анатомические особенности протока – извитость хода, гейсеровские складки. Облегчает канюляцию хорошая мобилизация пузырьного протока. Необходимо стремиться выделить его на всем протяжении до впадения в общий печеночный проток.

Чрезвычайно важным является выбор длины папиллотомического разреза. Здесь важно решить две задачи: в процессе папиллотомии для беспрепятственного оттока панкреатического секрета необходимо обнажить устье ППЖ и не разрушить полностью мышечный жом БСДК, так как это неминуемо приведет к нежелательному дуоденобилиарному или дуоденопанкреатическому рефлюксу.

В решении этих задач существенную роль окажут выявленные нами топографоанатомические особенности терминальных отделов ОЖП, ППЖ, протяженность ОЖП в подслизистом слое ДПК и тесно связанные с ними длина БСДК, изменения в длине ампулярной части сфинктера сосочка и расстоянии от отверстия сосочка до устья ППЖ.

При совместном впадении протоков в ампулу БСДК расстояние от отверстия сосочка до устья ППЖ на исследованных препаратах варьировало от 3 до 19 мм.

Мы обратили внимание на очень важный в практическом отношении факт – в большинстве наблюдений с увеличением длины терминальной части ОЖП в подслизистом слое ДПК увеличивается расстояние от отверстия БСДК до устья ППЖ (рис. 8).

Так, при длине интрамуральной части ОЖП в подслизистом слое кишки, равной 9 мм, расстояние от отверстия сосочка до устья ППЖ равнялось 4 мм, при 15 мм – 6 мм, при длине этой части протока в 18 мм указанное расстояние равнялось 8 мм, при 19 мм – 10 мм, а при длине интрамуральной части ОЖП, окутанной подслизистой ободочной кишки, равной 31 мм, это расстояние достигало 19 мм. Статистическая обработка установила выраженную связь между этими признаками ($r = 0,65$).

Поэтому при выборе длины папиллотомии следует учитывать выявленную нами зависимость между длиной интрамуральной части ОЖП, окутанной подслизистой оболочкой кишки, и расстоянием от отверстия сосочка до межпротоковой перегородки. Важно подчеркнуть, что величина сосочка на слизистой ДПК определяется также длиной интрамуральной части ОЖП в подслизистом слое кишки.

В наших исследованиях сфинктер БСДК имел протяженность от 16 до 35 мм. Это зависело от длины ОЖП в подслизистом слое кишки. Образующие его мышечные волокна начинаются на 2-3 мм выше отверстия сосочка. Продолжаясь вверх, толщина формируемого ими мышечного слоя вначале увеличивается. Наибольшая толщина мышечного жома БСДК оказалась у места слияния ОЖП и ППЖ, где она варьировала от 0,7 до 1 мм.



Рис. 8. Длина ОЖП в подслизистом слое ДПК (слизистая и подслизистая кишки удалены). Расстояние от отверстия БСДК до устья ППЖ (фотография препарата).

Примечания: 1 – ОЖП; 2 – устье ППЖ; 3 – ампула БСДК; 4 – циркулярный мышечный слой кишки.

Еще далее вверх толщина сфинктера уменьшалась, и на расстоянии 16-35 мм от отверстия сосочка (в зависимости от длины ОЖП в подслизистом слое кишки) мышечные волокна в стенке ОЖП обнаружить не удавалось.

С практической точки зрения можно выделить ампулярную часть сфинктера, сфинктер ОЖП и сфинктер ППЖ. Ампулярная часть сфинктера охватывает расширение ОЖП от места впадения в него ППЖ и до отверстия сосочка. Длина этой части сфинктера, по нашим данным, значительно варьирует – от 7 до 23 мм, что коррелировало с протяженностью интрамуральной части ОЖП. Сфинктер ОЖП во всех наблюдениях был хорошо развит и располагался выше впадения в него ППЖ. Длина его составляла в среднем 7 мм. На расстоянии 4-5 мм от наружной стенки ДПК циркулярных мышечных волокон в стенке ОЖП выявить не удалось. Сфинктер ППЖ имеет длину в среднем 4 мм. За наружной поверхностью ДПК мышечных волокон в стенке ППЖ обнаружить не удалось. Такое подразделе-

ние важно потому, что стеноз и камни чаще всего поражают ампулу БСДК. При рассечении лишь ампулярной части сфинктера для устранения указанных состояний сохраняются сфинктеры ОЖП и ППЖ, препятствующие послеоперационному рефлюксу дуоденального содержимого. В этом мы убедились, выполнив больным, которым проводилась папиллосфинктеротомия, в послеоперационном периоде дуоденографию в состоянии искусственной гипотонии.

У 49 больных при субоперационной холангиографии патологии желчных протоков не было выявлено. Им была выполнена ЛХЭ. В связи с этим следует подчеркнуть, что у 12 из них при ФГДС были обнаружены свободно лежащие желчные микролиты в просвете ДПК. Это подтверждает известный в литературе факт развития ОБП в результате транзиторной внутрипротоковой гипертензии, вызванной миграцией микролитов через БСДК, закупорки его устья гнойно-слизистыми пробками.

После радикального устранения патологии ВЖП брюшную полость дренировали. Число дренажей устанавливали с учетом распространенности поражения ПЖЖ, наличия ферментативного перитонита, флегмоны забрюшинной клетчатки. При отсутствии ферментативного перитонита один дренаж устанавливали под печенью к Винслову отверстию, второй – над ней.

При ферментативном перитоните с целью детоксикации брюшную полость промывали раствором фурацилина при помощи аквапуратора и дополнительно ставили дренажи в малый таз, сальниковую сумку при оментобурсите (12 пациентов), а при наличии ферментативной флегмоны ЗБК осуществляли ее дренирование под лапароскопическим или УЗ-контролем через поясничную область. Операцию заканчивали постановкой капсулы для контрольно-динамической лапароскопии (КДЛ), что позволяло проводить мониторинг течения процесса в брюшной полости.

В последнее время мы отказались от постановки капсулы для КДЛ всем больным, показания к релапароскопии выставляем с учетом клинического течения ОБП, результатов УЗ-мониторинга. Опыт показал, что необходимость в ней возникала редко.

Сложным остается решение вопроса оказания помощи больным ОБП (6 пациентов) с высокой степенью операционно-анестезиологического риска. У особенно тяжелых пациентов для устранения острой блокады БСДК выполняли ЭПТ, а в случаях наличия деструктивного холецистита ЭПТ дополняли холецистостомией. Последующая мукоклазия слизистой желчного пузыря по предложенной нами методике [6] позволила избавить больных от рецидива желчнокаменной болезни.

Все больные с отечным панкреатитом выздоровели. Средний койко-день составил $6 \pm 2,4$ дня.

Один больной из 47 (2,12%) с мелкоочаговым стерильным панкреонекрозом умер в возрасте 74 лет от острой сердечно-сосудистой недостаточности. Средний койко-день в этой группе составил $14 \pm 2,6$.

У всех больных с крупноочаговым панкреонекрозом в послеоперационном периоде развился в различной степени выраженности парапанкреатический инфильтрат. У 5 больных сформировались отграниченные гнойники, которые были ликвидированы у 4 пациентов их дренированием под УЗ-контролем, у 1 пациента вынуждены были выполнить минилапаротомию в связи с наличием в полости абсцесса крупного секвестра. Средний койко-день у этих больных равнялся $38 \pm 3,2$ дня, летальных исходов не было.

У больных с субтотально-тотальным панкреонекрозом (6 пациентов) дополнительно потребовалось выполнять вынужденные лапаротомии,

формировать оментобурсостому по предложенному нами способу [7], удалять забрюшинную клетчатку, дренировать забрюшинное пространство по предложенной нами методике [8]. Двое больных из 6 умерли.

Таким образом, при отечном и мелкоочаговом ОБП устранение острой блокады терминального отдела ОЖП и панкреатического протока, санация ВЖП, дополненные послеоперационной комплексной консервативной терапией, позволили в короткие сроки достигнуть клинического выздоровления.

У больных с крупноочаговым, субтотально-тотальным панкреонекрозом, которые в большинстве случаев сопровождаются распространенной ферментативной флегмоной парапанкреатической и забрюшинной клетчатки, всегда имеется высокая вероятность инфицирования очагов некроза с последующим формированием панкреатогенных абсцессов, гнойно-некротических флегмон, требующих индивидуализированного подхода к выбору доступа, способа их дренирования. Общая летальность у больных ОБП составила 2,56% (3 чел.).

Таким образом, с учетом полученных данных считаем, что активная хирургическая тактика у больных ОБП с применением МИХТЛ является обоснованной и приоритетной. В случаях, когда эндоскопическими методами устранить патологию ВЖП не представляется возможным, операцию следует выполнять с учетом степени операционно-анестезиологического риска открытым способом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Дмитриев А.В.* Особенности лечебно-диагностической тактики при билиарном панкреатите // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4. – С. 282.
2. *Крылов Н.Н.* Билиарный панкреатит // Вест. хир. гастроэнтерол. – 2008. – № 2. – С. 45-50.
3. *Кульчиев А.А., Морозов А.А., Тигиев С.В., Карсанов А.М., Караев Т.Р.* Этиопатогенетические вопросы лечения острого панкреатита // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2013. – № 3. – С. 25-32.
4. *Назаренко П.М., Назаренко Д.П., Канищев Ю.В., Тарасов О.Н., Локтионов А.Л., Алехин С.А.* Хирургическая тактика при остром билиарном панкреатите // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т. 16, № 4. – С. 71-76.
5. *Рыбаков Г.С., Дибиров М.Д., Брискин Б.С.* Алгоритм обследования и лечения больных острым билиарным панкреатитом // Хирургия. – 2008. – № 4. – С. 20-26.
6. Способ биполярной мукоклазии для радикального лечения желчнокаменной болезни у лиц пожилого и старческого возраста: пат. РФ / Назаренко П.М., Назаренко Д.П., Канищев Ю.В. – № 2261683; заяв-

- лено 06.07.2004; Оpubл. 10.10.2005, Бюл. № 28. – 6 с.
7. Способ дренирования сальниковой сумки при деструктивном панкреатите: пат. РФ / Назаренко П.М., Назаренко Д.П., Канищев Ю.В. – № 2257920; заявлено 05.05.2004; Оpubл. 10.08.2005, Бюл. № 22. – 6 с.
 8. Способ дренирования забрюшинного пространства при деструктивном панкреатите: пат. РФ / Назаренко П.М., Назаренко Д.П., Канищев Ю.В. – № 2270700; заявлено 22.07.2004; Оpubл. 27.02.2006, Бюл. № 6. – 7 с.
 9. Способ антеградной биполярной папиллосфинктеротомии: пат. РФ / Назаренко П.М., Назаренко Д.П., Канищев Ю.В. – № 2003131141; заявлено 22.10.2003; Оpubл. 10.06.2005, Бюл. № 7. – 6 с.
 10. Устройство для антеградной папиллотомии: пат. РФ / Назаренко П.М., Назаренко Д.П., Канищев Ю.В. – № 36200; заявлено 03.11.2003; Оpubл. 10.03.2004, Бюл. № 7. – 4 с.
 11. Ярощук С.А., Короткевич А.Г., Леонтьев А.С. Диагностические параллели в диагностике острого билиарного панкреатита // Медицина в Кузбассе. – 2014. – № 1. – С. 71-74.

СУБЪЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА БОЛИ В СТРУКТУРЕ НЕМОТОРНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

© *Никишина В.Б., Шутеева Т.В., Запесоцкая И.В., Петраш Е.А.*

Курский государственный медицинский университет, Курск

E-mail: petrash@mail.ru

В статье представлены результаты исследования субъективной оценки боли в структуре немоторных проявлений болезни Паркинсона (БП). При исследовании чувствительности у пациентов получены результаты, указывающие на гиперчувствительность, проявляющуюся как при точности локализации прикосновений, так и при переносе прикосновения с одной руки на другую, также выявлен высокий уровень дискриминационной чувствительности. Анализ эмоционального отношения к боли и лингвососемантического означивания сенсорного ощущения боли у пациентов с БП свидетельствует о высокой степени дифференцированности семантических единиц. Практическая значимость результатов проведенного исследования заключается в том, что впервые на уровне эмпирической аргументации представлена взаимосвязь субъективного ощущения боли, чувствительности и эмоциональных реакций. Сенсорно-болевые ощущения являются ранними маркерами домоторной стадии (I–II стадии) БП. Их сочетанность с депрессивными проявлениями позволяет выявить манифестацию заболевания на ранних этапах.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, болевой синдром, немоторные нарушения, интрацептивные ощущения, дескрипторы интрацептивных ощущений.

SUBJECTIVE PAIN EVALUATION IN THE STRUCTURE OF NONMOTOR MANIFESTATIONS OF PARKINSON'S DISEASE

Nikishina V.B., Shuteeva T.V., Zapesotskaya I.V., Petrash E.A.

Kursk State Medical University, Kursk

The article presents the results of a study of the subjective pain evaluation in the structure of non-motor manifestations of Parkinson's disease (PD). In studying sensitivity the patients revealed the results indicating hypersensitivity, which was manifested both in the accurate localization of a touch, and in transferring a touch from one hand to the other. The high level of discriminatory sensitivity was also revealed. Analysis of the emotional attitude to pain and lingvosemantic signification of sensory pain in patients with PD indicates a high degree of differentiation of semantic units. The practical significance of the results is an original conception of a correlation between the subjective pain sensation, sensitivity and emotional reactions based at the level of empirical argumentation. Sensory-painful sensations are early markers of the nonmotor stage (stages I-II) of PD. Their combination with depressive manifestations makes it possible to reveal the disease manifestation in the early stages.

Keywords: Parkinson's disease, pain syndrome, nonmotor symptoms, interceptive sensations, descriptors of interceptive sensations.

На 2016 год в Российской Федерации частота встречаемости болезни Паркинсона (БП) (G20 по МКБ-10) соответствует 139,9-238 человек на 100 000 населения [2]. Данная нейродегенеративная патология занимает второе место после болезни Альцгеймера (G30 по МКБ-10) [10]. БП составляет от 60 до 80% всех случаев нейродегенеративных заболеваний, имеет неблагоприятный прогноз дожития (смертельный исход составляет 40-75%). Пациенты с БП требуют постоянного постороннего ухода, также низкой является и субъективная оценка качества их собственной жизни.

Анализ научной разработанности проблемы изучения болевых синдромов при БП в международной наукометрической базе PubMed указывает на то, что объем публикационной активности в области гистологии, фармакогнозии, физиологии и медицины составляет 1106 научных работ за 2006-2016 годы. На базе отечественной наукометрической системы Elibrary объем научных

публикаций по клинко-психологическим, нейрофизиологическим и неврологическим аспектам изучения обозначенной проблематики составляет 33 статьи. Очевидным является противоречие в исследовательском пространстве изучения болевых синдромов при БП между высоким исследовательским интересом к медицинским, фармакологическим, гистологическим аспектам изучения при минимальном объеме научных публикаций по клинко-психологическим и нейрофизиологическим аспектам изучения БП.

Гибель дофаминергических нейронов стриопаллидарной системы (входящей в экстрапирамидную систему, функционально обеспечивающую организацию и построение) обуславливает многообразие клинических проявлений БП [6].

Наибольшие повреждения дофаминергических нейронов затрагивают компактную часть черной субстанции и вентральную покрывку среднего мозга. Нейроны черной субстанции дают проекции на кору больших полушарий и ба-

зальные ганглии, образуя тем самым мезокортикальный, nigrostriatный и мезолимбический проводящие пути. Часть нейронов вентральной покрышки дают проекции в лобные доли коры больших полушарий, их функция связана с принятием решений. Другая часть нейронов вентральной покрышки дает проекции в миндалину и прилежащее ядро прозрачной перегородки, их функции отвечают за потребности, мотивацию и эмоции. При болезни Паркинсона нарушения, связанные с движением, основаны на гибели дофаминергических нейронов стриатума и черной субстанции [2].

Установлено, что нейротрансмиттерные нарушения при БП не ограничиваются нарушением только дофаминергической системы (ДА). Оно затрагивает также норадренергическую (НА), серотонинергическую (5-НТ), холинергическую (ХЭ) и другие (глутамат-, ГАМК-ергические) нервные сети, локализованные не только в головном мозге, но и в спинном мозге и симпатической нервной системе [10].

Благодаря методам функциональной нейровизуализации, а именно позитронно-эмиссионной томографии, удалось обнаружить, что при снижении уровня дофамина в стриатуме на 60-80% дебютируют моторные симптомы [3]. Следовательно, возникновение моторных проявлений обусловлено гибелью большей половины дофаминергических нейронов черной субстанции. Основу клинической картины БП составляет синдром паркинсонизма, который характеризуется мышечной ригидностью, гипокинезией и тремором покоя. По мере прогрессирования заболевания к данным симптомам присоединяются постуральные расстройства.

Кроме того, наряду с исследованиями моторных нарушений при БП в область исследований авторов попадают механизмы прогрессирования немоторных проявлений. К ним относят вегетативные нарушения, сенсорные расстройства, болевые ощущения, нарушение обоняния, повышенную потливость, изменения индекса массы тела, желудочно-кишечные расстройства, нарушения сна. Кроме того, к немоторным расстройствам относят когнитивные и аффективные нарушения, синдром дефицита внимания, сердечно-сосудистые симптомы, а также сексуальную дисфункцию [13, 17].

Развитие патологического процесса при БП, согласно классификации Н. Вгаак, включает в себя 6 стадий, в течение которых происходят изменения: от дегенерации переднего обонятельного ядра и обонятельной луковицы (клинические проявления: нарушение обоняния (I стадия) до появления в лимбических структурах и коре головного мозга телец Леви (клинические

проявления: прогрессирование поведенческих, когнитивных и психотических расстройств (V-VI стадии) [3].

В ряде случаев до появления двигательных симптомов возникают болевые синдромы. Они встречаются у 40-89% пациентов с БП [1]. У 10% пациентов с БП симптомом, предшествующим двигательным нарушениям, может быть боль, которая чаще всего возникает на стороне будущих моторных симптомов [8].

Особенностью болевых синдромов при БП является большая частота хронических болей различной локализации. В основном это плечо, шейный и пояснично-крестцовый отделы позвоночника, в области рта, а также гениталий. В ряде исследований авторы указывают на наличие связи интенсивности боли с депрессией, а также взаимосвязь боли с выраженностью двигательных нарушений [1]. Пациенты описывают боли как ноющие, тянущие, жгучие, покалывающие в мышцах спины, шеи, конечностей. На связь болевых проявлений с БП указывало уменьшение боли при приеме противопаркинсонических средств. Также пациенты указывали на развитие парестезий в конечностях, более выраженных в наиболее пораженных. Зачастую врачи при осмотре пациента с БП не принимают во внимание жалобы на болевые ощущения, однако чаще всего именно этот симптом является отягощающим субъективное переживание боли.

Исследования болевых ощущений при БП с учетом локализации (брюшная полость) содержат выводы о связанности таковых с фармакотерапией (в частности, с дозой принимаемой леводопы) [18]. В исследовании С.Н. Lin et al. авторы делают вывод о том, что в условиях, когда нет нарушений опорно-двигательного аппарата у пациентов с БП, первичная боль может происходить либо из центральных, либо из периферических механизмов сенсорной обработки как часть процесса дегенерации [19]. Боль рассматривается в качестве раннего маркера БП на додвигательной стадии. Общими факторами болевых ощущений авторы определяют депрессию и пол. Делают вывод о том, хроническая боль является наиболее значимым показателем для качества жизни пациентов с БП [20].

На нейрофизиологическом уровне субъективное восприятие болевых ощущений связано со способностью дифференцировать данные ощущения от других сенсорных ощущений, выражая их при помощи лингвосемантических единиц. В данной работе будут рассматриваться болевые дескрипторы как лингвосемантические единицы описания субъективных телесных ощущений [9].

Качественные характеристики тактильных ощущений у пациентов с БП основываются на

особенностях приема, передачи и переработки стимула, также оказывает значительное влияние изменение нейромедиаторного баланса. Кожно-кинестетический анализатор представлен звеньями рефлекторной дуги: афферентным нейроном с длинным аксоном, который состоит из окончания чувствительных нервных волокон в коже и в мышцах; чувствительными периферическими нейронами межпозвоночных узлов; переключаемыми ядрами в продолговатом мозге; переключаемыми (реле) ядрами в зрительном бугре и кожно-кинестетической зоной коры (представленной постцентральной и теменными зонами коры больших полушарий); двигательной зоной коры (представленной прецентральной извилиной и лобными долями коры больших полушарий); пирамидным путем; эфферентным нейроном спинного мозга; двигательными нервными окончаниями в скелетных мышцах, связанными с рецепторами, содержащимися в коже и связанными с рецепторами, находящимися в мышцах, суставах и сухожилиях. В данной работе рассматриваются особенности интерцептивной и проприоцептивной чувствительности.

Обобщая наши рассуждения в рамках системно-динамической парадигмы, мы исходим из того, что у пациентов с БП проявления гиперчувствительности не относятся к специфическим проявлениям заболевания. Тем не менее нейромедиаторные нарушения дофаминергической, норадренергической и серотонинергической систем при БП, приводящие к снижению порогов тактильной чувствительности, усиливают субъективные болевые ощущения, а следовательно, ведут к ухудшению субъективного переживания качества жизни.

Целью исследования выступает изучение субъективной оценки боли в структуре немоторных проявлений БП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общий объем выборки составил 29 человек в возрасте от 62 до 75 лет (средний возраст пациентов составлял $64,29 \pm 4,42$ года). В экспериментальную группу вошли 12 пациентов с диагнозом G20 «Болезнь Паркинсона» (по МКБ-10) с длительностью заболевания 6-8 лет. Все пациенты в качестве терапии получали препараты леводопы (средняя доза составляла $592,2 \pm 276,2$ мг/сут); 54% пациентов получали агонисты дофаминовых рецепторов (перибедил или прамипексол); 46% пациентов принимали амантадин. В контрольную группу вошли 17 испытуемых с отсутствием хронических заболеваний со стороны дыхательной, эндокринной и сердечно-сосудистой системы.

Исследовательские группы уравнивались по полу (все испытуемые – мужчины) и уровню образования (все испытуемые имеют среднеспециальное образование). Исследование испытуемых проводилось на условиях информированного согласия.

Схема исследования включала два аспекта: клиническое обследование, проводимое врачом-неврологом; клинико-психологическое исследование, проводимое клиническим психологом.

Клиническое обследование включало в себя оценку объективного неврологического и соматического статусов (шкала Хена и Яра для установления стадии заболевания [16]; шкала UPDRS для оценки степени тяжести двигательных нарушений [12]; опросник НМС и анкета НМС для оценки выраженности немоторных проявлений БП [15]), анамнеза жизни и анамнеза заболевания (клиническая беседа, архивный метод – анализ медицинской документации).

Клинико-психологическое исследование включало в себя оценку объективного исследования порога болевой чувствительности (метод прессальгометрии) [7], субъективную оценку интенсивности боли (визуальная аналоговая шкала – ВАШ) [4], оценку тактильной чувствительности (набор функциональных нейропсихологических проб) [5], оценку семантического означивания дескрипторов болевых ощущений (методика «Выбор дескрипторов интрацептивных ощущений» (А.Ш. Тхостов), многомерный вербально-цветовой болевой тест) [8].

Прессальгометрия представляет собой метод объективного исследования порога болевой чувствительности. Процедура данного метода состоит в том, что на плечо пациента надевалась манжетка, на внутренней поверхности которой укреплен игольчатый аппликатор. При нагнетании в нее воздуха у пациента возникает болевое ощущение. Количественный показатель порога болевой чувствительности оценивался по давлению в манжетке (в мм рт. ст.) в момент восприятия боли [7].

Использование функциональных нейропсихологических проб для исследования сложных видов чувствительности (проба на исследование локализации прикосновений, проба Тойбера, проба на перенос прикосновения с одной руки на другую, оценка дискриминационной чувствительности (тест Вебера)) [5], диагностирующих корковый уровень, обусловлено, тем, что оценка чувствительности на данном уровне подлежит дифференцированной субъективной оценке. Процедура проведения функциональных нейропсихологических проб исследования чувствительности представлена в таблице 1.

Процедура проведения функциональных нейропсихологических проб исследования чувствительности

Проба	Процедура
Проба на локализацию прикосновений	Пациента просят показать точку локализации прикосновения на тыльной стороне ладони. Оценивается точность локализации прикосновения и сравнивается успешность выполнения задания с разных сторон. Точность локализации прикосновений оценивалась по количеству допущенных ошибок (за ошибку принималось смещение точки прикосновения более чем на 15 мм).
Проба Тойбера	При одновременном прикосновении к двум точкам на теле пациента (к обеим рукам), ему необходимо показать точки локализации прикосновений. Важно учитывать оба прикосновения, так как проба направлена на выявление феномена игнорирования в тактильной сфере. Точность локализации прикосновений оценивалась по количеству допущенных ошибок (за ошибку принималось смещение точки прикосновения более чем на 15 мм).
Проба на перенос прикосновения с одной руки на другую	Последовательно на тыльной стороне ладони пациента указывается прикосновение в стандартных точках: близко к ногтевому ложу 2-5-го пальцев и выше – на 1-м пальце, в 3 точках по линии, соединяющей конец 1-го пальца с наружным краем лучезапястного сустава, и в 2 точках выше сустава. Пациенту после каждого прикосновения необходимо находить тождественную точку на противоположной руке (время реакции фиксируется).
Оценка дискриминационной чувствительности (Тест Вебера)	Исследовалась чувствительность ладонной поверхности пальцев. Для этого происходила фиксация ладонной поверхности, чтобы исключить возбуждение мышечно-суставных рецепторов. Осуществлялось одновременное прикосновение к коже обеими ножками циркуля, концы которых нажимали с одинаковой силой, такой, чтобы не вызывать появление белых пятен кожи вокруг ножек циркуля.

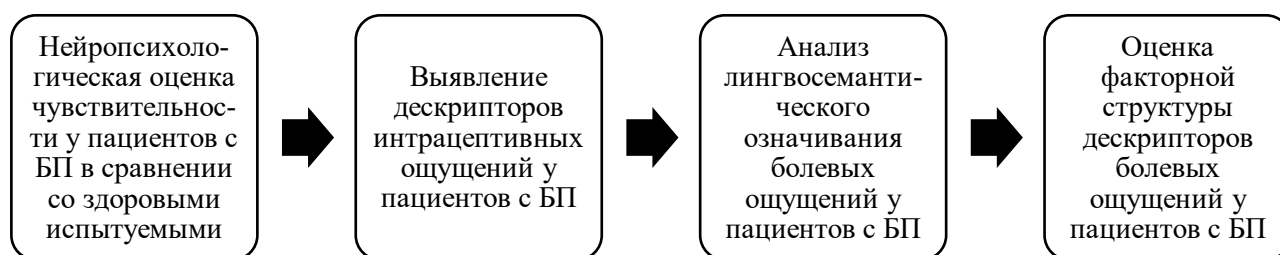


Рис. 1. Этапы исследования субъективной оценки боли в структуре немоторных проявлений БП.

Статистическая обработка полученных эмпирических данных осуществлялась с использованием методов описательной статистики (показатели средних значений, мода, медиана, среднее квадратическое отклонение), сравнительной статистики (непараметрический критерий Манна-Уитни, угловое преобразование ϕ -Фишера), многомерной статистики (факторный анализ с *varimax*-вращением).

Исследование осуществлялось последовательно в четыре этапа (рис. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате клинического обследования у всех пациентов с БП выявлены немоторные симп-

томы: болевые ощущения (у 77%), сонливость (у 51%), инсомния (у 49%), симптом беспокойных ног (у 41%), парестезии (у 61%), а также запоры (у 57%) и нарушения мочеиспускания (у 49%). В результате исследования установлено, что степень выраженности немоторных проявлений коррелирует со стадией БП по шкале Хена и Яра. Одним из наиболее часто встречающихся немоторных симптомов БП является боль (77%).

Выраженность двигательных нарушений в конечностях и аксиальных двигательных нарушений, оцениваемых по III (двигательной) части UPDRS, была выше у больных на развёрнутой стадии болезни Паркинсона. Установлено, чем выше у пациентов с БП выраженность двигательных расстройств по III (двигательной) части UPDRS, тем более выражены болевые ощущения.

Скелетно-мышечные боли при БП возникают при нарушении биомеханики двигательного акта вследствие постуральных и других двигательных нарушений, а также изменений мышечного тонуса; описываются пациентами как ноющие, ломящие боли, судороги. Боли центрального механизма, описываемые пациентами как жгучие боли, ощущения «покалывания, пощипывания, ползания мурашек», возникают вследствие нарушения центральных механизмов сенсорной обработки вследствие процесса дегенерации. Также отмечалась зависимость проявления интенсивности боли от депрессивных и тревожных показателей, способствующих снижению болевого порога (по опроснику НМС у всех пациентов с развитием болевого синдрома отмечались депрессия или тревога).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что чем более выражены двигательные нарушения, тем выше интенсивность и дифференцированность болевых ощущений.

В результате исследования чувствительности у пациентов с БП выявлено проявление гиперчувствительности в конечности, противоположной локализации очагу поражения. Точность локализации прикосновений у пациентов с БП в преобладающем большинстве случаев (69,2%) определяется в диапазоне значений до 10 мм. (при значениях нормативных показателей до 15 мм). При отсутствии БП (в группе здоровых испытуемых) точность локализации прикосновений в 52,6% случаев определяется в границах от 10 до 15 мм (рис. 2).

При исследовании у пациентов с БП узнавания одновременного прикосновения к обеим рукам с помощью пробы Тойбера установлено отсутствие феномена игнорирования в тактильной

сфере. В 95,5% случаев пациенты с БП фиксируют два прикосновения (при одновременном прикосновении к обеим рукам. У пациентов с отсутствием БП отсутствие феномена игнорирования в тактильной сфере выявлено в 100% случаев.

Точность переноса прикосновения с одной руки на другую у пациентов с БП колеблется в диапазоне до 3 мм в 94% случаев, в то время как у здоровых испытуемых точность переноса прикосновения в указанном диапазоне установлена лишь в 4,6% случаев.

Оценка дискриминационной чувствительности осуществлялась с использованием циркуля Вебера. В результате исследования у 63,2% испытуемых с БП диапазон различительной чувствительности, определяемой как минимальное расстояние, при одновременном прикосновении к участку кожи, при котором пациент воспринимает данное прикосновение как две различные точки, составляет до 3 мм. У испытуемых с отсутствием БП (здоровых) более чем в половине случаев (56,2%) дифференциация двух прикосновений осуществляется при расстоянии между браншами циркуля от 3 до 5 мм (рис. 3).

В результате исследования дискриминационной чувствительности у пациентов с БП установлено, что диапазон различения двух прикосновений составляет 1,1-1,3 мм вне зависимости от места локализации (ладонная поверхность кончиков пальцев, центральная часть ладонной поверхности, тыльная сторона ладони) (рис. 4).

Таким образом, в результате исследования чувствительности у пациентов с БП выявлены проявления гиперчувствительности при точности локализации и дифференцированности двух прикосновений.

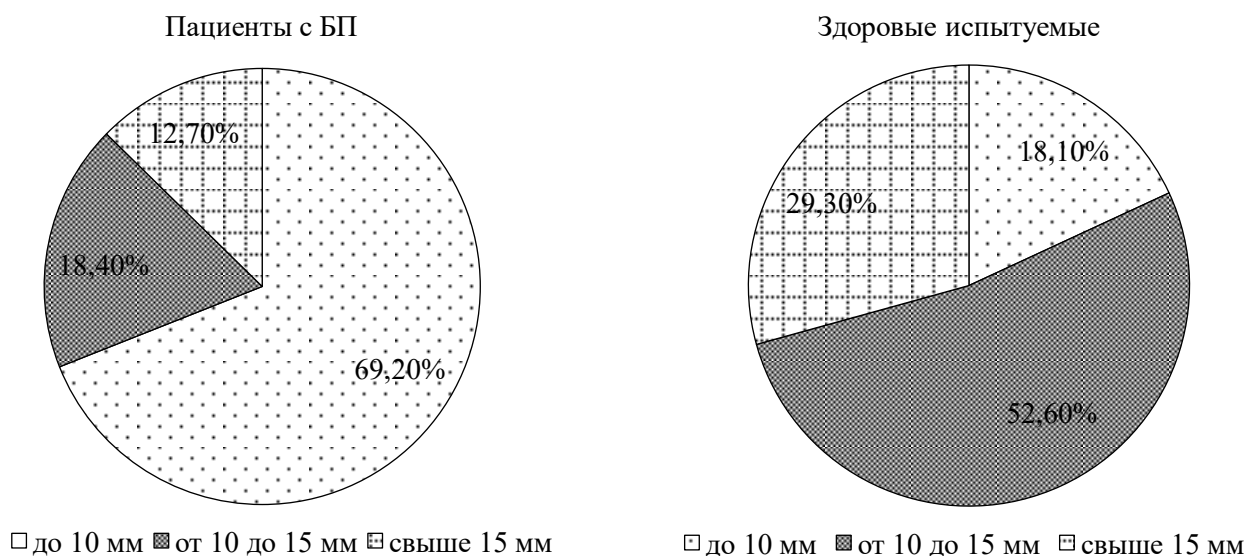


Рис. 2. Диаграммы долевого распределения диапазонов определения локализации прикосновений у пациентов с БП и здоровых испытуемых.

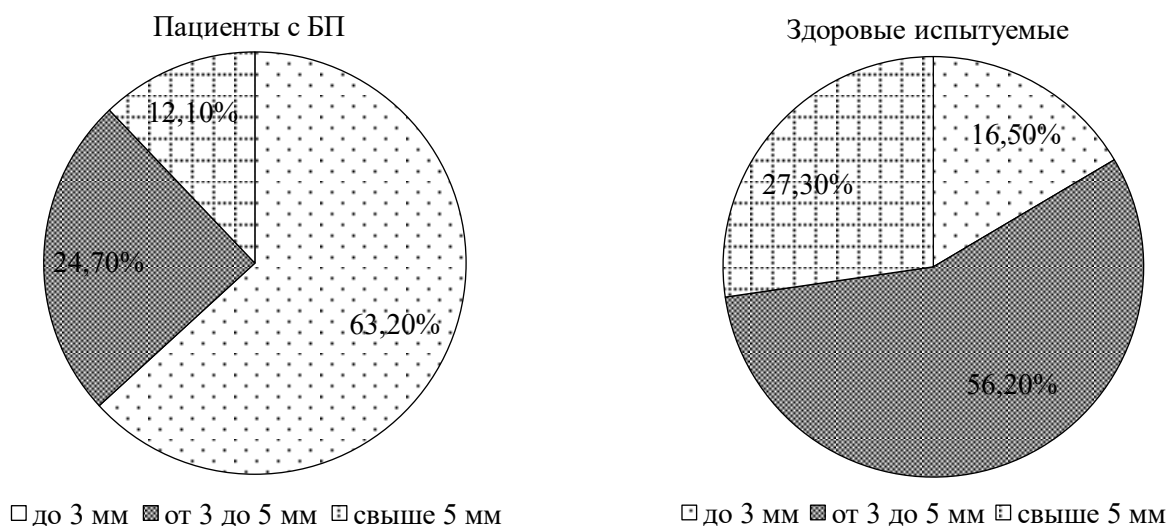


Рис. 3. Диаграммы долевого распределения диапазонов различительной чувствительности у пациентов с БП и здоровых испытуемых.

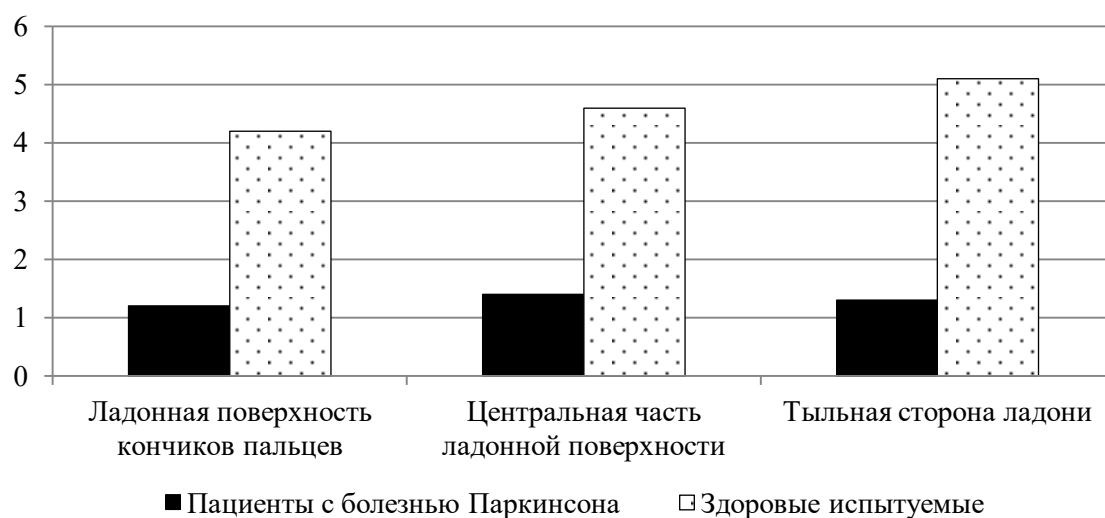


Рис. 4. Гистограмма оценки абсолютных значений дискриминационной чувствительности у пациентов с болезнью Паркинсона (расстояние в мм между ножками циркуля).

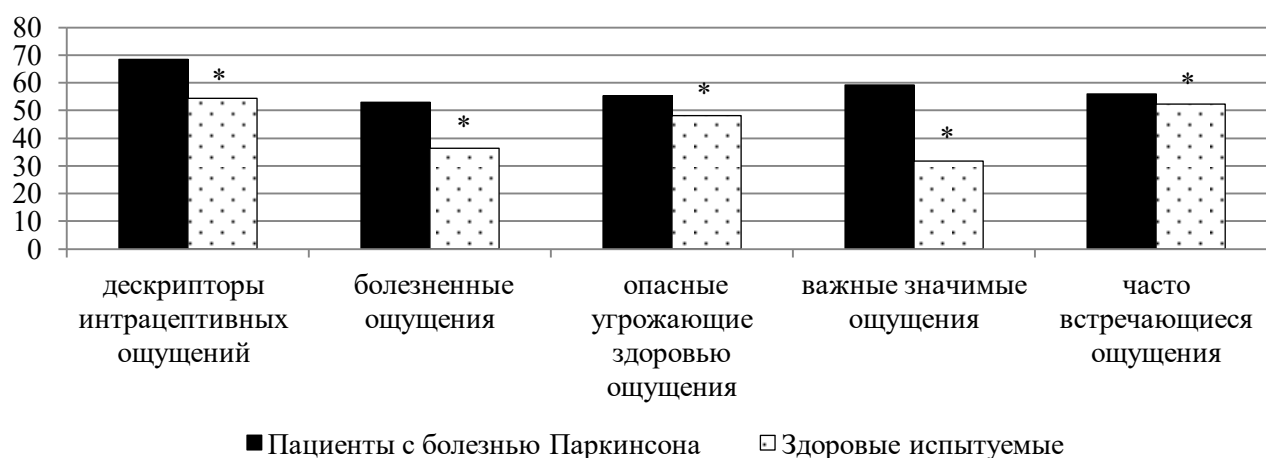


Рис. 5. Гистограмма средних значений количества дескрипторов интрацептивных ощущений у пациентов с БП.

Примечание: * – $p \leq 0,05$.

Таблица 2

Частота выбора дескрипторов интрацептивных ощущений у пациентов с БП
с учетом интенсивности болевых ощущений

Класс	Средняя частота выборов	Уровень значимости различий р (φ-критерий Фишера)
	Пациенты с БП	
Классификация «части речи»		
Глаголы	56,37	0,026
Существительные	64,01	0,019
Наречия	54,29	0,028
Прилагательные	46,58	0,028
Причастия	55,39	0,021
Классификация «частотность»		
Низкочастотные	35,84	0,031
Среднечастотные	59,63	0,026
Высокочастотные	76,94	0,028
Классификация «модальность»		
Положительная	9,60	0,074
Отрицательная	84,57	0,024

Решая задачу исследования дескрипторов интрацептивных ощущений у пациентов с БП, выявлено статистически значимое увеличение общего количества дескрипторов ($p=0,024$) с преобладанием важных, значимых ощущений ($p=0,031$) и угрожающих здоровью, опасных ощущений ($p=0,016$) (рис. 5).

Анализ лингвосемантического означивания болевых ощущений у пациентов с БП осуществлялся посредством оценки дескрипторов интрацептивных ощущений.

На этапе анализа лингвосемантического означивания болевых ощущений у пациентов с БП через оценку дескрипторов интрацептивных ощущений был осуществлен расчет показателей средней частоты выборов дескрипторов по лингвосемантическим единицам по трем классификационным группам: «части речи», «частотность» и «модальность» (таблица 2).

Анализ соотношения сенсорных ощущений боли и характеристик эмоционального отношения к боли у пациентов с БП осуществлялся с учетом субъективной оценки выраженности боли. Пациенты с БП по критерию субъективной оценки интенсивности боли были разделены на две группы: пациенты с очень сильной, нестерпимой болью, соответствующей в количественном выражении 8-10 баллам (24% испытуемых); пациенты, описывающие болевые ощущения как сильные, оцениваемые в 6-7 баллов (76% испытуемых).

В результате исследования выявлено значимое увеличение количества дескрипторов ($p=0,029$) у пациентов с БП с очень высокой оценкой интенсивности болевых ощущений в сравнении с пациентами, характеризующимися интенсивностью болевых ощущений. При этом у пациентов с БП профиль лингвосемантического

означивания дескрипторов по критерию сенсорного ощущения боли характеризуется преобладанием пронзающей, ноющей, стреляющей, монотонной боли; по критерию эмоционального отношения к боли – преобладанием надоедливой, мучающей и беспокоящей боли. При этом у пациентов с БП со сверхсильной интенсивностью болевых ощущений общее количество дескрипторов сенсорного ощущения боли меньше, чем количество дескрипторов, характеризующих эмоциональное отношение к боли, что указывает на высокую дифференцированность эмоционального отношения к боли и низкую дифференцированность сенсорного ощущения боли (рис. 6).

Обобщая полученные результаты исследования дескрипторов интрацептивных ощущений у пациентов с БП, выявлен высокий уровень дифференцированности болевых ощущений (что также проявляется в высокой степени дифференцированности семантических единиц) и эмоционального отношения к ним. Установлено, что при преобладании болезненных ощущений общее количество дескрипторов интрацептивных ощущений значимо выше в сравнении со здоровыми испытуемыми. Эмпирически доказано, что высокая интенсивность болевых ощущений снижает дифференциацию сенсорного ощущения боли, тем самым повышая значимость эмоционального отношения.

Осуществляя оценку факторной структуры дескрипторов болевых ощущений у пациентов с БП с учетом субъективной оценки интенсивности болевых ощущений, выявлена трехфакторная структура (табл. 3).

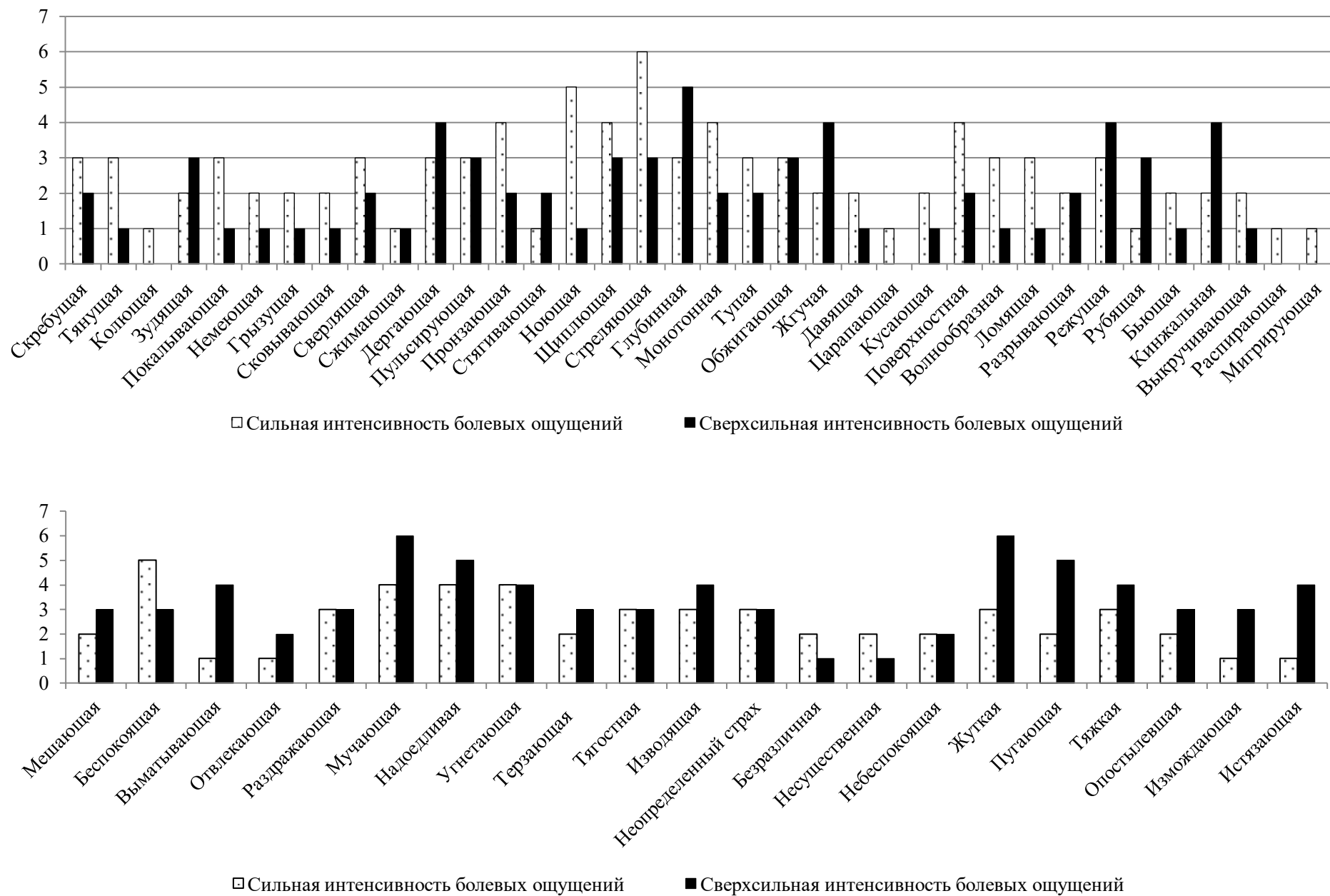


Рис. 6. Профили частот лингвосемантического означивания сенсорного ощущения боли и эмоционального отношения к боли у пациентов с БП.

Таблица 3

**Факторная структура дескрипторов болевых ощущений у пациентов с БП
с учетом субъективной оценки интенсивности болевых ощущений**

Сверхсильная интенсивность болевых ощущений		Сильная интенсивность болевых ощущений	
Первый фактор	Локализация прикосновений (0,732)	Первый фактор	Субъективная оценка интенсивности болевых ощущений (0,738)
	Эмоциональное отношение к боли (0,804)		Угрожающие здоровью, опасные ощущения (0,722)
Второй фактор	Субъективная оценка интенсивности болевых ощущений (0,816)	Второй фактор	Дискриминационная чувствительность (0,836)
	Дискриминационная чувствительность (0,774)		Эмоциональное отношение к боли (0,727)
Третий фактор	Субъективная оценка интенсивности болевых ощущений (0,758)	Третий фактор	Различительная чувствительность (0,744)
	Сенсорная оценка болевых ощущений (0,759)		Сенсорная оценка интенсивности болевых ощущений (0,764)

У пациентов с БП со сверхсильной интенсивностью болевых ощущений первый фактор с максимальной факторной нагрузкой включает показатели локализации прикосновений (0,732) и показатели дескрипторов эмоционального отношения к боли (0,804); второй фактор представлен показателями субъективной оценки интенсивности болевых ощущений (0,816) и дискриминационной чувствительностью (0,774); в третий фактор входят показатели субъективной оценки интенсивности болевых ощущений (0,758) и показатели дескрипторов сенсорной оценки болевых ощущений (0,759). При сильной интенсивности болевых ощущений первый фактор с основной факторной нагрузкой представлен показателями субъективной оценки интенсивности болевых ощущений (0,738) и показателями дескрипторов угрожающих здоровью, опасных ощущений (0,722), второй фактор включает показатели дискриминационной чувствительности (0,836) и дескрипторы эмоционального отношения к боли (0,727), в третий фактор входят показатели различительной чувствительности (0,744) и дескрипторы сенсорной оценки интенсивности болевых ощущений (0,764).

Полученные результаты оценки факторной структуры дескрипторов болевых ощущений у пациентов с БП с учетом субъективной оценки интенсивности болевых ощущений свидетельствуют о том, что высокая интенсивность болевых ощущений определяет степень дифференцированности дескрипторов интрацептивных ощущений как на эмоциональном, так и на сенсорном уровне. Чем выше интенсивность болевых ощущений (по субъективным оценкам), тем выше степень дифференцированности дескрипторов эмоционального отношения к боли и тем ниже

дифференцированность сенсорной оценки болевых ощущений.

Нейромедиаторные нарушения дофаминергической, норадренергической и серотонинергической систем у пациентов с БП приводят к снижению порогов тактильной чувствительности, что, в свою очередь, приводит к усилению субъективных болевых ощущений. Выявленные в работе признаки гиперчувствительности у пациентов с БП соотносятся с выводами о том, что пациенты с невропатическими болями при БП имеют более низкий порог чувствительности и чаще испытывают боль в сравнении с пациентами с БП без невропатических болей [14].

Практическая значимость результатов проведенного исследования заключается в том, что впервые на уровне эмпирической аргументации представлена взаимосвязь субъективного ощущения боли, чувствительности и эмоциональных реакций. Сенсорно-болевые ощущения являются ранними маркерами домоторной стадии (I-II стадии) БП. Их сочетанность с депрессивными проявлениями позволяет выявить манифестацию заболевания на ранних этапах. Это – с одной стороны, с другой же – в процессе клинко-психологического сопровождения сенсорно-болевые ощущения выступают в качестве мишени психокоррекционного воздействия, ориентированного на снижение субъективной компоненты болевых ощущений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев А., Нодель М., Подчуфарова Е. Болевые синдромы у пациентов с болезнью Паркинсона // Врач. – 2012. – № 7. – С. 85-88.
2. Байрамукова А.М., Ажахметова А.К., Карнов С.М. Эпидемиология болезни Паркинсона в различных

- странах мира // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 9. – С. 20-21.
3. Богданов Р.Р. Особенности лекарственной терапии начальных проявлений болезни Паркинсона // Нервные болезни. – 2013. – № 1. – С. 2-5.
4. Бывальцев В.А., Белых Е.Г., Алексеева Н.В., Сорокинов В.А. Применение шкал и анкет в обследовании пациентов с дегенеративным поражением поясничного отдела позвоночника: методические рекомендации – Иркутск: ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН, 2013. – 32 с.
5. Вассерман Л.И., Дорофеева С.А., Меерсон Я.А. Методы нейропсихологической диагностики. – СПб.: Стройлеспечат, 1997. – 360 с.
6. Курушина О.В., Барулина А.Е., Радюк М.А. Болезнь Паркинсона: современные взгляды на этиологию, патогенез, диагностику и лечение // Лекарственный вестник. – 2014. – № 2. – С. 3-8.
7. Левин О.С., Махнев С.О. Болевые синдромы при болезни Паркинсона // Альманах клинической медицины. – 2006. – № 13. – С. 130-134.
8. Никишина В.Б., Бобынцев И.И., Петраш Е.А., Миняхина К.А. Дескрипторы интрацептивных ощущений при фантомно-болевом синдроме у людей с ампутацией нижних конечностей // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2015. – № 3. – С. 133-139.
9. Пугачева В.С., Карнов С.М., Вышлова И.А., Муравьев К.А. Болезнь Паркинсона: распространенность заболевания с точки зрения медицинской статистики // Бюллетень науки и практики. – 2016. – № 5. – С. 193-204.
10. Тропникова Г.К. Болезнь Паркинсона и серотонин // Вести национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2012. – № 1. – С. 95-108.
11. Тхостов А.Ш. Психология телесности. – М.: Смысл, 2002. – 287 с.
12. Унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона Международного общества расстройств движений (MDS UPDRS) // <http://medqueen.com/medicina/diagnostika/diagnostika-statya/590-shkala-ocenki-bolezni-parkinsona.html>
13. Berganzo K., Tijero B., González-Eizaguirre A., Somme J., Lezciano E., Gabilondo I., Fernandez M., Zarranz J.J., Gómez-Esteban J.C. Motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease and their impact on quality of life and on different clinical subgroups // Neurologia. – 2016. – Vol. 31, N 9. – P. 585-591. – doi: 10.1016/j.nrl.2014.10.010.
14. Brefel-Courbon C., Ory-Magne F., Thalamas C., Payoux P., Rascol O. Nociceptive brain activation in patients with neuropathic pain related to Parkinson's disease // Parkinsonism Relat Disord. – 2013. – Vol. 19, N 5. – P. 548-552. – doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.02.003
15. Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey // Mov Disord. – 2002. – Vol. 17, N 1. – P. 60-67.
16. Hoehn M.M., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality // Neurology. – 1967. – Vol. 17, N 5. – P. 427-442. – doi: 10.1212/WNL.17.5.427.
17. Hou J.-G.G., Lai E.C. Non-motor Symptoms of Parkinson's Disease // International Journal of Gerontology. – 2007. – Vol. 1, N 2. – P. 53-64. – doi: 10.1016/S1873-9598(08)70024-3.
18. Kataoka H., Sawada Y., Namizaki T., Shimozato N., Yoshiji H., Ueno S. Intrajejunal Infusion of Levodopa-Carbidopa Gel Can Continuously Reduce the Severity of Dropped Head in Parkinson's Disease // Front Neurol. – 2017. – Vol. 8. – P. 547. – doi: 10.3389/fneur.2017.00547.
19. Lin C.H., Wu R.M., Chang H.Y., Chiang Y.T., Lin H.H. Preceding pain symptoms and Parkinson's disease: a nationwide population-based cohort study // Eur J Neurol. – 2013. – Vol. 20, N 10. – P. 1398-1404. – doi: 10.1111/ene.12197.
20. Ozturk E.A., Gundogdu I., Kocer B., Comoglu S., Cakci A. Chronic pain in Parkinson's disease: Frequency, characteristics, independent factors, and relationship with health-related quality of life // J Back Musculoskelet Rehabil. – 2016 – doi: 10.3233/BMR-160720.

ДИНАМИКА СУММАРНОГО КОРОНАРНОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, РАБОТАЮЩИХ НА КРУПНОМ ПРОМЫШЛЕННОМ ПРЕДПРИЯТИИ, НА ФОНЕ ВНЕДРЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

© Аникин В.В.¹, Пушкарёва О.В.^{1,2}

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней
Тверского государственного медицинского университета, Тверь;

² Центральная медико-санитарная часть № 141, Удомля

E-mail: pushk-olya@yandex.ru

Для изучения динамики риска развития фатального сердечно-сосудистого события в ближайшие 10 лет у больных артериальной гипертензией (АГ) под влиянием образовательных программ, отобрано 185 пациентов с АГ, работающих на крупном промышленном предприятии. Больные были рандомизированы на две группы: 125 человек – основная группа, 60 – группа контроля. Всем больным исходно и через год наблюдения проведено анкетирование, полное клинико-диагностическое обследование, индивидуально подобрана схема гипотензивной терапии. Пациенты группы вмешательства дополнительно прошли обучение в «Школе здоровья», что привело к снижению показателей клинического АД и распространенности курения, повысило число больных с нормальным уровнем холестерина. Данные изменения привели к статистически достоверному снижению среднего значения 10-летнего риска смерти, определяемого по шкале SCORE.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, курение, холестерин, суммарный сердечно-сосудистый риск, профилактическая работа, обучение больных.

DYNAMICS OF TOTAL CORONARY RISK IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION, WHO WORK AT THE LARGE INDUSTRIAL ENTERPRISE, AGAINST THE BACKGROUND OF INTRODUCTION OF MODERN PREVENTIVE TECHNOLOGIES

Anikin V.V.¹, Pushkareva O.V.^{1,2}

¹ Department of Propedeutics of Internal Diseases of Tver State Medical University, Tver;

² Central Health Unit N 141, Udomlya

To study the dynamics of risk of fatal cardiovascular events within the next 10 years in patients with arterial hypertension (AH) under the influence of educational programs, 185 patients working in a large industrial enterprise were selected. The patients with AH were randomized into two groups: 125 persons were included into the main group, the remaining 60 constituted the control group. All the patients initially and a year after the supervision had a questionnaire survey and full clinical and diagnostic examination the results of which determined the choice of individual antihypertensive therapy. All the patients of the main group were trained at «Health School». Training at «Health School» lowered the prevalence of smokers and raised the number of patients with normal cholesterol level. Besides, a decrease in clinical values of blood pressure was observed. The given changes led to a statistically reliable decrease in average value of 10-year risk of death to be determined according to the SCORE scale.

Keywords: arterial hypertension, smoking, cholesterol, total cardiovascular risk, prevention, education of patients.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в Российской Федерации (РФ) являются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Так, по данным статистики в 2014 году смертность от ССЗ в РФ составила 50,1% в общей структуре смертности. Причем 31,4% ее обусловлены цереброваскулярными заболеваниями [2]. При этом отмечается рост распространенности артериальной гипертензии (АГ) во взрослой популяции РФ. По данным исследования ЭССЕ-РФ (2011-2013 гг.) частота АГ возросла до 44%, что на 4-5% выше по сравнению с мониторингом 2003-2010 гг. [1, 4].

Для оценки риска развития ССЗ были разработаны различные многофакторные модели. Так, в европейских популяциях в настоящее время в качестве экспресс-оценки уровня индивидуально-

го риска смерти от заболеваний, связанных с атеросклерозом в ближайшие 10 лет, используется модель стратификации SCORE [5]. Определение суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР) имеет большое практическое значение: позволяет получить уровень общего риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) для каждого индивидуума, определить тактику подбора терапии, прогнозировать развитие возможных ССО, что способствует повышению мотивации пациента к выполнению врачебных рекомендаций. Более того, использование этого метода наглядно демонстрирует больному его индивидуальный риск на данный момент и в возрасте 60 лет. Особенно это важно для людей молодого возраста с уже имеющимися факторами риска (ФР). И, наконец,

с помощью шкалы риска можно контролировать эффективность проведенной терапии [3].

Оценка риска коронарной смерти у работников определенных профессиональных групп имеет не только медицинское, но и важное социальное значение. С одной стороны, работники такого крупного промышленного предприятия, как атомная электростанция (АЭС), имеют достаточно высокую заболеваемость АГ и распространенность основных ФР ССЗ. С другой стороны, у этой профессиональной категории, при которой роль человека огромна в плане обеспечения безопасности, очень важна профилактика внезапной сердечной смерти и ишемической болезни сердца как наиболее частой ее причины. При этом в настоящее время в ряде крупных исследований (РЕЛИФ, EUROASPIRE I, II, III) показана недостаточная эффективность вторичной профилактики в отношении коррекции ФР у больных АГ и ИБС. Одним из рациональных путей изменения создавшейся ситуации и повышения качества медицинской помощи больным АГ считается внедрение образовательных программ в практику первичного звена здравоохранения.

Цель настоящего исследования: изучить динамику уровня риска развития фатального сердечно-сосудистого события в ближайшие 10 лет по шкале SCORE у больных АГ, работающих на крупном промышленном предприятии, под влиянием образовательных программ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 185 больных АГ, отобранных методом случайной выборки среди работающих с основной профвредностью (ионизирующее излучение) на Калининской АЭС (г. Удомля). Пациенты были рандомизированы на две группы: 125 человек вошли в основную группу, оставшиеся 60 составили группу контроля. Всем больным исходно и через год наблюдения было проведено анкетирование и полное клинико-диагностическое обследование, которое кроме клинического осмотра включало электрокардиографию (ЭКГ), ультразвуковое исследование сердца (УЗИ), суточное мониторирование артериального давления (СМ АД), определение уровня общего холестерина (ОХС). По полученным данным исходно и через год наблюдения был рассчитан суммарный 10-летний риск смерти от ССЗ, используя шкалу SCORE, в которой объединены следующие ФР: пол, возраст, статус курения, систолическое артериальное давление (САД), уровень ОХС. Всем больным был проведен индивидуальный подбор гипотензивной терапии. Пациенты группы вмешательства дополнительно про-

шли обучение в «Школе здоровья», которое проводилось согласно рекомендациям письма Минздрава России от 02.08.02 «Организация школ здоровья для пациентов с артериальной гипертензией в первичном звене здравоохранения» и предусматривала ежедневные 1,5-2-часовые занятия в течение 5 дней в группах по 7-10 человек.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0 с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Респонденты обеих групп были сопоставимы по своим основным социально-гигиеническим характеристикам. В основную группу было включено 62 пациента мужского пола (49,6%) и 63 – женского (50,4%). Контрольную группу составили 28 больных мужского пола (46,7%) и 32 – женского (53,3%). Больные средних возрастных групп (40-49 и 50-59 лет) составили 83,2% основной и 85% контрольной группы, что обусловлено увеличением распространенности АГ с возрастом. Средний возраст обследованных больных АГ в основной группе составил $48,6 \pm 0,75$ года, в группе контроля – $49,1 \pm 1,1$ года. Отмечено доминирование больных со средним специальным (51,2% в основной и 55% в контрольной группе) и высшим (32% в основной и 28,3% в контрольной группе) образованием.

Характерным для исследования является преобладание больных с длительным стажем работы: 81,6 и 73,3% лиц основной и контрольной групп проработали на КАЭС более 10 лет. При этом у 44,8% больных основной и 48,3% пациентов группы контроля присутствовал сменный характер работы. Из них 51,8 и 41,4% лиц основной и контрольной групп отработали в смену более 10 лет. Надо отметить, что 47,2 и 43,3% больных основной и контрольной групп ежедневно испытывали нервные перегрузки на рабочем месте.

При оценке длительности АГ было выявлено, что более 70% респондентов обеих групп страдали АГ менее 5 лет (76,0% больных основной и 70,1% пациентов контрольной группы).

Обращает внимание, что в начале проводимого исследования 72,8 и 75,0% респондентов основной и контрольной групп не курили. У четверти данный ФР присутствовал, с некоторым преобладанием в группе вмешательства (27,2% против 25,0% больных контрольной группы). Статистически достоверного различия между основной и контрольной группами получено не было.

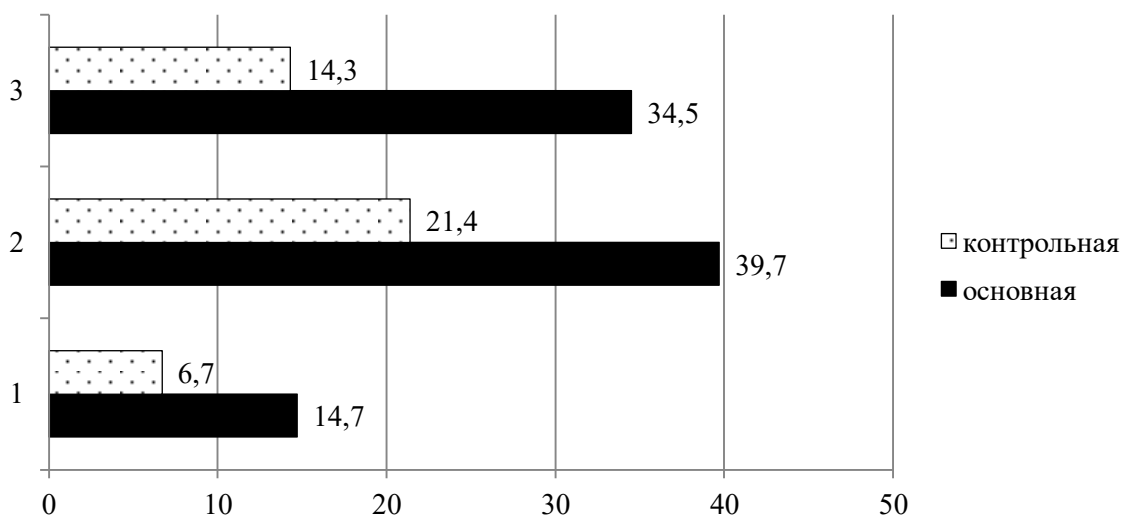


Рис. 1. Изменение различных показателей в категории курящих через 12 месяцев.

Примечание: * – $p < 0,01$ по сравнению с исходными значениями в группе; 1 – отказались от курения; 2 – пытались отказаться от курения; 3 – уменьшили количество выкуриваемых сигарет.

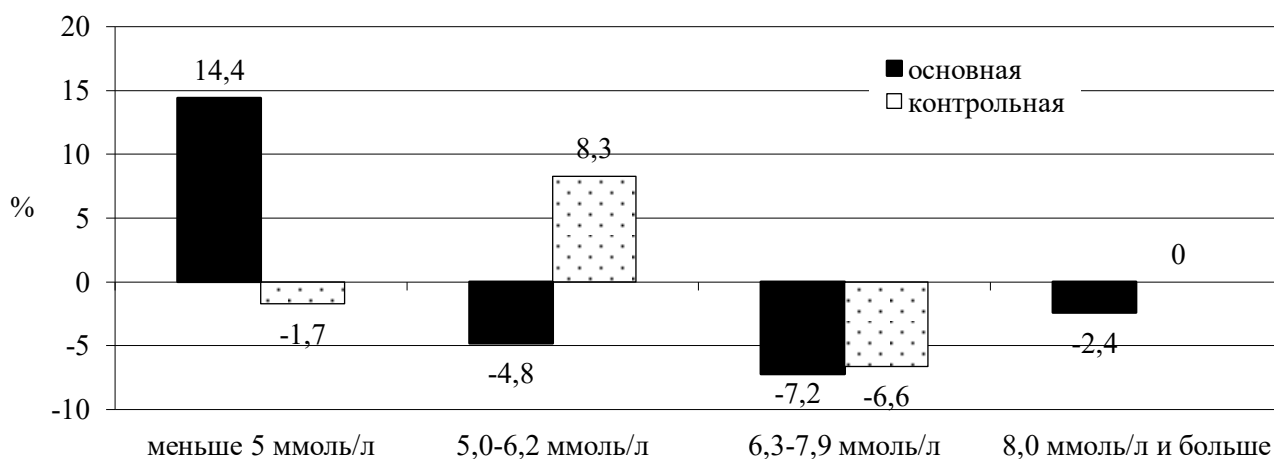


Рис. 2. Динамика распространенности различных уровней общего холестерина у больных обеих групп через 12 месяцев.

Следует отметить, что в обеих группах преобладали больные с длительным стажем курения (более 10 лет), что, вероятно, связано с тем, что средний возраст обследованных превышал 45 лет. Для основной группы их число составило 72,4%, в группе контроля – 66,6%. К сожалению, только 20,6% курящих пациентов основной группы и 20,0% лиц группы контроля до настоящего исследования хотя бы раз в жизни пытались бросить курить.

Через год после проведения реабилитационных мероприятий отмечается увеличение числа некурящих больных. В группе вмешательства отказались от этой вредной привычки 14,7% ($\chi^2=101,065$; $p < 0,01$) пациентов против 6,7% больных контрольной группы (рис. 1). При этом в основной группе наблюдалась тенденция к связи в категории бросивших курить с исходными цифрами АД ($\chi^2=7,84$; $p=0,097$): 100,0% больных, имеющих АД 3 степени, бросили курить. С АД 2 и 1 степени таких пациентов оказалось значительно

меньше: 16,7 и 5,3% соответственно. Еще 25,0% лиц, бросивших курить, исходно имели высокое нормальное АД.

Кроме того, в основной группе 37,9% больных пытались бросить курить, а 34,5% обследованных уменьшили количество выкуриваемых сигарет. В контрольной группе число пациентов, пытавшихся бросить курить, было значительно меньше – 21,4%. А лиц, сокративших количество выкуриваемых сигарет – 14,3%.

Изучая распространенность различных уровней общего холестерина, хочется отметить, что в начале проводимого исследования ОХС $< 5,0$ ммоль/л имели 15,2 и 15,0% пациентов основной и контрольной групп соответственно. Значение ОХС от 5,0 до 6,2 ммоль/л было выявлено у 49,6 и 46,7% больных основной и контрольной групп. Уровень ОХС от 6,3 до 7,9 ммоль/л определялся у 31,2 и 35,0% лиц группы вмешательства и контроля. Выраженная гиперхолестеринемия была диагностирована у 4,0%

больных основной группы и 3,3% пациентов группы контроля. При этом собственный уровень ОХС знали 53,6% опрошенных основной группы и 61,7% лиц группы контроля.

Через год после обучения в основной группе практически в два раза увеличилось число лиц с нормальными показателями ОХС (на 14,4%) (рис. 2). Это произошло за счет снижения числа больных в группах с уровнем ОХС от 5,0 до 6,2 ммоль/л на 4,8%, от 6,3 до 7,9 ммоль/л на 7,2%, а также в группе выраженной гиперхолестеринемии на 2,4%. В то же время в группе контроля отмечалось уменьшение числа пациентов с нормальными значениями ОХС на 1,7%, с уровнем ОХС от 6,3 до 7,9 ммоль/л на 6,6%. Это привело к увеличению числа пациентов с умеренным повышением данного показателя липидного обмена на 8,3%. Число пациентов с выраженной гиперхолестеринемией осталось прежним – 3,3%.

Кроме того, в группе вмешательства произошел достоверно значимый рост информированности больных о собственном уровне ОХС с 53,6% до 81,6% ($p<0,05$). В контрольной группе данный показатель изменился лишь на 6,6% (с 61,7 до 68,3%). В группе вмешательства также произошло статистически значимое снижение среднего значения ОХС с $5,85\pm 0,09$ ммоль/л до $5,78\pm 0,08$ ммоль/л ($T=17,5$; $p<0,001$). В то время как в контрольной группе оно осталось прежним – $5,88\pm 0,11$ ммоль/л.

Рассматривая результаты определения клинического или офисного артериального давления (АД), хочется отметить, что исходно они были сопоставимы в обеих группах. При этом в основной группе среднее значение САД составляло $146,35\pm 1,04$ мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) – $93,06\pm 0,68$ мм рт. ст., в группе контроля – $147,97\pm 1,50$ мм рт. ст. и $92,17\pm 0,95$ мм рт. ст. соответственно (табл. 1). При этом в основной группе САД превышало целевой уровень на 4,3%, ДАД – на 3,3%, в контрольной группе – на 5,4% и 2,4% соответственно.

Через год после обучения в основной группе произошло достоверно значимое снижение показателей клинического АД: САД снизилось на 9,25 мм рт. ст. ($T=1$; $p<0,001$), ДАД – на 5,94 мм рт. ст. ($T=0$; $p<0,001$), достигнув целевых значений (табл. 1). В контрольной группе САД

снизилось лишь на 0,67 мм рт. ст., ДАД – на 0,5 мм рт. ст.

Рассматривая распределение больных по уровню АГ, надо отметить, что в начале исследования на фоне проводимой терапии лишь 0,8% лиц основной группы и 1,7% обследованных группы контроля имели оптимальное АД. Еще у 2,4 и 1,7% больных основной и контрольной групп был выявлен нормальный уровень АД. Чуть больше 20% лиц (24,8 и 21,6% обследованных основной и контрольной групп соответственно) имели высокое нормальное АД. Таким образом, целевые уровни АД на фоне проводимого лечения определялись лишь у четверти больных (28,0% и 25,0% лиц основной и контрольной групп соответственно). Максимальное число пациентов имели 1 степень АГ: 41,6% и 45,0% больных основной и контрольной групп. Вторая степень АГ была выявлена у 25,6% и 26,7% лиц основной и контрольной групп. Еще 4,8% и 3,3% больных основной и контрольной групп имели 3-ю степень повышения АД.

Проведение реабилитационных мероприятий в основной группе привело к значительному увеличению числа больных с целевыми уровнями АД. Так, через год в этой группе было выявлено 3,2% лиц с оптимальным уровнем АД и 4,8% больных с нормальным АД (рис. 3). Практически в три раза увеличилась категория пациентов с высоким нормальным уровнем АД – с 24,8% до 68,0% ($p<0,05$). Таким образом, число лиц с целевыми уровнями АД достигло 76,0%. Остальные пациенты основной группы имели различные степени повышения АД. Так, у 3,2% обследованных была выявлена 3 степень АГ. Такое же число лиц имели и 2 степень АГ. Причем число пациентов в данной категории через год после обучения уменьшилось на 22,4% ($p<0,05$). Также произошло значительное снижение лиц с 1 степенью АГ – с 41,6% до 17,6% ($p<0,05$).

В группе контроля, напротив, произошел рост числа пациентов с 1 степенью АГ на 10% (с 45,0 до 55,0%) и нормальным АД на 1,6% (с 1,7 до 3,3%) с незначительным снижением больных со 2 степенью АГ на 3,3% (с 26,7 до 23,4%) и с высоким нормальным АД на 8,3% (с 21,6 до 13,3%). Число лиц с оптимальным АД и 3 степенью АГ осталось неизменным.

Таблица 1

Динамика САД и ДАД в исследуемых группах, $M\pm m$

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	Исходно	12 месяцев	Исходно	12 месяцев
САД, мм рт. ст.	$146,35\pm 11,58$	$137,1\pm 8,09^*$	$147,97\pm 11,60$	$147,3\pm 11,38$
ДАД, мм рт. ст.	$93,06\pm 7,60$	$87,12\pm 6,65^*$	$92,17\pm 7,34$	$91,67\pm 6,96$

Примечание: * – $p<0,001$ при сравнении показателей основной группы до и после обучения.

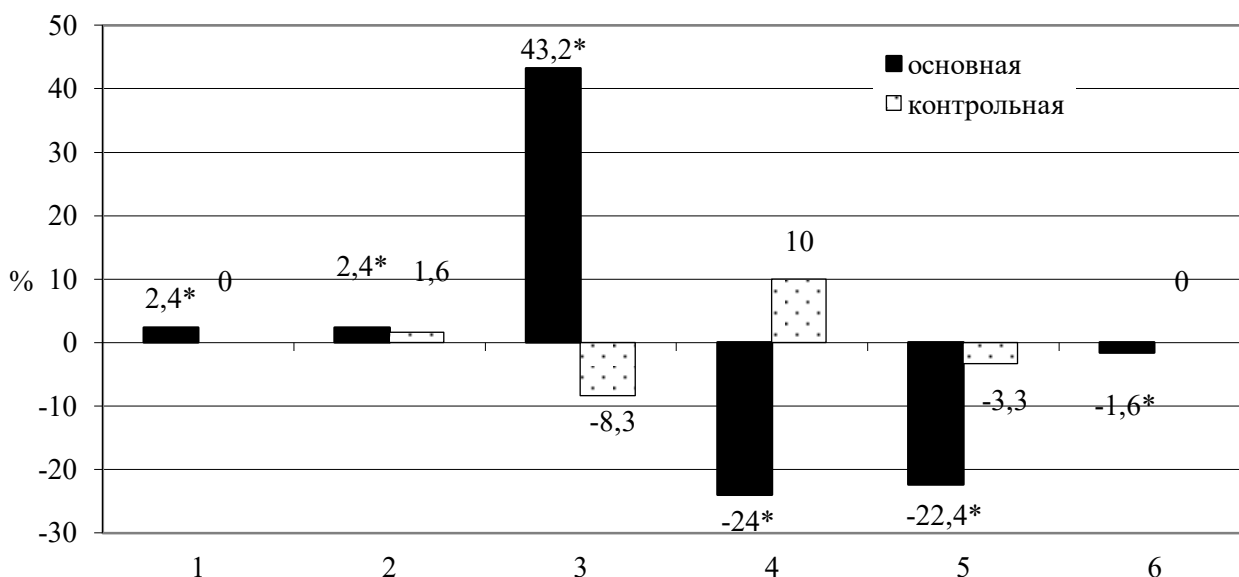


Рис. 3. Динамика различных уровней АД через 12 месяцев.

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями в группе; 1 – оптимальное АД; 2 – нормальное АД; 3 – высокое нормальное АД; 4 – АГ 1 степени; 5 – АГ 2 степени; 6 – АГ 3 степени.

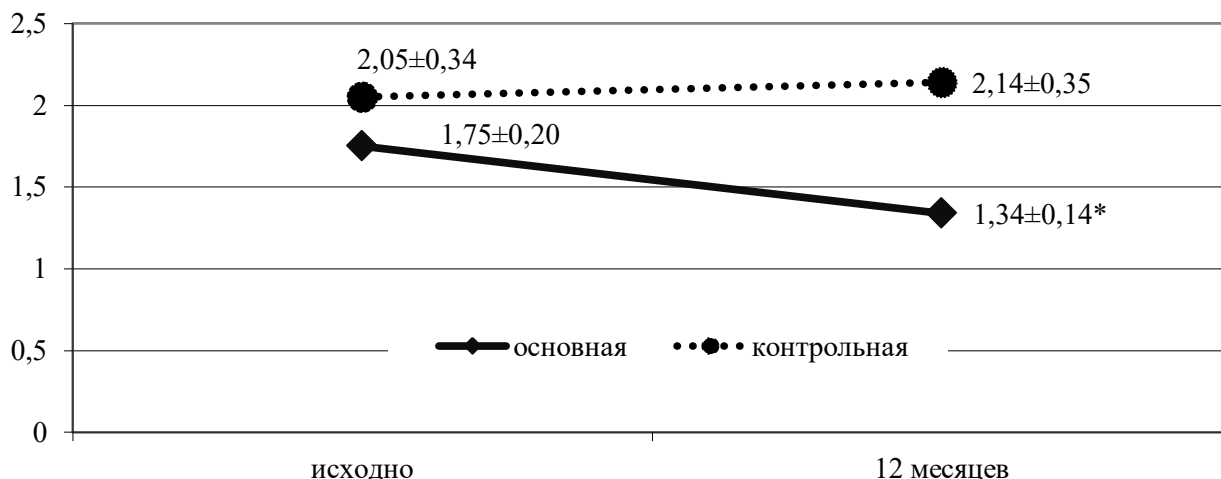


Рис. 4. Динамика суммарного риска смерти от заболеваний, связанных с атеросклерозом, по шкале SCORE, M±m.

Примечание: * – значимость различий ($p < 0,05$) при сравнении показателей основной и контрольной групп.

Таблица 2

Динамика степени риска фатальных сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE в исследуемых группах, %

Риск	Основная группа		Контрольная группа	
	Исходно	12 месяцев	Исходно	12 месяцев
Низкий (<1%)	32,0	35,2	25,0	25,0
Умеренный (1-4%)	58,4	60,8	61,7	58,3
Высокий (5% и >)	9,6	4,0	13,3	16,7

На основании полученных данных, для каждого пациента был рассчитан 10-летний риск смерти от заболеваний, связанных с атеросклерозом, по шкале SCORE. В начале исследования данные показатели были сопоставимы в обеих группах. Причем преобладали больные с умеренным суммарным риском фатальных сердечно-

сосудистых событий: 58,4% и 61,7% пациентов в основной и контрольной группах (табл. 2). Практически в два раза меньше было выявлено лиц с низким риском: 32,0% больных основной группы и 25,0% пациентов группы контроля. Высокий коронарный риск был обнаружен у 9,6% и 13,3% обследованных основной и контрольной групп

соответственно. Среднее значение суммарного риска фатальных сердечно-сосудистых событий в основной группе составило $1,75 \pm 0,20$, в группе контроля – $2,05 \pm 0,34$ (рис. 4).

В результате проведенных реабилитационных мероприятий в основной группе наблюдалось снижение числа пациентов с высоким коронарным риском в 2,4 раза (с 9,6% до 4,0%). Это привело к увеличению категории больных с низким суммарным риском на 3,2% (с 32,0 до 35,2%) и умеренным риском на 2,4% (с 58,4 до 60,8%). В то же время в группе контроля произошел незначительный рост числа пациентов с высоким риском, что вызвало снижение числа больных с умеренным коронарным риском. Категория лиц с низким риском в данной группе осталась неизменной – 25,0% (см. табл. 2). Также важно отметить, что в основной группе произошло снижение среднего значения 10-летнего риска смерти с $1,75 \pm 0,20$ до $1,34 \pm 0,14$ с одновременным ростом данного показателя с $2,05 \pm 0,34$ до $2,14 \pm 0,35$ в группе контроля (см. рис. 4). Причем различие данных показателей в основной и контрольной группах стало достоверно значимым ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные данные показывают, что внедрение новых информационных технологий, таких как образовательная программа «Школа здоровья» для больных АГ, работающих на крупном промышленном предприятии, приводят не только к коррекции таких факторов риска развития и прогрессирования ССЗ, как курение и уровень ОХС, но и к достижению целевых значений показателей офисного АД. Это в свою очередь снижает число больных с высоким коронарным риском и уменьшает уровень среднего значения 10-летнего риска фатальных сердечно-сосудистых событий, определяемого по шкале SCORE.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Конради А.О., Либис Р.А., Минаков А.В., Недогада С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.А., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Чазова И.Е., Шляхто Е.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Константинов В.В., Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., Баранова Е.И., Назарова О.А., Шутемова О.А., Фурменко Г.И., Бабенко Н.И., Азарин О.Г., Бондарцов Л.В., Хвостикова А.Е., Ледяева А.А., Чумачек Е.В., Исаева Е.Н., Басырова И.Р., Кондратенко В.Ю., Лопина Е.А., Сафонова Д.В., Скрипченко А.Е., Индукаева Е.В., Черкасс Н.В., Максимов С.А., Данильченко Я.В., Мулерова Т.А., Шалаев С.В., Медведева И.В., Шава В.П., Сторожок М.А., Толпаров Г.В., Астахова З.Т., Тогузова З.А., Кавешников В.С., Карпов Р.С., Серебрякова В.Н. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 4-14. – doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
2. Демографический ежегодник России. 2015: Стат. сб. / Росстат. – М., 2015. – 263 с.
3. Мамедов М.Н. Новый подход к первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений. Пособие для врачей. – М., 2008. – 50 с.
4. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е., Константинов В.В., Баланова Ю.А., Капустина А.В., Лельчук И.Н., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010 гг. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 9-13.
5. Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P., Sans S., Menotti A., De Backer G., De Bacquer D., Ducimetière P., Jousilahti P., Keil U., Njølstad I., Oganov R.G., Thomsen T., Tunstall-Pedoe H., Tverdal A., Wedel H., Whincup P., Wilhelmsen L., Graham I.M.; SCORE project group. Estimation of tenyear risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // Eur Heart J. – 2003. – Vol. 24, N 11. – P. 987-1003.

ИММУНОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПОЛИОКСИДОНИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПАРАРЕКТАЛЬНЫМИ СВИЩАМИ

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

¹ Кафедра хирургических болезней ФПО, ² кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии
Курского государственного медицинского университета, Курск
E-mail: pvk62@mail.ru

Исследовано влияние традиционной терапии, дополненной полиоксидонием, 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. Анализ эффективности схемы лечения у пациентов с хроническим парапроктитом по сумме показателей, отличных от уровня нормы, показал, что назначение дополнительно к стандартной схеме лечения полиоксидония позволило нормализовать 11,5% показателей, скорректировать 27,0% показателей, тогда как 34,5% показателей оставались после проведенного лечения без изменения. Таким образом, назначение дополнительно к стандартной схеме терапии полиоксидония хотя и приводит к коррекции ряда нарушенных иммунометаболических показателей, но не позволяет добиться нормализации рабалансированных параметров иммунитета у больных с параректальными свищами, что свидетельствует о недостаточной иммунотропной (иммунокорректирующей) составляющей использованной схемы иммунореабилитации у данной категории пациентов.

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

IMMUNOTROPIC EFFECTS OF POLYOXIDONIUM IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH PARARECTAL FISTULAS

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

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

The influence of traditional therapy supplemented with polyoxidonium on the state of cellular immunity and the cytokine status of blood of patients with pararectal fistulas was studied. It was established that the development of pararectal fistula is accompanied by forming a marked imbalance in the subpopulations of lymphocytes and cytokines. Analysis of the efficacy of the treatment regimen in patients with chronic paraproctitis in terms of the number of indicators different from the normal level showed that the administration of polyoxidonium in addition to the standard treatment regimen allowed to normalize 11.5% of the indicators, 27.0% of the parameters, while 34.5% had no change after the treatment. Thus, the administration of polyoxidonium in addition to the standard therapy, despite having the correction of a number of the immunometabolic parameters, does not permit to normalize the disturbed parameters of immunity in patients with pararectal fistulas indicating an insufficient immunotropic (immunocorrecting) component of the used immunorehabilitation scheme in this category of patients.

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

Несмотря на большие успехи в создании антимикробных средств, лечение инфекционно-воспалительных заболеваний в XXI веке остается непростой и порой достаточно трудной задачей. Основными причинами этого являются проблема антибиотикорезистентности и широкая распространенность иммунодефицитных состояний, которые могут быть как фоном при развитии острой инфекции, так и следствием длительно протекающей хронической инфекции. Эти факторы затрудняют, а в некоторых случаях делают невозможным достижение ремиссии с использованием стандартных средств – хирургического вмешательства и/или антимикробной фармакотерапии [9]. К одному из таких хирургических заболеваний относится хронический парапроктит, включающий в себя различные формы параректальных свищей.

Течение и исход заболевания в значительной степени зависит от состояния иммунологической реактивности организма [1]. Поскольку параректальные свищи, как и все гнойно-воспалительные заболевания, сопровождаются нарушением иммунного статуса, то одним из адекватных способов комплексного лечения представляется иммунотерапия препаратами системного и локального действия [7, 8]. Недостаточная эффективность этиотропной терапии заболевания делает актуальной оптимизацию методов патогенетической и, в частности, иммунотропной терапии нарушений в системе иммунитета [2].

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

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании на основе добровольного согласия приняли участие 60 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». В зависимости от схемы терапии все пациенты были разделены на 2 группы. Пациенты первой группы (n=28) получали стандартное лечение, включавшее хирургическое вмешательство. Вид вмешательства определялся в зависимости от вида параректального свища, наличия гнойных затеков, рубцовых изменений в анальном канале. В послеоперационном периоде пациенты получали противовоспалительную терапию, анальгетики, производилось регулярное выполнение перевязок, заключающихся в очищении ран растворами антисептиков и нанесении на раневую поверхность мазевых основ на водорастворимой основе. Пациенты второй группы (n=32) в дополнение к стандартному лечению получали полиоксидоний в дозе 6 мг внутримышечно 1 раз в сутки через день, общий курс 5 инъекций.

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-1β (ИЛ-1β), интерлейкин-2 (ИЛ-2), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-10 (ИЛ-10), интерферон-γ (ИНФ-γ) и рецепторный антагонист интерлейкина-1 (РАИЛ-1). На десятые сутки лечения проводился повторный забор 10 мл венозной крови у каждого пациента с целью оценки изменений иммунного статуса. В качестве контроля использовали результаты исследований показателей у 20 здоровых добровольцев.

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

Степень иммунных расстройств (СИР) для иммунологических показателей рассчитывали по формуле [6]:

$$\left(\frac{\text{показатель конкретного больного}}{\text{показатель, принятый за норму}} - 1 \right) \times 100\%$$

По всем показателям рассчитывали коэффициент диагностической ценности, с помощью которого формулу иммунных расстройств иммунной системы (ФРИС) путем выбора из всех изученных параметров трех ведущих, наиболее отличающихся от уровня нормы [6].

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 [3, 4]. Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного обследования на базе колопроктологического отделения ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» 60 больных с хроническим парапроктитом были установлены достаточно выраженные изменения иммунного статуса на системном уровне и ряда метаболических показателей.

У больных с параректальными свищами имели место значительные изменения со стороны 73,0% изученных показателей, характеризующих состояние иммунной системы организма: повышение 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⁺ (рис. 1). Вместе с тем абсолютное число лимфоцитов CD3⁺CD19⁻ и CD3⁺CD16⁺56⁺ было ниже значений группы контроля.

Что касается уровня провоспалительных цитокинов, то необходимо отметить их различную реакцию на развитие патологического процесса (рис. 2). Наиболее выраженной она была со стороны ИЛ-8, поэтому именно данный показатель вошел в ФРИС и занял первое место, тогда как на втором месте оказался уровень ИЛ-1β и ФНО-α. СИР всех показателей, входящих в ФРИС, имела III степень, т.е. превышала 66% предел от уровня нормы (табл. 1).

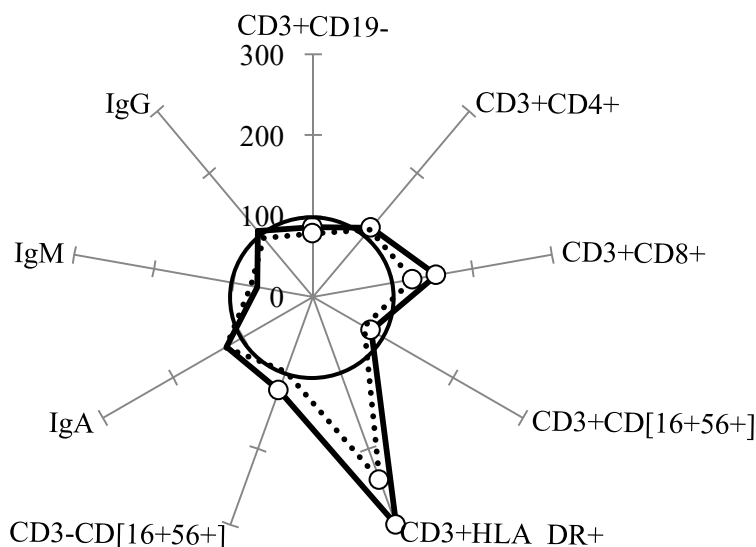


Рис. 1. Реакция клеточного звена иммунитета и иммуноглобулинов больных с хроническими парапроктитами на стандартную терапию, дополненную полиоксидонием.

Примечание: сплошная линия – показатели у больных до лечения; пунктирная линия – показатели у больных после лечения; о – $p < 0,05$ по отношению к показателям контрольной группы.

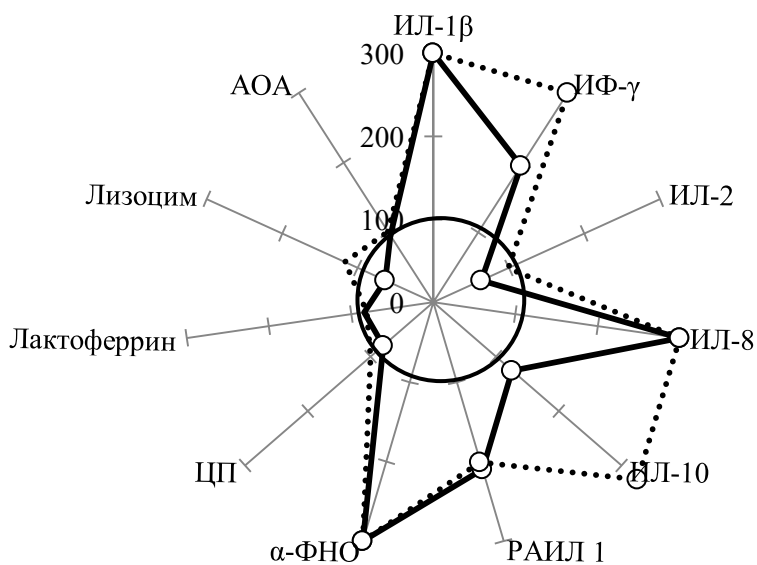


Рис. 2. Уровни цитокинов, лизоцима, лактоферрина, церулоплазмينا и антиоксидантной активности у больных с хроническим парапроктитом на фоне стандартной терапии, дополненной полиоксидонием.

Примечание: сплошная линия – показатели у больных до лечения; пунктирная линия – показатели у больных после лечения; о – $p < 0,05$ по отношению к показателям контрольной группы

Таблица 1

Рейтинговый алгоритм иммунологических показателей у больных, получавших полиоксидоний

Группы больных	ФРИС			СИР		
				I	II	III
До лечения	ИЛ-8 ₃ ⁺	ИЛ-1β ₃ ⁺	ФНОα ₃ ⁺	2	5	8
После стандартного лечения	ИЛ-8 ₃ ⁺	ИЛ-1β ₃ ⁺	ФНОα ₃ ⁺	1	4	8
После стандартного лечения + полиоксидоний	ИЛ-8 ₃ ⁺	ИЛ-1β ₃ ⁺	ФНОα ₃ ⁺	–	1	6

В группах больных парапроктитом до проведения лечения отмечается увеличение относительно показателей группы контроля концентрации лизоцима, тогда как концентрация иммуноглобулинов А, G и М в сыворотке крови и церуллоплазмينا достоверно не отличалась от показателей контрольной группы.

Полученные результаты свидетельствуют о разнонаправленной реакции со стороны цитокинового звена иммунитета у больных с параректальными свищами. При этом неодинаковый характер реакции на развитие патологического процесса регистрировался не только среди цитокинов различных групп, но и внутри группы провоспалительных цитокинов. Последнее может быть связано с особенностями биологических характеристик исследованных представителей данной группы цитокинов.

Неадекватная ответная реакция противовоспалительных цитокинов может служить основой для неблагоприятного развития патологического процесса, поскольку дисбаланс в выработке цитокинов может нарушить существующие в локальной системе взаимосвязи, что в конечном итоге приводит к патологии регенерации.

Как показали проведенные нами исследования [5], стандартная схема лечения у пациентов с хроническим параректальными свищами не нормализует, т.е. не восстанавливает до контрольных значений, ни одного из изученных показателей иммунного статуса, не оказывает влияния на представительство ФРИС у данной категории пациентов. Все это позволяет сделать вывод о том, что использование стандартной терапии у пациентов с хроническим парапроктитом не позволяет существенно снизить количество показателей иммунного статуса со второй и третьей СИР, тем самым диктуя необходимость поиска и апробирования в клинических исследованиях новых и эффективных способов фармакологической иммунореабилитации с использованием иммуностимуляторов.

В качестве препарата для коррекции иммунометаболического статуса был выбран хорошо изученный препарат из группы иммуностимуляторов – полиоксидоний (сополимер N-оксида 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиметил)-1,4-этиленпиперазиний бромида; ООО «НПО Петровакс Фарм»; Россия). Полиоксидоний был выбран из-за его важного для хронической бактериальной инфекции свойства – действовать на все звенья фагоцитарного процесса. Полиоксидоний активирует миграцию фагоцитов, усиливает клиренс чужеродных частиц из кровотока, повышает поглотительную и бактерицидную активность фагоцитов. При оценке последнего параметра с помощью проточной цитометрии и «двойной

метки» было установлено, что полиоксидоний в разы усиливает способность фагоцитов периферической крови нормальных доноров убивать *S. aureus* и это усиление носит дозозависимый характер [10].

Как показали проведенные исследования, использование полиоксидония у пациентов с хроническим парапроктитом не оказывает влияния в крови на измененный в абсолютных и относительных значениях уровень представительности $CD3^+CD19^-$ и $CD3^+CD16^+56^+$ лимфоцитов, относительный уровень $CD3^+CD16^+56^+$ и $CD3^+HLA-DR^+$ клеток и абсолютные значения количества $CD3^+CD8^+$ лимфоцитов (рис. 1). В то же время применение препарата снижает, но не до уровня нормы в абсолютных значениях представительность $CD3^+CD4^+$ клеток и абсолютные значения $CD3^+HLA-DR^+$ и $CD3^+CD16^+56^+$ лейкоцитов. Назначение дополнительно к стандартной схеме лечения полиоксидония нормализует из изученных показателей клеточного звена иммунитета только относительный уровень $CD3^+CD8^+$ -лейкоцитов.

Использование иммуностимулятора у пациентов не оказывает влияния на измененную концентрацию в плазме крови РАИЛ 1, ФНО- α и лактоферрина, повышает концентрацию в плазме крови ИЛ-1 β , ИФ- γ , ИЛ-8 и ИЛ-10 (рис. 2). Однако применение полиоксидония дополнительно к стандартной схеме лечения снижает у больных до уровня контрольной группы концентрацию в плазме крови ИЛ-2.

Анализ эффективности использованной схемы лечения у пациентов с хроническим парапроктитом по сумме показателей, отличных от уровня нормы, показал, что назначение дополнительно к стандартной схеме лечения полиоксидония позволило нормализовать 11,5% показателей, скорректировать 27,0% показателей, тогда как 34,5% показателей остались после проведенного лечения без изменения. При анализе степени иммунных расстройств у пациентов с хроническим парапроктитом установлено, что если до лечения у больных показатели с первой СИР было 2, со второй – 5, с третьей – 8, т.е. 15 показателей требуют дополнительной фармакологической коррекции, то на фоне проведенной стандартной схемы лечения пациентов с хроническим парапроктитом первую СИР имел 1 показатель, вторую – 4 показателя и третью – 8 показателей (табл. 1). Применение стандартной схемы лечения в сочетании с полиоксидонием позволило снизить количество показателей, требующих коррекции, до 7 (1 со второй СИР, 6 с третьей СИР).

Таким образом, назначение дополнительно к стандартной схеме терапии полиоксидония хотя и приводит к коррекции ряда нарушенных имму-

нометаболических показателей, но не позволяет добиться нормализации рабалансированных параметров иммунитета у больных с параректальными свищами, что свидетельствует о недостаточной иммуностропной (иммунокорригирующей) составляющей использованной схемы иммунореабилитации у данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородова Н.В., Бачинская Е.Н. Иммунологические аспекты послеоперационного сепсиса // Анестезиология и реаниматология. – 2000. – № 1. – С. 59-66.
2. Белохвостикова Ю.С. Цитокиноterapia в лечении гнойной хирургической инфекции // Аллергология и иммунология. – 2005. – Т. 6, № 2. – С. 173.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
4. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. – Л.: Медицина, 1973. – 2-е издание. – 141 с.
5. Заикин Е.Ю., Лазаренко В.А., Калущкий П.В., Калущкий А.П. Иммунологическая эффективность традиционной терапии свищевой формы хронического парапроктита // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2017. – № 2. – С. 71-73.
6. Земсков А.М., Земсков В.М. Дополнительные аспекты оценки иммунного статуса // Клиническая и лабораторная диагностика. – 1994. – № 5. – С. 91-98.
7. Караулов А.В. Клиническая иммунология и аллергология. – М., 2002. – 656 с.
8. Кошелев П.И., Резников К.М., Гридин А.А. Лечение гнойных ран с применением анолита и католита // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 54-56.
9. Пащенко М.В., Будихина А.С., Голубева Н.М., Алхазова Б.И., Львов В.Л., Ступин В.А., Привиденцев А.И., Трушин С.Н., Селиверстов Д.В., Огорельцев А.Ю., Пинегин Б.В., Хаитов Р.М. Результаты II/III фазы клинических испытаний иммуномодулятора «Полимурадил» при гнойной хирургической инфекции // Иммунология. – 2012. – Т. 33, № 4. – С. 199-203.
10. Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. Иммуномодулятор Полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 41-47.
11. World Medical Association Declaration of Helsinki / Bulletin of the World Health Organization. – 2001. – Vol. 79, N 4. – P. 373-374.

ПРИМЕНЕНИЕ АЛЛОГЕННЫХ ГЕПАТОЦИТОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

© Литвинова Е.С.³, Харченко А.В.³, Быстрова Н.А.², Конопля А.А.¹

¹ Кафедра акушерства и гинекологии, ² кафедра биологической химии,

³ кафедра патологической анатомии Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: kat_roma@mail.ru

В эксперименте 60-дневная алкогольная интоксикация приводит к развитию основных биохимических синдромов повреждения печени: цитолитического, внутриклеточного холестаза, токсического поражения печени по иммуно-воспалительному типу и недостаточности синтетических процессов, окислительного стресса, дисбалансу функционально-метаболической активности эритроцитов и нейтрофилов периферической крови. Введение на этом фоне ксеногенных гепатоцитов нормализует 20,7% измененных метаболических показателей, корректирует, но не до значений нормы, 62,1%. Применение аллогенных гепатоцитов нормализует и корректирует 44,8% и 55,2% параметров, но наиболее эффективным оказалось применение культуральной жидкости аллогенных гепатоцитов.

Ключевые слова: интоксикация этанолом, аллогенные гепатоциты, коррекция.

USING ALLOGENEIC HEPATOCYTES FOR CORRECTION OF METABOLIC DISORDERS IN CHRONIC ALCOHOLIC INTOXICATION

Litvinova E.S.³, Kharchenko A.V.³, Bystrova N.A.², Konoplya A.A.¹

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, ² Department of Biological Chemistry,

³ Department of Pathological Anatomy of Kursk State Medical University, Kursk

According to the experiment 60-day introduction of ethanol leads to the development of the main biochemical syndromes of liver damage: intracellular cytolysis and cholestasis, toxic hepatopathy of immuno-inflammatory type and failure of the synthetic processes, oxidizing stress, imbalance of functional and metabolic activity of neutrophils and erythrocytes of the circulating blood. Against this background the introduction of xenogenic hepatocytes enables to normalize 20.7% of the changed metabolic indicators and corrects 62.1% but not to the normal values. The use of allogeneic hepatocytes normalizes and corrects 44.8% and 55.2% of parameters, but the use of cultural liquid of the allogeneic hepatocytes was the most effective.

Keywords: ethanol intoxication, allogeneic hepatocytes, correction.

Для применения клеточных технологий пер-востепенными являются следующие заболевания печени: острая печеночная недостаточность, возникающая вследствие вирусного гепатита, идиосинкразии, отравления грибами и другими токсическими гепатотропными токсикантами (продукты бытовой химии, пестициды, вещества промышленного производства и др.), наследственные метаболические заболевания печени, конечные стадии болезни печени (цирроз) [1, 6].

Злоупотребление алкоголем входит в число основных причин утраты трудоспособности и формирует не менее 5% глобального бремени болезней. В настоящее время доказана прямая связь между употреблением алкоголя и развитием примерно 60 болезней, а также косвенная роль алкоголя в генезе более чем 200 других заболеваний и патологических состояний. Неумеренное употребление алкоголя относится к ведущим факторам, лежащим в основе повышения смертности населения. Алкоголь служит причиной примерно 3,3 млн ежегодных смертей во всем мире, что составляет приблизительно 6% от общей летальности. Тяжелые отравления алкоголем приводят, помимо нарушений деятельности центральной

нервной системы, к токсическому поражению печени, при этом злоупотребление алкоголем является одним из основных этиологических факторов в структуре причин повреждения печени, которые занимают второе место после заболеваний вирусной этиологии [18, 24, 27-30].

В ранее проведенных исследованиях установлено, что как кратковременное (5 суток), так и длительное введение (30 и 60 дней) этанола экспериментальным животным приводит к метаболическим нарушениям, но если при кратковременном поступлении этанола изменения носят реактивный характер, то 30-дневная, в большей степени 60-дневная интоксикация этанолом проявляется токсическим поражением печени, оксидантными и иммунными нарушениями, недостаточно корректируемыми применением гепатопротекторов, антиоксидантов и иммуномодуляторов [8].

Учитывая широкую распространенность и доступность спиртных напитков и принимая во внимание то, что чрезмерное употребление этанола или суррогатов алкоголя является главной причиной, приводящей к развитию терминальных стадий заболеваний печени, выяснение механиз-

мов влияния стволовых клеток печени и костного мозга, гепатоцитов, продуктов их жизнедеятельности при патологии печени, в том числе и алкогольного генеза, представляется крайне важным [2, 12, 14]. При этом анализ научных публикаций показывает явную нехватку экспериментальных данных об изучении влияния клеточных технологий в условиях хронической алкогольной интоксикации (ХАИ).

Целью настоящего исследования стало изучение корригирующих эффектов аллогенных и ксеногенных гепатоцитов на метаболические нарушения, вызванные хронической интоксикацией этанолом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на 58 здоровых половозрелых крысах-самцах Вистар массой 150-200 г. Кроме этого, было задействовано 55 доноров гепатоцитов через 5-6 дней после рождения, из них 20 крыс Вистар и 35 белых мышей. Все исследования проводили в одно и то же время суток – с 8 до 12 ч., содержание и забой животных проводили 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.).

ХАИ моделировали принудительным внутрижелудочным введением 20% раствора этанола в дозе 2 мл/кг через 24 часа в течение 60 дней [8].

Выделение ксеногенных (мышинных) и аллогенных гепатоцитов (КГ, АГ) от животных через 5-6 дней после рождения производилось по методике M.N. Berry, D.S. Friend [25], для чего после забора печени ее измельчали, гепатоциты из ткани извлекали выдавливанием с помощью стеклянного гомогенизатора в среде 199. Полученную клеточную взвесь дважды отмывали путем центрифугирования в течение 10 мин при 400 g, разбавляли в среде 199 и подсчитывали количество клеток. Их жизнеспособность определяли в тесте с трипановым синим, при этом в дальнейших опытах использовали клеточные суспензии, содержащие более 90% жизнеспособных клеток. После концентрации путем центрифугирования пул суспензии клеток от 2-3 крыс или 3-4 мышей в концентрации 2×10^6 /кг сразу же вводили внутрибрюшинно, десятикратно, через 24 часа, в объеме 0,5 мл в среде 199. В течение всех манипуляций с клеточной взвесью температура использованной среды 199 составляла 36-37°C [7, 19].

Для получения культуральной жидкости АГ культивировали в среде 199 (5×10^7 клеток на 3 мл среды), содержащей 5% телячьей эмбриональной сыворотки, в течение 4 ч. После истечения срока инкубации клетки осаждали центрифугированием (15 мин при 400 g). Концентрацию белка в культуральной жидкости определяли с использованием красителя Кумаси G-250. Полученные культуральные жидкости АГ (КЖАГ) десятикратно (с 24-часовым интервалом) внутрибрюшинно вводили реципиентам из расчета 5 мг/кг белка [11]. Гепатоциты и КЖАГ реципиентов готовили ежедневно и вводили сразу же после приготовления в течение 10 суток, начиная с 51 суток интоксикации этанолом.

Экспериментальных животных делили на 5 групп по 11-12 особей в каждой: 1-я группа (контрольная) – здоровые крысы; 2-я группа – ХАИ; 3-я группа – ХАИ и введение КГ; 4-я группа – ХАИ и введение АГ; 5-я группа – ХАИ и введение КЖАГ. Забой крыс осуществляли через 24 часа после последнего введения гепатоцитов или КЖАГ.

Эритроциты и плазму получали из 4-5 мл гепаринизированной крови, для чего, после ее центрифугирования и отделения плазмы, эритроцитарную массу отстаивали в 20 мл 10 mM Na-фосфатного буфера (pH=7,4), содержащего 0,9% хлорида натрия и 3% декстрана Т-500, в течение 30 минут при температуре 37°C. После центрифугирования удаляли надосадочную жидкость аспирацией, а эритроцитарную массу подвергали дополнительной очистке на хроматографической колонке через HBS-целлюлозу, после чего определяли сорбционную способность эритроцитов (ССЭ) [20] и сорбционную емкость их гликокаликса (СЕГ) [17].

Интенсивность ПОЛ оценивали по содержанию в плазме и эритроцитах ацилгидроперекисей (АГП) и малонового диальдегида (МДА) с помощью набора «ТБК-Агат» («Агат-Мед» Россия) при использовании спектрофотометра «Апель-330» (Япония), длина волны 535 нм и 570 нм. Методом прямого/конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с детекцией продуктов реакции в диапазоне длины волны 405-630 оценивали состояние антиоксидантной системы с применением наборов: активность супероксиддисмутазы (СОД) «Bender Medsystems» (Австрия) и каталазы «Cayman Chemical» (США). Общую антиокислительную активность (ОАА), определяли методом, основанным на степени ингибирования аскорбат- и ферроиндуцированного окисления твина-80 до МДА. Уровень стабильных метаболитов оксида азота (СМ_{ОН}) выявляли с применением набора для твердофазного ИФА фирмы «R&D» (Англия). Регистрация всех ре-

зультатов ИФА осуществлялась при помощи микропланшетного фотометра «Sunrise», Тесан (Австрия).

Для оценки функции печени в плазме крови определяли активность аспартат- и аланинаминотрансфераз (АСТ, АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутаминтранспептидазы (ГГТ), содержание билирубина, фибриногена, протромбиновый индекс (ПТИ) и тимоловую пробу. Величины всех перечисленных показателей определяли унифицированными методами с использованием стандартных наборов реактивов. Активность печеночных ферментов оценивали на автоматическом биохимическом анализаторе Vitalab Flexor E (Нидерланды) реагентами Analyticon® Biotechnologies AG (Германия). Содержание фибриногена определяли на полуавтоматическом анализаторе показателей гемостаза STart4 (Франция), реагентами Diagnostica Stago (Франция).

Функционально-метаболическую активность полиморфноядерных лейкоцитов крови оценивали по фагоцитарному показателю (ФП), фагоцитарному числу (ФЧ), индексу активности фагоцитоза (ИАФ). Активность кислородзависимых систем нейтрофилов оценивали по реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), спонтанного и стимулированного зимозаном (НСТ-сп., НСТ-ст.), с расчетом функционального резерва [5].

Статистическую обработку результатов исследования проводили по общепринятым критериям вариационно-статистического анализа с вычислением средних величин (M), ошибки средней арифметической (m) с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Excel, 2010. Существенность различий оценивали по U -критерию

Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Длительное поступление этанола приводит у экспериментальных животных к развитию биохимических синдромов повреждения печени: цитолиза (повышение активности АСТ и АЛТ), токсического поражения (повышение коэффициентов соотношения ферментов АСТ/АЛТ (де Ритиса) и ГГТ/АСТ), внутриклеточного холестаза (повышение активности ЩФ, ГГТ и концентрации билирубина), недостаточности синтетических процессов (снижение ПТИ и концентрации фибриногена), иммуно-воспалительного (повышение тимоловой пробы). Введение КГ нормализовало ПТИ и уровень фибриногена и приближало к показателям здоровых животных, но не до значений нормы, все остальные исследованные параметры функционального состояния гепатоцитов. Использование АГ, по сравнению с предыдущей группой, дополнительно нормализовало коэффициент де Ритиса и активность ЩФ и корректировало, но не до значений контроля, активность АСТ, ГГТ и тимоловую пробу. Применение КЖАГ, по сравнению с АГ, дополнительно нормализовало активность АСТ, ГГТ и уровень билирубина (табл. 1).

60-дневное принудительное поступление этанола привело к развитию процессов ПОЛ (повышение концентрации МДА и АГП), снижению факторов антиоксидантной защиты (снижение ОАА и активности каталазы, СОД). Кроме этого, выявлено снижение уровня CM_{NO} .

Таблица 1

Ксено- и аллогенные гепатоциты в коррекции нарушений функциональной активности гепатоцитов в условиях длительной интоксикации этанолом ($M \pm m$)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5
		Контроль	Интоксикация этанолом			
			-	Введение КГ	Введение АГ	Введение КЖАГ
АСТ	Е/ч•л	20,1±1,6	41,9±3,1 ^{*1}	33,5±2,2 ^{*1,2}	24,3±2,1 ^{*1-3}	22,2±1,9 ^{*2,3}
АЛТ	Е/ч•л	19,0±1,1	32,2±2,9 ^{*1}	25,1±1,4 ^{*1,2}	23,9±1,2 ^{*1,2}	22,9±2,1 ^{*1,2}
Коэффициент де Ритиса, АСТ/АЛТ		1,06±0,05	1,3±0,03 ^{*1}	1,33±0,04 ^{*1}	1,02±0,04 ^{*2,3}	0,97±0,04 ^{*2,3}
ГГТ	Е/ч•л	4,6±0,3	19,9±2,4 ^{*1}	10,5±1,2 ^{*1,2}	8,7±1,4 ^{*1-3}	5,1±0,9 ^{*2-4}
ГГТ/АСТ		0,23±0,01	0,46±0,03 ^{*1}	0,31±0,02 ^{*1,2}	0,36±0,03 ^{*1,2}	0,23±0,02 ^{*2-4}
ЩФ	Е/ч•л	232,2±17,1	330,8±13,0 ^{*1}	296,0±15,7 ^{*1,2}	252,6±19,1 ^{*2,3}	264,7±15,5 ^{*2,3}
Билирубин	мкмоль/л	5,4±1,2	13,5±1,2 ^{*1}	9,4±1,3 ^{*1,2}	8,7±1,0 ^{*1,2}	6,9±1,1 ^{*2,3}
ПТИ	%	68,7 ±1,7	62,3±1,8 ^{*1}	66,2±2,9	69,0±2,8 ^{*2}	67,7±2,4 ^{*2}
Фибриноген	г/л	3,3±0,1	2,7±0,1 ^{*1}	3,1±0,2 ^{*2}	3,0±0,2 ^{*2}	3,4±0,2 ^{*2}
Тимоловая проба	Ед. S-H	0,59±0,02	2,2±0,1 ^{*1}	1,9±0,2 ^{*1}	0,94±0,03 ^{*1-3}	0,9±0,04 ^{*1-3}

Примечание: на этой и последующих таблицах звездочкой (*) отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

Таблица 2

Ксено- и аллогенные гепатоциты в коррекции нарушений метаболических показателей сыворотки крови в условиях длительной интоксикации этанолом ($M \pm m$)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5
		Контроль	Интоксикация этанолом			
			-	Введение КГ	Введение АГ	Введение КЖАГ
МДА	мкмоль/л	0,35±0,05	6,2±0,3 ^{*1}	3,1±0,3 ^{*1,2}	2,4±0,2 ^{*1-3}	1,4±0,1 ^{*1-4}
АГП	усл. ед.	0,12±0,02	0,71±0,03 ^{*1}	0,42±0,02 ^{*1,2}	0,3±0,03 ^{*1-3}	0,2±0,02 ^{*1-4}
ОАА	%	44,2±2,0	39,1±1,1 ^{*1}	43,2±1,3 ^{*2}	44,7±2,2 ^{*2}	42,9±2,1 ^{*2}
СОД	усл. ед./мл	11,3±0,6	6,9±0,3 ^{*1}	7,8±0,4 ^{*1,2}	8,9±0,8 ^{*1,2}	10,5±0,4 ^{*2,4}
Кат	мкат/л	13,1±0,7	9,4±0,5 ^{*1}	11,2 ±0,5 ^{*1,2}	14,1±0,8 ^{*2,3}	13,7±1,1 ^{*2,3}
СМ _{ON}	мкмоль/л	6,9±0,3	4,1±0,2 ^{*1}	4,7±0,3 ^{*1}	5,7±0,5 ^{*1-3}	6,0±0,3 ^{*1-3}

Таблица 3

Функционально-метаболическая активность эритроцитов и полиморфноядерных лейкоцитов крови на фоне длительной интоксикации этанолом; коррекция нарушений ($M \pm m$)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5
		Контроль	Интоксикация этанолом			
			-	Введение КГ	Введение АГ	Введение КЖАГ
МДА	мкмоль/л	0,5±0,06	0,98±0,05 ^{*1}	0,72±0,05 ^{*1,2}	0,59±0,04 ^{*2,3}	0,53±0,03 ^{*2,3}
АГП	усл. ед.	0,14±0,01	0,43±0,03 ^{*1}	0,31±0,02 ^{*1,2}	0,22±0,03 ^{*1-3}	0,2±0,02 ^{*1-3}
СОД	усл. ед./мл	29,1±1,3	17,6±1,3 ^{*1}	24,0±0,9 ^{*1,2}	25,3±1,3 ^{*1,2}	27,6±1,2 ^{*2,3}
Каталаза	мкат/л	10,9±0,6	6,2±0,2 ^{*1}	8,2 ±0,7 ^{*1,2}	10,0±0,7 ^{*2,3}	10,6±0,7 ^{*2,3}
СМ _{ON}	мкмоль/л	4,8±0,1	2,2±0,08 ^{*1}	3,6±0,2 ^{*1,2}	4,5±0,2 ^{*2,3}	4,9±0,3 ^{*2,3}
ССЭ	%	53,5±1,5	27,2±2,1 ^{*1}	33,5±3,2 ^{*1,2}	42,2±2,3 ^{*1-3}	43,3±2,26 ^{*1-3}
СЕГ	10 ¹² г/эр	2,8±0,1	1,3±0,1 ^{*1}	2,5 ±0,2 ^{*2}	2,7±0,1 ^{*2}	2,4±0,3 ^{*2}
ФП	%	74,6±1,7	56,2±3,0 ^{*1}	65,1±2,1 ^{*1,2}	62,5±2,1 ^{*1,2}	64,4±2,7 ^{*1,2}
ФЧ	абс.	2,9±0,08	2,0±0,03 ^{*1}	2,8±0,1 ^{*2}	3,0±0,1 ^{*2}	2,8±0,1 ^{*2}
ИАФ	—	2,16±0,04	1,12±0,02 ^{*1}	1,82±0,05 ^{*1,2}	1,86±0,07 ^{*1,2}	1,8±0,04 ^{*1,2}
НСТ-сп.	%	10,1±1,3	15,5±1,8 ^{*1}	14,9±1,2 ^{*1}	12,9±1,1 ^{*1,2}	11,4±1,0 ^{*2,3}
НСТ-ст.	%	22,5±2,4	29,8±2,1 ^{*1}	27,4±1,3 ^{*1}	25,8±2,0	23,1±1,0 ^{*2,3}
ФРН	—	12,4±1,1	14,3±0,9 ^{*1}	12,5±1,1 ^{*2}	12,9±0,9 ^{*2}	11,7±1,3 ^{*2}
ИСН	—	2,23±0,2	1,92±0,2	1,84±0,2	2,0±0,1	2,02±0,09

Введение КГ нормализовало ОАА, корригировало содержание продуктов ПОЛ и активность ферментов антиоксидантной защиты. Применение АГ, по сравнению с КГ, дополнительно нормализовало активность каталазы, в еще большей степени приближало к параметрам нормы концентрацию МДГ, АГП и СМ_{NO}. Использование КЖАГ, по сравнению с предыдущей группой экспериментальных животных, дополнительно нормализует активность СОД и в еще большей степени корригирует содержание продуктов ПОЛ (табл. 2).

При оценке показателей функциональной активности эритроцитов циркулирующей крови по сравнению с контролем при ХАИ установлено повышение продуктов ПОЛ (МДА, АГП), снижение активности ферментов антиоксидантной защиты (СОД, каталаза), СМ_{NO} и сорбционных свойств мембраны красных клеток крови (ССЭ, СЭГ). Применение КГ нормализовало сорбционную емкость гликокаликса и корригировало остальные использованные параметры функцио-

нальной активности эритроцитов. Использование АГ, по сравнению с КГ, дополнительно нормализовало уровень МДА, СМ_{NO}, активность каталазы, корригировало в еще большей степени АГП и сорбционную способность эритроцитов. Введение КЖАГ, по сравнению с АГ, нормализовало активность СОД и в большей степени приближало к значениям нормы ССЭ (табл. 3).

В отношении функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови отмечено снижение их фагоцитарной способности (снижение ФП, ФЧ, ИАФ) при активации кислородзависимого метаболизма (повышение НСТ-спонтанного и стимулированного зимозаном и ФРН). Использование КГ нормализовало ФЧ, ФРН, корригировало в сторону контроля ФП и ИАФ. Введение АГ дополнительно нормализовало НСТ-ст. и корригировало НСТ-сп., а использование КЖАГ, по сравнению с АГ, нормализовало НСТ-сп. (табл. 3).

Таким образом, длительная интоксикация этанолом приводит к изменению от параметров

нормы 29 из 30 (96,7%) исследованных показателей метаболизма. Полученные данные позволяют заключить, что у животных на фоне ХАИ наблюдается развитие основных биохимических синдромов поражения печени: цитолитического, внутриклеточного холестаза, токсического поражения по иммуно-воспалительному типу и недостаточности синтетических процессов. Помимо этого, в этих условиях развиваются «окислительный стресс» и нарушения функционально-метаболической активности эритроцитов и нейтрофилов периферической крови (табл. 4).

Введение на этом фоне КГ нормализовало 20,7% измененных как следствие ХАИ метаболических показателей крови, корригировало, но не значений нормы, 62,1%, а 17,2% параметров остались без изменения. Применение АГ соответственно нормализовало и корригировало 44,8% и 55,2% показателей. Самым эффективным оказалось применение КЖАГ, т.к. его использование в условиях ХАИ нормализовало и корригировало соответственно 69,0% и 31,0% измененных до применения клеточных технологий метаболических параметров. Следовательно, введение ксено-, а также, в большей степени, аллогенных гепатоцитов и, особенно, культуральной жидкости последних реципиентам с ХАИ ограничивает процессы свободнорадикального окисления, системную воспалительную реакцию на уровне врожденных механизмов иммунитета, оказывает значительные положительные эффекты по восстановлению функциональной активности гепатоцитов и внутриэритроцитарного метаболизма.

Специализированные клетки печени (гепатоциты) стали одним из первых типов клеток, использованных для клинических целей – клеточной терапии больных с врожденными и приобретенными дефектами печени. Интерес к ним с научной и практической стороны в настоящее время усилился в еще большей степени в связи с тем, что единственным способом лечения недо-

статочности печени, как исхода вирусных, аутоиммунных гепатитов, наследственных заболеваний и интоксикаций, является недостаток донорских органов [3, 4].

В настоящее время механизм действия гепатоцитов, применяемых для коррекции поврежденной ткани печени нельзя считать окончательно выясненным. Ряд авторов полагают, что лечебный эффект связан с органозамещающей функцией [26]. В настоящее время доказано, что трансплантированные изолированные стволовые клетки, гепатоциты не столько увеличивают функциональную массу печени, сколько изменяют гуморальные и молекулярные механизмы, отвечающие за активацию функции оставшихся гепатоцитов реципиента и регенерацию, путем выработки низкомолекулярных гуморальных факторов [9, 10, 13, 21, 23].

Имеющимися проблемами в этой области, требующими дальнейшего решения, являются характеристика состояния вводимых клеток, способы их введения, определение количества вводимых клеток [3, 4, 14, 22]. Наряду с этим требуют своего дальнейшего исследования механизмы метаболической коррекции имплантированных гепатоцитов. Перспективным является выделение из культуральной жидкости гепатоцитов «действующего» начала. Одним из оснований для этого являются полученные ранее в нашей лаборатории факты о том, что не только трансплантация аллогенных интактных гепатоцитов, но и введение полученной на их основе культуральной жидкости, реципиентам с экспериментальной гипоксией печени, острым токсическим гепатитом, вызванным четыреххлористым углеродом, значительно снижают развитие в печени иммуновоспалительного синдрома, нормализуют синтетическую функцию гепатоцитов, предотвращают развитие окислительного стресса и нарушения врожденного иммунитета [7, 15, 16, 19].

Таблица 4

Сравнительное влияние ксено- и аллогенных гепатоцитов на показатели метаболизма крови в условиях длительной интоксикации этанолом

Условия опыта	Измененные лабораторные показатели после интоксикации этанолом (%)	Из них после проведения коррекции (%):		
		нормализованы	корригированы	не изменены
Интоксикация этанолом и введение КГ	96,7	20,7	62,1	17,2
Интоксикация этанолом и введение АГ		44,8	55,2	0
Интоксикация этанолом и введение КЖАГ		69	46,7	0

ЛИТЕРАТУРА

1. Антоненко О.М. Токсические поражения печени: пути фармакологической коррекции // Медицинский совет. – 2013. – № 6 – С. 45-51.
2. Верхулецкий И.Е., Синепупов Н.А., Синепупов Д.Н., Медведев А.Ф., Пирогова И.Ю., Пономарева И.Ю., Синицын С.П., Самохина Е.П., Горбунова А.С., Старцева Е.Ю., Чулков В.С., Кондратьева Т.Ф. Исходы токсических гепатитов, вызванных суррогатами алкоголя // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2013. – № 6. – С. 49-56.
3. Долгих М.С. Клинический опыт трансплантации гепатоцитов для лечения печеночной недостаточности // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90, № 4. – С. 18-22.
4. Евсеева М.Н., Шептулина А.Ф., Рубцов Ю.П. Перспективы создания аутологичных гепатоцитов для лечения печеночной недостаточности // РЖГГК. – 2015. – № 6. – С. 49-57.
5. Зинкин В.Ю., Годков В.Г. Способ оценки кислород-зависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов человека // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2004. – № 8. – С. 26-29.
6. Иванов Д.В., Рязанов А.И., Хадарцев А.А. Трансплантация гепатоцитов в лечении заболеваний печени – настоящее и будущее // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – Т. 13, № 3. – С. 39-44.
7. Конопля А.И., Литвинова Е.С., Быстрова Н.А., Разумова М.С., Чуева Т.В. Иммунометаболические нарушения при экспериментальном остром токсическом поражении печени: коррекция ксеногенными и аллогенными гепатоцитами // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. XVIII, № 2. – С. 91-98.
8. Конопля А.И., Локтионов А.Л., Дудка В.В., Долгарева С.А., Сорокин А.В., Бушмина О.Н. Хроническая интоксикация этанолом: метаболические изменения, коррекция нарушений // Токсикологический вестник. – 2015. – № 5. – С. 25-30.
9. Лепехова С.А., Апарцин К.А., Зарицкая Л.В., Постовая О.Н., Батунова Е.В., Прокопьев М.В., Каргин А.Г., Рой Т.А., Коваль Е.В. Влияние ксено-трансплантации культуры клеток печени на изменения неспецифической резистентности организма при остром токсическом повреждении печени // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 7. – С. 101-104.
10. Лепехова С.А., Апарцин К.А., Искра А.И. Роль фактора роста гепатоцитов в регенерации печени // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 2. – С. 187-192.
11. Литвинова Е.С., Терехова С.В., Быстрова Н.А., Гаврилюк В.П. Иммунометаболический статус у интактных животных при введении культуральной жидкости аллогенных гепатоцитов, гептрала и мексикора // Врач-аспирант. – 2012. – № 3.2 (52). – С. 315-319.
12. Люндуп А.В., Онищенко Н.А., Шагидулин М.Ю., Крашенников М.Е. Стволовые/прогениторные клетки печени и костного мозга как регуляторы восстановительной регенерации поврежденной печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – Т. XII, № 2. – С. 100-107.
13. Медведева С.Ю., Мухлынина Е.А., Булавицкая Т.С., Данилова И.Г. Участие фактора стволовой клетки в репаративной регенерации печени при ее токсическом повреждении // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, специальный выпуск – С. 32.
14. Монголов Х.П., Плеханов А.Н., Товаришинов А.И. Трансплантация гепатоцитов при печеночной недостаточности: от эксперимента к клинике (обзор литературы) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – № 3. – С. 143-148.
15. Разумова М.С., Литвинова Е.С., Быстрова Н.А., Локтионов А.Л. Функционально-метаболическая активность нейтрофилов периферической крови при использовании ксено-, аллогенных гепатоцитов, фибробластов и их культуральной жидкости при экспериментальном остром токсическом поражении печени // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 714-720.
16. Разумова М.С., Литвинова Е.С., Быстрова Н.А., Чуева Т.В. Метаболическая активность культуральной жидкости ксеногенных, аллогенных гепатоцитов и фибробластов в условиях экспериментального острого тетрахлометанового поражения печени // Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2016. – № 2. – С. 74-80.
17. Семко Г.А. Структурно-функциональные изменения мембран и внешних примембранных слоев эритроцитов при гиперэпидермопозе // Украинский биохимический журнал. – 1998. – Т. 70, № 3. – С. 113-118.
18. Сиволан Ю.П. Связанные с употреблением алкоголя расстройства: новые подходы к диагностике и лечению // Журнал невропатологии и психиатрии. – 2015. – № 9. – С. 23-27.
19. Терехова С.В., Быстрова Н.А., Литвинова Е.С., Гаврилюк Е.В. Коррекция аллогенными гепатоцитами иммунометаболических нарушений при экспериментальной ишемии печени // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 414-417.
20. Тогайбаев А.А., Кургузкин А.В., Рикун И.В. Способ диагностики эндогенной интоксикации // Лабораторное дело. – 1988. – № 9. – С. 22-24.
21. Умбаев Б.А., Аскарова Ш.Н., Шалахметова Т.М., Цой А.К., Буландин Д.С. Внутривисцеральная трансплантация аллогенных гепатоцитов крысам с индуцированным токсическим циррозом печени // Вестник КазНУ. Серия экологическая. – 2014. – Т. 1/2, № 40. – С. 261-270.
22. Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А., Крашенников М.Е. Трансплантация гепатоцитов как метод лечения печеночной недостаточности: экспериментальный и клинический опыт // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 53-60.
23. Шендер Э.М., Колосов А.Е. Закономерности регенерации гепатоцитов после трансплантации фетальных тканей печени при циррозе печени у

- крыс // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. XVI, № 3. – С. 25-26.
24. Шилов В.В., Шикалова И.А., Васильев С.А., Батоцыренов Б.В., Андрианов А.Ю. Коррекция метаболических расстройств в лечении алкогольных поражений печени у больных с острыми отравлениями алкоголем // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 2. – С. 45-48.
25. Berry M.N., Friend D.S. High-Yield preparation of isolated rat liver parenchymal cells // The Journal of Cell Biology. – 1969. – Vol. 43, N 3. – P. 506-520.
26. Liu K.X., Kato Y., Matsumoto K., Nakamura T., Kaku T., Sugiyama Y. Characterization of the enhancing effect of protamine on the proliferative activity of hepatocyte growth factor in rat hepatocytes // Pharm Res. – 2009. – Vol. 26, N 4. – P. 1012-1021. – doi: 10.1007/s11095-008-9810-1.
27. Mato J.M., Cámara J., Fernández de Paz J., Caballería L., Coll S., Caballero A., García-Buey L., Beltrán J., Benita V., Caballería J., Solà R., Moreno-Otero R., Barrao F., Martín-Duce A., Correa J.A., Parés A., Barrao E., García-Magaz I., Puerta J.L., Moreno J., Boissard G., Ortiz P., Rodés J. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial // J. Hepatol. – 1999. – Vol. 30, N 6. – P. 1081-1089.
28. Nutt D.J., Rehm J., van den Brink W., Gorwood P., Buchsbaum M.S. Progress in mind: focus on alcohol use disorders, an elsevier resource centre // Psychiatry Res. – 2015. – Vol. 226, N 2-3. – P. 513-514. – doi: 10.1016/j.psychres.2015.01.013.
29. Rehm J., Sulkowska U., Mańczuk M., Boffetta P., Powles J., Popova S., Zatoński W. Alcohol accounts for a high proportion of premature mortality in central and eastern Europe // Int J Epidemiol. – 2007. – Vol. 36, N 2. – P. 458-467. – doi: 10.1093/ije/dyl294.
30. WHO Global Status Report on Alcohol and Health 2014. – Geneva: World Health Organization, 2014. – 376 p.

СПОСОБ УМЕНЬШЕНИЯ ЛИНЕЙНЫХ РАЗМЕРОВ ПАХОВОГО ПРОМЕЖУТКА ПРИ ПРОТЕЗИРУЮЩЕЙ ГЕРНИОПЛАСТИКЕ БЕЗ НАЛОЖЕНИЯ ШВОВ В ОБЛАСТИ ПАХОВОГО КАНАЛА

© Черных А.В., Закурдаев Е.И., Чередников Е.Ф.

Кафедра оперативной хирургии с топографической анатомией
Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, Воронеж

E-mail: ezakurdaev@rambler.ru

Исследовано 24 нефиксированных трупа лиц мужского пола. На аутопсии каждого трупа измерялась высота и длина пахового промежутка до и после выполнения технических приемов, направленных на уменьшение данных показателей. Установлено, что при выполнении дугообразного послабляющего разреза апоневротического влагалища прямой мышцы живота по С.В. MacVay высота пахового промежутка уменьшилась на 32%, а длина пахового промежутка – на 29%. Предложенная в данной работе методика формирования складки передней стенки апоневротического влагалища прямой мышцы живота позволила уменьшить высоту пахового промежутка на 30%, а длину пахового промежутка – на 27%. В случае применения вертикального послабляющего разреза апоневротического влагалища прямой мышцы живота по Р.И. Венгловскому высота пахового промежутка уменьшилась на 25%, а длина пахового промежутка – на 15%. Наименее заметное уменьшение высоты (14%) и длины пахового промежутка (12%) отмечено при выполнении углового послабляющего разреза апоневротического влагалища прямой мышцы живота по М.М. Гинзбергу.

Ключевые слова: паховые грыжи, протезирующая герниопластика, хронический болевой синдром.

THE METHOD OF REDUCING THE LINEAR SIZES OF INGUINAL GAP IN PROSTHETIC HERNIOPLASTY WITHOUT SUTURING IN INGUINAL CANAL

Chernyh A.V., Zakurdaev E.I., Cherednikov E.F.

Department of Operative Surgery with Topographic Anatomy
of N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh

We examined 24 corpses of males. At autopsy of each corpse, we measured the height and the length of inguinal gap before and after the reduction in these indicators. It was found that the relaxing arcuated incision of the rectus sheath by C.B. MacVay reduced the height of inguinal gap by 32%, and reduced the length – by 29%. The proposed method of forming the fold of the anterior wall of rectus sheath allowed to reduce the height of inguinal gap by 30% and the length – by 27%. In the case of relaxing vertical incision of rectus sheath by R.I. Venglovsky the height of inguinal gap decreased by 25%, the length of inguinal gap – by 15%. Relaxing incision of rectus sheath by M.M. Ginsberg reduced the height of inguinal gap by 14% and the length of inguinal gap – by 12%.

Keywords: inguinal hernia, prosthetic hernioplasty, chronic pain syndrome.

Появление методов протезирующей герниопластики позволило значительно упростить технику грыжесечения и уменьшить количество рецидивов грыж до 1-2% [1]. В то же время использование сетчатых протезов при пластике грыжевых ворот в 10-12% приводит к возникновению хронического болевого синдрома в послеоперационном периоде, что значительно нарушает качество жизни прооперированных пациентов [2].

К способам интраоперационной профилактики хронического болевого синдрома относят: клеевую фиксацию сетчатого протеза, иссечение нервов в области герниопластики и др. [1, 5, 6]. Наиболее простой способ – использование сетчатого протеза небольших размеров [7, 8]. Однако несоответствие размеров сетчатого протеза величине пахового промежутка может стать причиной возникновения рецидива грыжи.

При протезирующей герниопластике с целью уменьшения величины пахового промежутка ряд авторов [3, 8] предлагает накладывать швы в области пахового канала с опусканием нижних краев внутренней косой и поперечной мышц живота к паховой связке. Тем не менее наложение указанных швов сопровождается сильным натяжением тканей и высоким риском прорезывания швов [5, 7].

Некоторые авторы [3, 4, 7] для уменьшения величины пахового промежутка при герниопластике рекомендуют использовать послабляющие разрезы апоневротического влагалища прямой мышцы живота, которые отличаются направлением и протяженностью выполнения разреза. Однако данные методики весьма травматичны, что ограничивает их использование в клинической практике.

В связи с вышеизложенным была поставлена цель исследования – разработать новый способ

уменьшения линейных размеров пахового промежутка без наложения швов в области пахового канала и сравнить его с известными аналогами в эксперименте на биологическом материале.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектами исследования послужили 24 нефиксированных трупа лиц мужского пола без видимых признаков патологии передней брюшной стенки, умерших в возрасте $50,2 \pm 6,8$ года.

Проведение исследования было одобрено Этическим комитетом при Воронежском государственном медицинском университете им. Н.Н. Бурденко. Набор материала осуществлялся на базе БУЗ ВО «Воронежское областное бюро судебно-медицинской экспертизы».

На аутопсии каждого трупа измерялась высота и длина пахового промежутка до и после выполнения технических приемов, направленных на уменьшение данных показателей. Объекты исследования были распределены на четыре группы, сопоставимые по количеству наблюдений, возрасту и линейным размерам пахового промежутка (табл. 1).

В первой группе ($n=6$) использовалась разработанная методика формирования складки передней стенки апоневротического влагалища прямой мышцы живота.

По предлагаемой методике выбирается участок передней стенки апоневротического влагалища прямой мышцы живота, ограниченный: латерально – наружным краем прямой мышцы живота; медиально – внутренним краем прямой мышцы живота; снизу – условной горизонтальной линией, проведенной на 1-1,5 см кверху от верхнего края лобкового симфиза; сверху – условной горизонтальной линией, проведенной на 3-3,5 см кверху от верхнего края лобкового симфиза. Данный участок условной вертикальной линией делится на две равные части: латеральную и медиальную. В каждой части указанного участка передней стенки апоневротического влагалища прямой мышцы живота накладывается П-образный шов так, чтобы мостик шва располагался на уровне верхней границы описанного участка, и узел шва – на его нижней границе. При затягивании швов формируется апоневротическая складка, которая подшивается 1-2 узловыми швами к передней стенке апоневротического влагалища прямой мышцы живота.

Таблица 1

Экспериментальные группы исследования

Признак	Первая	Вторая	Третья	Четвертая
Количество наблюдений, абс.	6	6	6	6
Возраст, $M \pm m$ (лет)	$52,4 \pm 6,5$	$53,2 \pm 7,1$	$49,4 \pm 7,9$	$54,5 \pm 6,9$
Высота пахового промежутка, $M \pm m$ (см)	$2,3 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,4$	$2,2 \pm 0,4$	$2,4 \pm 0,2$
Длина пахового промежутка, $M \pm m$ (см)	$6,5 \pm 0,4$	$6,2 \pm 0,3$	$5,9 \pm 0,4$	$6,3 \pm 0,5$

Примечание: различия между группами по всем исследуемым признакам статистически не значимы – $p > 0,05$ (использовался критерий Краскела-Уоллиса).

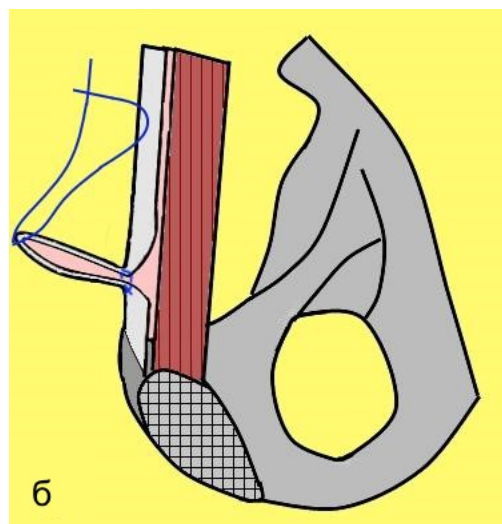
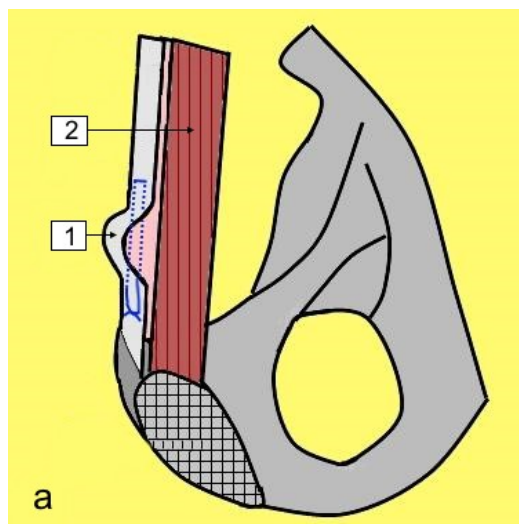


Рис. 1. Методика формирования складки передней стенки апоневротического влагалища прямой мышцы живота: а – наложение П-образного шва и формирование апоневротической складки, б – подшивание сформированной апоневротической складки к передней стенке апоневротического влагалища прямой мышцы живота.

Примечания: 1 – апоневротическая складка, 2 – прямая мышца живота.

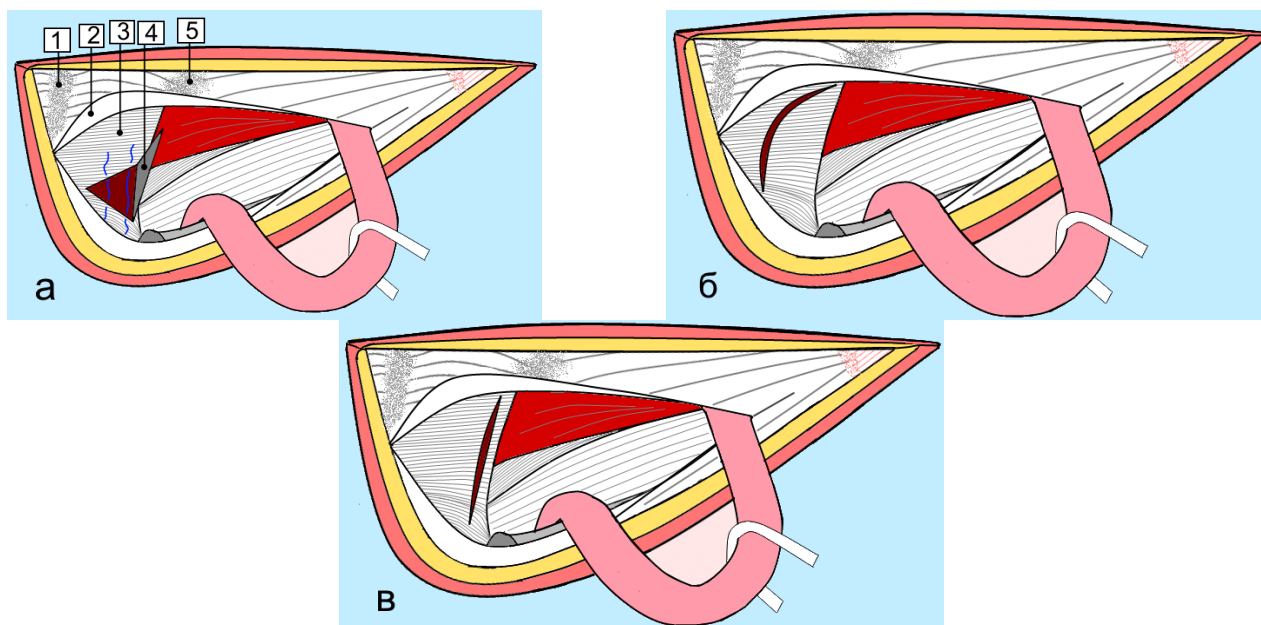


Рис. 2. Классические послабляющие разрезы апоневротического влагалища прямой мышцы живота: а – угловой послабляющий разрез по М.М. Гинзбергу; б – дугообразный послабляющий разрез по С.В. MacVay; в – вертикальный послабляющий разрез по Р.И. Венгловскому.

Примечания: 1 – белая линия живота, 2 – поверхностный листок влагалища прямой мышцы живота, 3 – глубокий листок влагалища прямой мышцы живота, 4 – сформированный угловой лоскут, 5 – полулунная линия.

Во второй группе ($n=6$) исследовался угловой послабляющий разрез влагалища прямой мышцы живота по М.М. Гинзбергу. Из глубокого листка апоневротического влагалища прямой мышцы живота, представленного сращенными друг с другом апоневрозами внутренней косой и поперечной мышц живота, выкраивался лоскут с углом, открытым в сторону пахового канала (рис. 2а). Вершина угла располагалась в области белой линии живота на уровне середины высоты пахового промежутка. Сформированный угловой лоскут отворачивался кнаружи, накладывалось 2-3 узловых шва с захватом верхнего и нижнего краев дефекта апоневроза.

В третьей группе ($n=6$) изучался дугообразный послабляющий разрез по С.В. MacVay в виде изогнутой линии с выпуклостью кнутри на глубоком листке апоневротического влагалища прямой мышцы живота (рис. 2б). Длина послабляющего разреза соответствовала максимальному диастазу между верхней и нижней стенками пахового канала, то есть высоте пахового промежутка.

В четвертой группе ($n=6$) применялся вертикальный послабляющий разрез глубокого листка апоневротического влагалища прямой мышцы живота по Р.И. Венгловскому вдоль полулунной линии, то есть линии перехода апоневрозов боковых мышц живота на переднюю поверхность прямой мышцы (рис. 2в). Длина разреза выбиралась аналогично вышеописанной методике.

При статистической обработке результатов исследования определялись среднее арифметическое (M) и стандартная ошибка среднего (m). Для

определения статистической значимости различий между количественными переменными при сравнении независимых групп определялся критерий Краскела-Уоллиса (H), а при сравнении зависимых групп – критерий Вилкоксона (W). Различия считались значимыми при доверительной вероятности не менее 95% ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что при выполнении дугообразного послабляющего разреза апоневротического влагалища прямой мышцы живота по С.В. MacVay высота пахового промежутка уменьшилась на 32%, а длина пахового промежутка – на 29% (табл. 2). Предложенная в данной работе методика формирования складки передней стенки апоневротического влагалища прямой мышцы живота позволила уменьшить высоту пахового промежутка на 30%, а длину пахового промежутка – на 27%. В случае применения вертикального послабляющего разреза апоневротического влагалища прямой мышцы живота по Р.И. Венгловскому высота пахового промежутка уменьшилась на 25%, а длина пахового промежутка – на 15%. Наименее заметное уменьшение высоты (14%) и длины пахового промежутка (12%) отмечено при выполнении углового послабляющего разреза апоневротического влагалища прямой мышцы живота по М.М. Гинзбергу.

Высота и длина пахового промежутка до и после выполнения различных технических приемов, направленных на уменьшение данных показателей, $M \pm m$ (см)

Группы исследования	Высота пахового промежутка		Длина пахового промежутка	
	До	После	До	После
Первая	2,3 $\pm$ 0,3	1,6 $\pm$ 0,2*	6,5 $\pm$ 0,4	4,8 $\pm$ 0,5
Вторая	2,2 $\pm$ 0,4	1,9 $\pm$ 0,3	6,2 $\pm$ 0,3	5,5 $\pm$ 0,2
Третья	2,2 $\pm$ 0,4	1,5 $\pm$ 0,5**	5,9 $\pm$ 0,4	4,2 $\pm$ 0,3
Четвертая	2,4 $\pm$ 0,2	1,8 $\pm$ 0,4	6,3 $\pm$ 0,5	5,4 $\pm$ 0,5

Примечание: * – $p=0,05$; ** – $p=0,01$.

Таким образом, разработанная методика формирования складки передней стенки апоневротического влагалища прямой мышцы живота направлена на уменьшение линейных размеров пахового промежутка без наложения швов в области пахового канала и может быть использована при протезирующей герниопластике с целью уменьшения размеров используемого для укрепления грыжевых ворот сетчатого протеза.

Формирование складки передней стенки апоневротического влагалища прямой мышцы живота способствует уменьшению высоты пахового промежутка на 30%, а длины пахового промежутка – на 27%, что почти сопоставимо с послабляющим разрезом С.В. MacVay (32% и 29%) и достоверно больше по сравнению с послабляющими разрезами Р.И. Венгловского (25% и 15%) и М.М. Гинзберга (14% и 12%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев А.А., Алифанов С.А., Смирнов А.В. Новая форма спаечного процесса при грыжах переднебоковой стенки живота // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2010. – Т. 10, № 1. – С. 51-53.
2. Скипидарников А.А., Бежин А.И., Нетьага А.А., Скипидарникова А.Н. Особенности иннервации прямых мышц живота у людей с различными типами телосложения // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2013. – № 1. – С. 21-26.
3. Черных А.В., Любых Е.Н., Закурдаев Е.И. Перспективы использования аутопластических методик

герниопластики в современной хирургии паховых грыж // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2015. – Т. 4, № 1. – С. 50-54.

4. Черных А.В., Закурдаев Е.И., Малеев Ю.В. Биомеханические особенности аутогерниопластики паховых грыж с различными послабляющими разрезами передней стенки влагалища прямой мышцы живота // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2015. – № 3. – С. 105-109.
5. Юрасов А.В., Олейничук А.С. Качество жизни в отдаленном периоде у тучных пациентов, которым выполнялось грыжесечение с использованием различных способов герниопластики // Анналы хирургии. – 2009. – № 1. – С. 28-30.
6. Olcucuoglu E., Kulacoglu H., Ensari S.O., Yavuz A., Albayrak A., Ergul Z., Evirgen O. Fibrin sealant effects on the ilioinguinal nerve // J. Invest. Surg. – 2011. – Vol. 24, N 6. – P. 267-272. – doi: 10.3109/08941939.2011.590268.
7. Porrero J.L., Castillo M.J., Perez-Zapata A., Alonso M.T., Cano-Valderrama O., Quiros E., Villar S., Ramos B., Sanchez-Cabezudo C., Bonachia O., Marcos A., Perez B. Randomized clinical trial: conventional Lichtenstein vs. hernioplasty with self-adhesive mesh in bilateral inguinal hernia surgery // Hernia. – 2015. – Vol. 19, N 5. – P. 765-770. – doi: 10.1007/s10029-014-1316-7.
8. Szopinski J., Dabrowiecki S., Pierscinski S., Jackowski M., Szuflet Z. Desarda versus Lichtenstein technique for primary inguinal hernia treatment: 3-year results of a randomized clinical trial // World J. Surg. – 2012. – Vol. 36, N 5. – P. 984-992. – doi: 10.1007/s00268-012-1508-1.

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА (rs55754655) ГЕНА ФЕРМЕНТА АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

© Самгина Т.А.¹, Канищев Ю.В.³, Аль Исаи Ханан С.А.¹, Назаренко П.М.¹, Полоников А.В.²

¹Кафедра хирургических болезней № 2,

²кафедра биологии, медицинской генетики и экологии, ³кафедра хирургических болезней ФПО
Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: tass@list.ru

Важная роль в развитии хронического панкреатита (ХП) отводится действию токсических веществ и нарушению регуляции процессов про- и антиоксидантной защиты. Одним из прооксидантных ферментов является альдегидоксидаза (AOX1), которая играет ключевую роль в метаболизме ксенобиотиков. Цель исследования – изучение связи полиморфизма (rs55754655) гена AOX1 с развитием ХП в русской популяции. Образцы цельной крови были собраны у 241 больного ХП и 132 здоровых индивидов. Генотипирование полиморфизма (rs55754655) гена AOX1 выполнено с помощью метода ПЦР с дискриминацией аллелей с помощью TaqMan-зондов. Обнаружено, что носительство аллеля G (OR=2.49 95% CI 1.27-4.88 p=0.01) и генотипа A/G ассоциировалось с повышенным риском развития ХП (OR=2.8 95% CI 1.32-5.86 p=0.01). Проведенный стратифицированный анализ по полу показал, что генотип A/G ассоциирован с развитием ХП только у женщин (OR=2.57 95% CI 1.09-6.04 p=0.01). Курящие пациенты с генотипом A/G имеют высокий риск развития ХП (OR=6.47 95% CI 0.82-51.23, p=0.05).

Ключевые слова: хронический панкреатит, полиморфизм rs55754655 гена альдегидоксидазы.

ROLE OF THE POLYMORPHISM (rs55754655) OF THE ENZYME GENE OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC PANCREATITIS

Samghina T.A.¹, Kanishchev Y.V.³, Al Isaee Hanan S.A.¹, Nazarenko P.M.¹, Polonikov A.V.²

¹Department of Surgical Diseases N 2, ²Department of Biology, Medical Genetics and Ecology;

³Department of Surgical Diseases of FPE of Kursk State Medical University, Kursk

An important role in the development of chronic pancreatitis (CP) is given to the action of toxic substances and the disruption of the regulation of pro- and antioxidant defense processes. One of the prooxidant enzymes is aldehyde oxidase (AOX1), which plays a key role in the metabolism of xenobiotics. The aim of the study was to study the relationship between the polymorphism (rs55754655) of the AOX1 gene and the development of CP in the Russian population. Whole blood samples were collected from 241 patients with CP and 132 healthy individuals. Genotyping of the polymorphism (rs55754655) of the AOX1 gene was performed using the PCR method with discrimination of alleles with the help of TaqMan probes. It was found that the carriage of the G allele (OR = 2.49 95% CI 1.27-4.88 p = 0.01) and the A / G genotype was associated with an increased risk of developing CP (OR = 2.8 95% CI 1.32-5.86 p = 0.01). The stratified gender analysis showed that the genotype A / G was associated with the development of CP only in women (OR = 2.57 95% CI 1.09-6.04 p = 0.01). Smokers with A / G genotype have a high risk of developing chronic pancreatitis (OR = 6.47 95% CI 0.82-51.23, p = 0.05).

Keywords: chronic pancreatitis, polymorphism rs55754655 of the aldehyde oxidase gene.

Хронический панкреатит (ХП) – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание поджелудочной железы (ПЖ), приводящее к прогрессирующей атрофии железистой ткани органа, замещению соединительной тканью клеточных элементов паренхимы, поражению протоков, болевому синдрому и потере экзо- и эндокринной функций железы. Ведущей причиной развития тяжелых изменений паренхимы ПЖ при ХП считают генные мутации, среди которых основную роль отводят нарушениям в генах трипсиногена и ингибитора протеазы серина (PRSS1 и SPINK1). Наследование этих генетических дефектов может проявляться уже в детском возрасте [2, 7]. Важная роль в развитии панкреатита отводится цитотоксическому действию свободных радикалов, повышенная генерация которых происходит вследствие нарушения регуляции процессов про- и ан-

тиоксидантной защиты, контролирующихся ферментами редокс-гомеостаза [1]. Одним из прооксидантных ферментов является альдегидоксидаза (AOX1), которая играет ключевую роль в метаболизме ксенобиотиков и лекарственных средств, содержащих ароматические азаетероциклические заместители. Фермент является представителем молибдофлавоэнзимов и участвует в процессе окисления альдегидов в соответствующие карбоновые кислоты, а также пуринов, витаминов, различных токсических веществ и фармакологических препаратов, в том числе и ацетальдегида – токсического продукта распада этанола [6]. Тот факт, что фермент экспрессируется в достаточно большом количестве в клетках поджелудочной железы, свидетельствует о его потенциальной вовлеченности в важнейшие физиологические и патологические процессы в данном органе. При-

мечательно, что один из субстратов *АОХ1* является иммунодепрессант азатиоприн - лекарственный препарат, способный провоцировать развитие острого панкреатита [3, 12].

По всей видимости, *АОХ1* вовлечен в метаболизм, имеющий важное патогенетическое значение для развития панкреатита. До настоящего времени ген альдегидоксидазы не рассматривался в качестве возможного кандидата предрасположенности к хроническому панкреатиту, хотя патогенетическая значимость гена *АОХ1* в отношении заболевания представляется возможной.

Цель настоящего исследования – изучение ассоциации частого полиморфизма (rs55754655) гена *АОХ1* с риском развития хронического панкреатита у жителей Курской области. Выбор данного гена для исследования был обусловлен, во-первых, его достаточно высокой экспрессией в тканях поджелудочной железы, что указывает на его важную биологическую роль в метаболизме органа, во-вторых, вовлеченностью в окисление широкого спектра эндо- и экзогенных альдегидов и панкреотоксического препарата азатиоприна и, в-третьих, потенциальным участием фермента в детоксикации реактивных форм кислорода, обладающих повреждающим действием на органы и ткани [4]. Полиморфизм (rs55754655) представляет собой миссенс-мутацию Asn1135Ser, которая может оказывать влияние на активность фермента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для исследования послужили образцы ДНК, полученные от 241 неродственного больного хроническим панкреатитом (191 женщина и 50 мужчин), находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях городской больницы № 4 и областной клинической больницы на ст. Курск в период с 2012 по 2015 год, и 132 неродственных индивидов русской национальности без заболеваний ЖКТ (93 женщины и 39 мужчин). Контрольная группа формировалась в ходе профилактических осмотров на предприятиях и государственных учреждениях, а также в стационарах ЛПУ г. Курска. Средний возраст больных составил $56,9 \pm 12,2$, здоровых лиц – $56,8 \pm 12,5$. Диагноз ХП устанавливался в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями с использованием общеклинических, лабораторных (общий и биохимический анализ крови) и инструментальных (УЗИ и МРТ поджелудочной железы, ЭФГДС) методов исследования [http://обществохирургов.рф/stranica-pravlenija/unkr/].

Проводилось анкетирование пациентов по курению, объему, частоте и длительности употреб-

ления алкогольных напитков, с последующим перерасчетом в граммы этанола и формированием в группы: курящие и некурящие, употребляющие менее и ≥ 200 г этанола в неделю, пьющие реже и ≥ 1 дней в неделю, в зависимости от длительности употребления алкоголя: до 10 лет, ≥ 10 лет [5].

У всех обследуемых проводился забор венозной крови для проведения молекулярно-генетического анализа и биохимических исследований. Геномную ДНК выделяли стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфизма (rs55754655) гена *АОХ1* проводилось методом ПЦР в режиме реального времени путем дискриминации аллелей с помощью TaqMan-зондов на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad Laboratories, США) с использованием коммерческих наборов реактивов TaqMan SNP Genotyping Assays фирмы Applied Biosystems (США). Контроль качества генотипирования 10% исследованных образцов, отобранных по случайному принципу и при отсутствии информации о статусе болезни, показал 100% совпадение с первоначальными данными генотипирования. Для оценки ассоциаций аллелей и генотипов гена *АОХ1* с риском развития ХП использовали критерий χ^2 и отношение шансов (OR) с 95% доверительными интервалами (CI). Статистический анализ осуществлялся с использованием программы Statistica 6.0 ("StatSoft", США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частоты аллелей и генотипов полиморфизма (rs55754655) гена *АОХ1* представлены в таблице 1. Генотипы исследуемого полиморфизма находились в соответствии с распределением Харди-Вайнберга в обеих исследованных группах ($p > 0,05$). Как видно из таблицы 1, носительство аллеля G (OR=2.49 95% CI 1.27-4.88 $p=0.01$) и генотипа A/G ассоциировалось с повышенным риском развития хронического панкреатита (OR=2.8 95% CI 1.32-5.86 $p=0.01$).

Проведенный стратифицированный анализ по полу (таблица 2) показал, что генотип A/G был ассоциирован с развитием хронического панкреатита только у женщин (OR=2.57 95% CI 1.09-6.04 $p=0.01$).

Затем мы проанализировали совместное влияние генотипов изучаемого полиморфизма и факторов риска ХП (курение, частота, объем и длительность употребления алкогольных напитков) на развитие заболевания. Было обнаружено, что курящие пациенты с генотипом A/G имеют высокий риск развития хронического панкреатита (OR =6.47 95%CI 0.82-51.23, $p=0.05$).

Таблица 1

Частоты аллелей и генотипов полиморфизма (rs55754655) гена *AOX1*
в группах, больных хроническим панкреатитом, и здоровых лиц

Генотипы / аллели	Больные ХП		Здоровые лица		χ^2 (p)	OR (95%CI)
	n	%	n	%		
Сравнение групп больных ХП (n=241) и здоровых лиц (n=132)						
A/A	197	81,7	122	92,4	-	-
A/G	41	17,0	9	6,8	7,64 (0.01)	2,8 (1,32-5,86)
G/G	3	1,2	1	0,8	0,19 (0,66)	1,65 (0,17-16,04)
A	0,902		0,958		7,42 (0,01)	2,49 (1,27-4,88)
G	0,098		0,042			

Таблица 2

Частоты аллелей и генотипов полиморфизма (rs55754655) гена *AOX1* среди женщин и мужчин, больных хроническим панкреатитом, и здоровых лиц

Генотипы / аллели	Больные ХП		Здоровые лица		χ^2 (p)	OR (95%CI)
	n	%	n	%		
Сравнение групп больных ХП (n=191) и здоровых лиц (n=93)среди женщин						
A/A	156	81,7	85	91,4	-	-
A/G	33	17,3	7	7,5	4,91 (0,03)	2,57 (1,09-6,04)
G/G	2	1,0	1	1,1		
A	0,903		0,952		3,95 (0,05)	2,11 (1,0-4,47)
G	0,097		0,048			
Сравнение групп больных ХП (n=50) и здоровых лиц (n=39) среди мужчин						
A/A	41	82,0	37	94,9	3,35 (0,07)	4,06 (0,82-20,02)
A/G	8	16,0	2	5,1	2,60 (0,11)	3,52 (0,70-17,65)
G/G	1	2,0	0	0	0,79 (0,37)	-
A	0,900		0,974		3,85 (0,05)	4,22 (0,9-19,87)
G	0,100		0,026			

В рамках настоящего исследования впервые выявлена ассоциация полиморфизма (rs55754655) гена *AOX1* с повышенным риском развития хронического панкреатита. Стратифицированный анализ по полу показал, что генотип A/G был ассоциирован с развитием хронического панкреатита только у женщин. Также было обнаружено, что курящие пациенты с генотипом A/G имеют высокий риск развития хронического панкреатита.

Изучению полиморфизмов гена *AOX1* посвящено небольшое количество исследований. В частности полиморфизм (rs55754655) гена *AOX1* изучался у 156 пациентов, перенесших трансплантацию почки и получавших в послеоперационном периоде азатиоприн [9]. Авторы исследования обнаружили, что пациенты носители вариантного генотипа G/G нуждаются в более высоких дозах азатиоприна, что косвенно свидетельствует об увеличенной активности фермента в отношении метаболизма лекарственного препарата у носителей данного генетического варианта. Дополнительным подтверждением данного факта стали результаты другого исследования, в котором обнаружено отсутствие эффекта от лечения стандартными дозами азатиоприна пациентов с

воспалительными заболеваниями кишечника у носителей вариантного генотипа *AOX1* [11].

В литературе опубликованы результаты функционального исследования полиморфизмов гена *AOX1*, было показано, что нуклеотидная замена сопровождается аминокислотной заменой Asn на Ser в 1135 положении полипептида (Asn1135Ser или 3404AG), которая расположена близко к домену димеризации и может оказывать влияние на стабильность фермента [8]. Вариантный генотип (1135AsnSer или 3404AG) связан с увеличением активности фермента за счет повышения его стабильности [8]. Можно предположить, что повышенная активность фермента у носителей генотипа 3404AG может способствовать усиленной генерации супероксидного анионного радикала, развитию окислительного стресса, повреждению митохондрий и таким образом способствовать запуску каскада деструктивных изменений в поджелудочной железе, вызванных высвобождением пищеварительных ферментов. Подобный механизм развития острого панкреатита предполагается на фоне лечения азатиоприном [12]. В то же самое время ассоциация генотипа 3404AG с повышенным риском разви-

тия ХП нами обнаружена только у женщин. Из литературы известен факт, что активность альдегидоксидазы может ингибироваться под влиянием женского полового гормона эстрадиола [10], что противоречит нашему суждению о связи повышенной активности фермента и развитием болезни. Однако можно сделать предварительный вывод о том, что ген *AOX1* можно рассматривать в качестве нового кандидатного гена предрасположенности к хроническому панкреатиту.

Следует продолжить дальнейшее исследование по оценке вовлеченности других полиморфизмов гена *AOX1* в развитие хронического панкреатита. В случае независимого подтверждения выявленной в нашей работе ассоциации в других популяциях мира, данный маркер может претендовать на роль потенциальной мишени для генетического тестирования наследственной предрасположенности к хроническому панкреатиту с целью выявления формирования среди населения группы повышенного риска развития болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Е. Геном человека и гены предрасположенности. Введение в предиктивную медицину. – СПб.: Интермедика, 2000. – 272 с.
2. Нестеренко Ю.А., Шаповальянц С.Г., Зубков О.Б. Морфологические аспекты в хирургии хронического панкреатита // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 1993. – № 10. – С. 19-24.
3. Floyd A., Pedersen L., Nielsen G.L., Ole Thorlacius-Ussing, Sorensen H.T. Risk of acute pancreatitis in users of azathioprine: a population-based case-control study // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98, N 6. – P. 1305-1308. – doi: 10.1016/S0002-9270(03)00233-8.
4. Fu C., Di L., Han X., Soderstrom C., Snyder M., Troutman M.D., Obach R., Zhang H. Aldehyde oxidase 1 (AOX1) in human liver cytosols: quantitative characterization of AOX1 expression level and activity relationship // Drug. Metab. Dispos. – 2013. – Vol. 41, N 10. – P. 1797-1804. – doi: 10.1124/dmd.113.053082.
5. Furtwaengler N.A., de Visser R.O. Lack of international consensus in low-risk drinking guidelines // Drug. Alcohol. Rev. – 2013. – Vol. 32, N 1. – P. 11-18. – doi: 10.1111/j.1465-3362.2012.00475.x.
6. Garattini E., Fratelli M., Terao M. The mammalian aldehyde oxidase gene family // Hum Genomics. – 2009. – Vol. 4, N 2. – P. 119-130.
7. Goh K.L. Chronic pancreatitis: aetiology, epidemiology and clinical presentation // Med. J. Malaysia. – 2005. – Vol. 60, Suppl B. – P. 94-98.
8. Hartmann T., Terao M., Garattini E., Teutloff C., Alfaro J.F., Jones J.P., Leimkuhler S. The impact of single nucleotide polymorphisms on human aldehyde oxidase // Drug Metab Dispos. – 2012. – Vol. 40, N 5. – P. 856-864. – doi: 10.1124/dmd.111.043828.
9. Kurzwaski M., Dziewanowski K., Safranow K., Drozdziak M. Polymorphism of genes involved in purine metabolism (XDH, AOX1, MOCOS) in kidney transplant recipients receiving azathioprine // Ther Drug Monit. – 2012. – Vol. 34, N 3. – P. 266-274. – doi: 10.1097/FTD.0b013e31824aa681.
10. Obach R.S., Huynh P., Allen M.C., Beedham C. Human liver aldehyde oxidase: inhibition by 239 drugs // J Clin Pharmacol. – 2004. – Vol. 44, N 1. – P. 7-19. – doi: 10.1177/0091270003260336
11. Smith M.A., Marinaki A.M., Arenas M., Shobowale-Bakre M., Lewis C.M., Ansari A., Duley J., Sanderson J.D. Novel pharmacogenetic markers for treatment outcome in azathioprine-treated inflammatory bowel disease // Aliment Pharmacol Ther. – 2009. – Vol. 30, N 4. – P. 375-384. – doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04057.x.
12. Teich N., Mohl W., Bokemeyer B., Bündgens B., Büning J., Miehle S., Hüppe D., Maaser C., Klugmann T., Kruis W., Siegmund B., Helwig U., Weismüller J., Drabik A., Stallmach A.; German IBD Study Group. Azathioprine-induced Acute Pancreatitis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases--A Prospective Study on Incidence and Severity // J Crohns Colitis. – 2016. – Vol. 10, N 1. – P. 61-68. – doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv188.

ВОЗМОЖНОСТИ СОНОГРАФИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ИНТАКТНОГО КОЛЕННОГО СУСТАВА

© Гайворонский И.В.^{1,2}, Хомина В.В.³, Семенов А.А.⁴

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

² кафедра нормальной анатомии, ³ кафедра военной травматологии и ортопедии,

⁴ отдел организации научной работы и подготовки научно-педагогических кадров

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

E-mail: semfeodosia82@mail.ru

В работе представлены результаты сонографических исследований вспомогательных элементов (надколенник, связка надколенника, мениски, крестообразные связки) 600 коленных суставов взрослых людей в возрасте от 21 до 80 лет. Установлено, что методом сонографии возможно визуализировать данные вспомогательные элементы, определить их морфометрические характеристики и возрастные изменения. Показано, что возрастные особенности строения крестообразных связок коленного сустава обусловлены изменением их минерального состава и прочности соединительнотканых волокон. Полученные данные свидетельствуют о широком диапазоне вариантной анатомии исследованных структур. Синовиальные сумки и крыловидные складки в интактном коленном суставе не лоцируются. Результаты проведенного исследования могут быть использованы в качестве контрольных при диагностике заболеваний и травматических повреждений коленного сустава.

Ключевые слова: сонография, коленный сустав, вспомогательные элементы, надколенник, мениски, крестообразные связки.

POSSIBILITIES OF SONOGRAPHIC INVESTIGATIONS OF AUXILIARY ELEMENTS OF THE INTACT KNEE JOINT

Gaivoronsky I.V.^{1,2}, Khominets V.V.³, Semenov A.A.⁴

¹ Department of Morphology of St. Petersburg State University, St. Petersburg; ² Department of General Anatomy,

³ Department of Military Traumatology and Orthopedics, ⁴ Department of Organization of Scientific Work and Training of Scientific and Pedagogical Staff of Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg

The paper presents the results of sonographic studies of auxiliary elements (patella, patellar ligament, meniscus, cruciate ligaments) of 600 knee joints of adults from 21 to 80 years. It was established that it is possible to visualize these auxiliary elements by sonography, to determine their morphometric characteristics and age-related changes. It is shown that the age features of the cruciate ligaments structure of the knee joint are due to the change in their mineral composition and the strength of the connective tissue fibers. The obtained data indicate a wide range of variant anatomy of the investigated structures. Synovial pouches and pterygoid folds in the intact knee joint are not liable. The results of the study can be used as a control in the diagnosis of diseases and traumatic injuries of the knee joint.

Keywords: sonography, knee joint, accessory elements, patella, menisci, cruciate ligaments.

По различным данным, частота повреждения коленного сустава составляет до 20% от всех травм нижних конечностей [1]. При этом в 94% случаев выявляются изменения мягкотканых структур, лишь в 6% определяется костная патология [7].

Коленный сустав имеет самое большое количество вспомогательных элементов, которыми являются надколенник, передняя и задняя крестообразная связки, медиальный и латеральный мениски, крыловидная складка и многочисленные синовиальные сумки [2].

Ряд авторов повреждение вспомогательных элементов коленного сустава связывают с их дегенеративными изменениями, в то время как другие авторы причиной повреждений считают механические травмы [3, 4]. Последние чаще всего встречаются у людей трудоспособного возраста,

тогда как дегенеративно-воспалительные изменения связочного аппарата и хряща являются прерогативой людей пожилого возраста [6].

Следует отметить, что последнее десятилетие отмечено бурным развитием исследований костно-суставной системы с помощью ультразвука [5, 8]. В связи с этим актуальной является оценка возможности сонографии вспомогательных элементов коленного сустава.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Комплексное ультразвуковое исследование 600 коленных суставов у 300 человек в возрасте от 21 до 80 лет было проведено на базе кабинета ультразвуковой диагностики кафедры военной травматологии и ортопедии Военно-медицинской

академии им. С.М. Кирова. Исследование проводилось на обеих конечностях с помощью ультразвуковых сканеров «Sonoline G-60» фирмы Siemens (Германия), Aloka 5500 ProSound (Япония), Hitachi EUB 7500B и Mindray DC-8 (с применением цветного доплеровского и энергетического картирования). В процессе работы использовался линейный датчик с частотой 10 МГц, а в ряде случаев и конвексный датчик с частотой 3,5 МГц, в режимах Ortho, Carotid и Abdomen с функцией «ZOOM», позволяющей детально изучить составные элементы коленного сустава. Распределение обследованных по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Для первичной оценки состояния коленных суставов использовался ряд клинических приемов, включающих в себя анамнез жизни и заболевания, пальпацию, определение объема движений в суставе, а также ряд специальных тестов. Варус-и вальгус-тесты применялись для оценки состояния наружной и внутренней боковых связок, а также капсулы сустава, симптом Байкова – для менисков, симптом переднего выдвижного ящика – для передней крестообразной связки, симптом заднего выдвижного ящика – для задней крестообразной связки. Сонография проводилась только тем лицам, у которых по результатам клинического осмотра не было выявлено патологических изменений в коленных суставах.

Основным условием проведения ультразвукового сканирования являлась строгая параллельность и перпендикулярность датчика по отношению к исследуемым объектам. Сканирование производилось в двух взаимно перпендикулярных плоскостях: продольной и поперечной. При этом изучение вспомогательных аппаратов коленного сустава осуществлялось из четырех доступов: переднего, заднего, латерального и медиального.

При исследовании каждого элемента сустава изучали его размеры, контуры, структуру и эхогенность. Результаты оценивали по степени отражения ультразвука. Эхографическая характери-

стика этих компонентов напрямую зависела от ультразвуковой плотности исследуемых объектов. Гиперэхогенные структуры обладали высокой ультразвуковой плотностью и, следовательно, значительной способностью отражать ультразвук, гипозоногенные – низкой плотностью и соответственно слабым отражением, изоэхогенные занимали промежуточное положение, а анэхогенные не отражали ультразвуковой луч вообще.

Все полученные данные подвергались статистической обработке методами вариационной и непараметрической статистики. Степень точности исследования определена вероятностью безошибочного прогноза меньшим или равным 0,95%; уровнем значимости $p < 0,05$; для признаков с нормальным распределением использован критерий Стьюдента t -2, для признаков с распределением, отличным от нормального – непараметрический U -критерий Уилкоксона (Манна-Уитни) с тем же уровнем значимости. Все расчеты выполнены на IBM PC в системе электронных таблиц Microsoft Office Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе ультразвуковое сканирование проводили в положении пациента лежа на спине с согнутым коленным суставом под углом 90° . Данное положение позволяло визуализировать надколенник, а также связку надколенника на всем ее протяжении. При сонографическом исследовании надколенник визуализировался в виде гиперэхогенной структуры овальной формы, расположенной в переднем отделе сустава, дающей за собой четкую ультразвуковую тень. При этом четко определялся верхний полюс, медиальный отдел, а также нижний полюс надколенника. В 76% надколенник имел четкие и ровные контуры. Сонографическое исследование надколенника включало в себя измерение продольного и поперечного размеров.

Таблица 1

Распределение по полу и возрасту лиц, обследованных методом сонографии

Возрастные периоды	Мужчины	Женщины	Общее количество
Первый период зрелого возраста 22-35 лет (мужчины), 21-35 лет (женщины)	42	43	85
Второй период зрелого возраста 36-60 лет (мужчины), 36-55 лет (женщины)	41	44	85
Пожилой возраст 61-74 года (мужчины), 56-74 года (женщины)	42	48	90
Старческий возраст 75-90 лет	23	17	40
Итого	148	152	300

При продольном сканировании связки надколенника производили измерение ее длины по наружному и внутреннему краям от нижнего полюса надколенника до бугристости большеберцовой кости. А при повороте датчика на 90° – ширины и толщины на уровне ее верхней, средней и нижней трети. Для характеристики расположения надколенника по отношению к другим структурам, участвующим в образовании коленного сустава, рассчитывали индекс высоты «стояния» надколенника – соотношение поперечных размеров надколенника и связки надколенника по внутренней поверхности.

В 24% наблюдений выявлены разнообразные деформации контуров надколенника. Наличие дефектов контура в проекции верхнего полюса и медиального отдела, а также ступенькообразная деформация нижнего полюса надколенника соответствовали различной степени его хондромалиции, которая протекала бессимптомно и свидетельствовала о возрастных изменениях. Размеры остеофитов медиального отдела не превышали 3 мм, а глубина деформации 1,5 мм. Первые признаки хондромалиции, по нашим данным, выявляются уже в первом периоде зрелого возраста (6,9% от общего количества выявленных хондромалиций), постепенно процент распространенности увеличивается и ко второму периоду зрелого возраста достигает своего максимума (51,7% от общего количества выявленных хондромалиций ($p < 0,05$)).

В 2 случаях (1,5% от общего количества деформаций) был выявлен двудольчатый надколенник – врожденная аномалия окостенения, при которой он состоит из двух фрагментов. Дольчатый надколенник часто путают с его переломом. При обзорной рентгенографии не удается достоверно установить, являются ли полученные изменения признаками перелома или аномалией развития. В связи с этим возникает необходимость проведения ультразвукового исследования. При этом надколенник визуализируется в виде двух фрагментов с четкими, ровными, закругленными контурами.

Далее исследованию подвергали медиальный и латеральный отделы коленного сустава.

При оценке передних рогов и тела медиального и латерального менисков пациент находился также в положении лежа на спине, а угол сгибания в коленном суставе был равен 30°.

Исследование менисков включало в себя измерение их ширины, наибольшей толщины, а также степени пролабирования из суставной щели в проекции переднего и заднего рогов. Ширина тела мениска определялась как максимальное расстояние между его внутренней и наружной частями, а наибольшая толщина – между верхней

и нижней поверхностями. Степень пролабирования приравнивалась к перпендикуляру, опущенному из наиболее выступающей части наружной поверхности мыщелков бедренной кости к линии, соединяющей края суставной щели.

При ультразвуковом исследовании медиальный и латеральный мениски имели сходный план строения. При продольной ориентации датчика мениски визуализировались в виде гиперэхогенных треугольных структур, обращенных вершиной (внутренним краем) в полость сустава, а основанием (наружным краем) наружу. Передние рога обоих менисков в большинстве случаев приближались к форме прямоугольного треугольника, прямой угол которого был образован участком нижней поверхности мениска и его наружным краем. Значение гипотенузы переднего рога латерального мениска во всех случаях превосходило по длине значение гипотенузы переднего рога медиального мениска. Задние рога в большинстве случаев имели форму равнобедренного треугольника, основание которого соответствовало наружному краю, а стороны – участкам верхней и нижней поверхности. В некоторых случаях передние рога латерального (12,4%) и медиального (5,6%) менисков имели неправильную форму за счет куполообразного выпячивания их наружного края. У каждого из менисков четко определялась верхняя поверхность, прилежащая к мыщелку бедренной кости. При этом от костной ткани каждый мениск был отделен гипоэхогенной полостной, соответствующей суставному хрящу. Установлено, что эхогенность средней части мениска более высокая, чем наружной, а тело имеет более низкую эхогенность, чем другие его отделы.

Сравнительная оценка морфометрических параметров менисков в различные возрастные периоды показала, что с возрастом происходит увеличение ширины и уменьшение наибольшей толщины менисков, причем наиболее резкие изменения приходятся на конец второго периода зрелого возраста и на пожилой возраст и в большей степени затрагивают медиальный мениск. Следует отметить, что у лиц первого периода зрелого возраста мениски имели вид образований повышенной эхогенности, с четкими ровными контурами и однородной внутренней структурой. Во втором периоде зрелого возраста впервые обнаруживались изменения ткани мениска, выраженность которых прогрессивно увеличивалась с возрастом. Так, происходило снижение эхогенности ткани менисков, структура ее становилась не однородной, с наличием мелких гиперэхогенных включений круглой или овальной формы, а контуры их неровными. Кроме того, увеличивалась степень пролабирования менисков из суставной

щели (у большинства лиц пожилого и старческого возраста превышала 1 мм).

В результате изучения морфометрических характеристик менисков с помощью сонографии нами были выделены основные их формы в зависимости от соотношения длины переднего и заднего рогов. Формы медиального мениска: 1 – с более длинным задним рогом (данная форма встречалась наиболее часто – в 68% наблюдений); 2 – форма с одинаковой длиной переднего и заднего рогов (в 29% наблюдений); 3 – с более длинным передним рогом (в 3% наблюдений). Показатели наибольшей толщины заднего рога в большинстве случаев превышали показатели наибольшей толщины переднего рога (91%). В 9% (у 18 пациентов) толщина переднего рога мениска была равна толщине его заднего рога.

При изучении форм латерального мениска нами также было выделено три формы в зависимости от длины его рогов: 1 – с более длинным задним рогом (69% наблюдений); 2 – с равной длиной рогов (23% наблюдений); 3 – с более длинным передним рогом (8% наблюдений). В зависимости от толщины переднего и заднего рогов выявлено три варианта строения латеральных менисков. В 79% наблюдений толщина заднего рога латерального мениска превалировала над толщиной переднего рога. В 2% толщина переднего рога была больше толщины заднего рога, а в 19% случаев эти показатели были равны.

Таким образом, мениски коленного сустава характеризуются большим разнообразием форм. В большинстве случаев размеры задних рогов менисков превышают размеры передних рогов. Возрастные изменения в строении менисков проявляются увеличением длины их рогов и уменьшением толщины, а также снижением эхогенности ткани менисков, неоднородностью внутренней структуры, увеличением степени пролабирования из суставной щели. Причем наиболее резкие изменения приходятся на конец второго периода зрелого, на пожилой и старческий возраст. В большей степени изменения выражены в медиальном мениске.

При выпрямленной нижней конечности производили изучение медиальной и латеральной коллатеральных связок, а также суставной щели.

Визуализировать крыловидную складку не представилось возможным по причине выраженной акустической тени от надколенника. Локация синовиальных сумок была крайне затруднена ввиду их анэхогенности и акустической тени гиперэхогенных структур (мышелки бедренной и большеберцовой костей, надколенник, сухожилия мышц).

Для изучения задних отделов сустава датчик устанавливали в подколенной области в месте

максимальной пульсации подколенной артерии. В этой позиции четко визуализировались артерия, вена и большеберцовый нерв. Далее датчик смещали в медиальную и латеральную стороны для визуализации задних рогов медиального и латерального менисков соответственно.

При повороте датчика на 90° от продольной оси конечности в проекции бедренной кости визуализировались задняя и передняя крестообразные связки.

У лиц пожилого и старческого возраста (67 человек), нами было выявлено два варианта изменений. При первом варианте у пожилых людей (42 пациента, 62,7% наблюдений) крестообразные связки имели более высокую эхогенность, чем у лиц зрелого возраста, при относительно ровных контурах и однородной структуре. При этом было выявлено уменьшение толщины передней крестообразной связки до $5,6 \pm 0,2$ мм и задней крестообразной до $5,9 \pm 0,4$ мм. При втором варианте (у 25 пациентов, 37,3% наблюдений) были выявлены ультразвуковые признаки деформирующего артроза, проявлявшиеся сужением суставной щели, истончением гиалинового хряща и наличием умеренно выраженных остеофитов. В данной группе лиц наблюдалось незначительное понижение эхогенности связок и размытость контуров, а в их структуре выявлялись мелкие гиперэхогенные включения. Отмечалось увеличение толщины передней крестообразной связки до $9,4 \pm 0,5$ мм, задней крестообразной связки до $10,2 \pm 0,5$ мм соответственно.

По-видимому, выявленные возрастные особенности строения крестообразных связок коленного сустава обусловлены изменением их минерального состава и прочности соединительнотканых волокон, а следовательно, и изменением их плотности при эхолокации. Эти вопросы могут быть предметом дальнейших исследований.

Таким образом, сонография коленного сустава позволяет определять морфометрические параметры и возрастные изменения таких вспомогательных элементов, как надколенник, связки надколенника, мениски и крестообразные связки. Полученные данные свидетельствуют о широком диапазоне вариантной анатомии всех исследованных структур. Синовиальные сумки и крыловидные складки в интактном коленном суставе не лоцируются. Результаты проведенного исследования могут быть использованы в качестве контрольных при диагностике заболеваний и травматических повреждений коленного сустава.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков М.В., Самойлович Э.Ф., Серафин Ю.Я. Врожденная и приобретенная изменчивость ме-

- нисков коленного сустава у детей // Хирургия. – 1994. – № 8. – С. 38-45.
2. *Гайворонский И.В.* Анатомия человека, 9-е изд.: учебник. – СПб. : Спецлит, 2016. – Т. 1. – С. 568.
 3. *Гайворонский И.В., Хоминец В.В., Удочкина Л.А., Семенов А.А., Гринберг Е.Б.* Корреляции морфометрических параметров мышечков бедренной и большеберцовой костей // Морфология. – 2015. – № 6 (148). – С. 79–83.
 4. *Горбатенко С.А.* Ультразвуковая диагностика повреждения и заболевания мягких тканей опорно-двигательного аппарата: методические рекомендации. – М., 1991. – С. 25.
 5. *Майка О.Ю., Багирова Г.Г., Попова Л.В.* Диагностические возможности ультразвукового сканирования коленных суставов при остеоартрозе // Терапевтический архив. – 2005. – № 4. – С. 44-50.
 6. *Рейнберг С.А.* Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. – М., 1964. – Т. 1. – 530 с.
 7. *Сименач Б.И., Нестеренко С.А., Пустовойт Б.А.* Программа профилактики диспластического артроза (общие предпосылки) // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1989. – № 2. – С. 1-6.
 8. *Bucklein W., Vollert K., Wohlgemuth A., Bohndorf K.* Ultrasonography of acute musculockeletal disease // Eur Radiol. – 2000. – Vol. 10, № 2. – P. 290-296. – doi: 10.1007/s003300050046

ВЛИЯНИЕ СЕЛАНКА НА МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОЦИТОВ КРЫС ПРИ ОСТРОМ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ

© Фоменко Е.В.¹, Иванов А.В.^{1,3}, Бобынцев И.И.^{2,3}, Белых А.Е.^{2,3},
Гарбелотто Н.К.¹, Андреева Л.А.⁴, Мясоедов Н.Ф.⁴

¹ Кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии, ² кафедра патофизиологии, ³ НИИ общей патологии
Курского государственного медицинского университета, Курск;

⁴ Отдел химии физиологически активных веществ
Института молекулярной генетики Российской академии наук, Москва

E-mail: bobig@mail.ru

Исследовано влияние внутрибрюшинного введения селанка в дозах 100, 300, 1000 мкг/кг крысам-самцам Вистар за 15 мин до начала острого иммобилизационного стресса на морфологическое состояние печени. Установлено, что острый иммобилизационный стресс вызывает изменения, более выраженные в периферическом отделе дольки, проявляющиеся развитием гидропической дистрофии, перестройкой нуклеарного аппарата, которая выражается увеличением числа ядрышек и уменьшением площади гепатоцитов за счет цитоплазмы. При введении селанка выраженность дистрофических изменений в гепатоцитах снижается, при этом увеличение дозы ведет к большей коррекции дистрофических изменений. Применение селанка в дозах 100 и 1000 мкг/кг увеличивало долю одноядрышковых гепатоцитов периферического и центрального отдела дольки. Введение селанка в дозе 300 мкг/кг повышало площадь гепатоцитов за счет цитоплазмы в периферическом и центральном отделах дольки.

Ключевые слова: селанк, иммобилизационный стресс, печень, гепатоциты, дистрофия печени.

SELANK INFLUENCE ON MORPHOLOGICAL STATE OF RAT HEPATOCYTES UNDER ACUTE RESTRAINT STRESS

Fomenko E.V.¹, Ivanov A.V.^{1,3}, Bobyntsev I.I.^{2,3}, Belykh A.E.^{2,3},
Garbelotto N.K.¹, Andreeva L.A.⁴, Myasoedov N.F.⁴

¹ Department of Histology, Cytology, Embryology, ² Department of Pathophysiology,

³ Research Institute of General Pathology of Kursk State Medical University, Kursk; ⁴ Department of Chemistry of Physiologically Active Substances of Institute of Molecular Genetics of Russian Academy of Science, Moscow

We studied effects of Selank on morphological state of liver tissue in Wistar male rats exposed to acute restraint stress. Selank was administrated by intraperitoneal injections of 100, 300 and 1,000 µg/kg 15 min before stress onset. We discovered that acute restraint stress led to the development of hydropic degeneration of hepatocytes, growing percentage of hepatocytes with one nucleolus, reduction in hepatocyte area due to reducing cytoplasm. The changes above-mentioned were more prominent in peripheral zone of liver lobule. Selank showed ameliorative effect on hydropic degeneration in a dose-dependent manner. The administration of 100 and 1,000 µg/kg Selank increased the percentage of hepatocytes with one nucleolus in peripheral and central zones of liver lobule. Peptide application in a dose of 300 µg/kg resulted in the growth of hepatocyte area due to increasing cytoplasm in peripheral and central zones of liver lobule.

Keywords: Selank, restraint stress, liver, hepatocytes, hydropic degeneration.

В настоящее время в многочисленных исследованиях представлены данные о повреждающем действии стресса на состояние организма, в том числе на ткань печени. Так, показано влияние стресса на развитие гидропической дистрофии гепатоцитов и воспалительной инфильтрации печеночной дольки [14]. В частности, гипокинезия запускает каскад реакций, включающий активацию клеток Купфера [9, 19], увеличение продукции активных форм кислорода и дисбаланс компонентов антиокислительной системы гепатоцитов [8, 11, 15], приводящий к пероксидации липидов, повреждению белковых молекул и ДНК [16], набуханию митохондрий и увеличению числа аутофагосом [10].

При этом необходимо отметить, что эмоционально-негативная оценка стрессорного воздей-

ствия усиливает выраженность стрессовой реакции [6]. В связи с этим при поиске способов фармакологической коррекции стресс-индуцированных сдвигов в печени целесообразно исследовать возможности использования нейротропных препаратов на основе регуляторных пептидов, к числу которых относится селанк. Регуляторные пептиды характеризуются высокой полифункциональной биологической активностью и, в отличие от целого ряда анксиолитиков и антидепрессантов, не обладают гепатотоксичностью. Известно, что селанк обладает выраженными антидепрессантными и анксиолитическими эффектами, снижает ulcerогенное действие стресса, принимает участие в регуляции воспалительной реакции и нормализует процессы свободнорадикального окисления в печени [1, 2, 4, 5], что и обусловило

выбор его для исследования как препарата, потенциально лимитирующего повреждающее действие стресса на гепатоциты.

На основании вышеизложенного целью данной работы являлось изучение влияния селанка на морфологическое состояние паренхимы печени крыс на фоне моделирования острого иммобилизационного стресса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Эксперименты выполнены на 50 крысах-самцах Вистар массой 250-280 г, разделенных на группы по 10 животных, которые содержались в стандартных условиях вивария и получали гранулированный корм и воду в свободном доступе при световом режиме «12 часов света – 12 часов темноты».

В работе использовали гептапептид селанк (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro), синтезированный в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт молекулярной генетики Российской академии наук». Селанк растворяли в физиологическом растворе и вводили внутривенно за 15 мин до начала стрессорного воздействия в дозах 100, 300 и 1000 мкг/кг. Контрольным животным вводили эквивалентные объемы физиологического раствора из расчета 1 мл на 1 кг массы тела.

Острый иммобилизационный стресс создавали путем помещения крыс в тесные индивидуальные пластиковые боксы в течение 4 часов. По окончании иммобилизации животных выводили из эксперимента обескровливанием под эфирным наркозом путем забора крови из правого желудочка сердца.

Состояние гепатоцитов и распределение поражения в отделах печеночной доли оценивали по микрофотографиям парафиновых срезов толщиной 5-7 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином. Основная часть морфометрического исследования была проведена после создания электронной галереи изображений с помощью полуавтоматического сканера Mirax Desk (Carl Zeiss Microimaging GmbH, Германия). С помощью программы для просмотра сканированных изображений PanoramicViewer 1.15.4 (3DHISTECH Ltd, Венгрия) оценивали площади гепатоцитов и их ядер, также производили расчет площади цитоплазмы и ядерно-цитоплазматического отношения (ЯЦО). Подсчет одно- и двухъядерных, одно- и многоядерных гепатоцитов в центральном и периферическом отделах доли проводили с помощью пакета программ ImageJ.

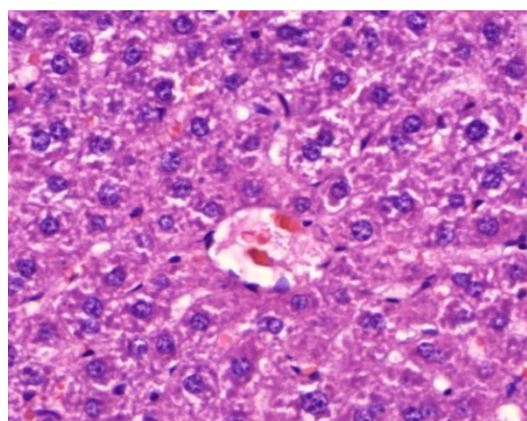
Достоверность полученных результатов определяли с помощью t-критерия Стьюдента и кри-

терия Манна-Уитни в зависимости от типа распределения признаков и при сравнении генеральных дисперсий в сравниваемых группах.

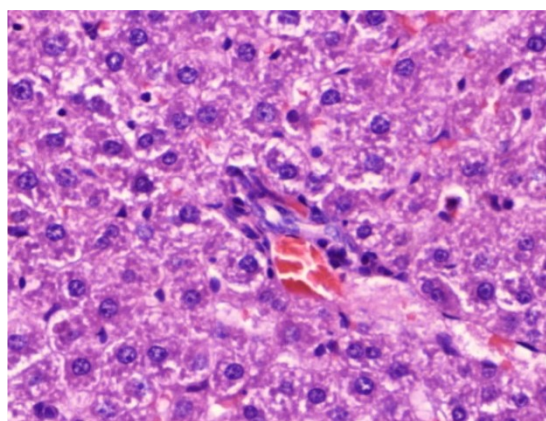
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При гистологическом исследовании препаратов печени стрессированных животных наблюдались признаки гидропической дистрофии и внутриклеточного гиалиноза гепатоцитов, воспалительной инфильтрации, более выраженные в периферических отделах. Кроме того, в промежуточных отделах доли выявлялись зоны фокального некроза гепатоцитов (рис. 1) Острый иммобилизационный стресс не вызывал значимых изменений соотношений одно- и многоядерных гепатоцитов как в периферическом, так и в центральном отделах печеночной доли (табл. 1). Однако в периферическом отделе доли было выявлено достоверное снижение доли одноядерных гепатоцитов до уровня 1,7% ($p < 0,05$). Острый иммобилизационный стресс оказывал значимое влияние на кардиоцитоплазматические показатели перипортальных гепатоцитов (табл. 2). Так, в контрольной группе по сравнению с интактными животными отмечалось снижение площади гепатоцитов периферической зоны на 5,7% ($p < 0,01$) в основном за счет снижения площади цитоплазмы на 9,3% ($p < 0,01$) на фоне увеличения площади ядра на 10% ($p < 0,01$) и, как следствие, возрастание ЯЦО на 18% ($p < 0,01$). Необходимо отметить, что изменения в гепатоцитах центрального отдела имели противоположную направленность: отмечался рост площади гепатоцитов на 2,6% и площади цитоплазмы на 3,2%, однако изменения не достигли достоверных значений.

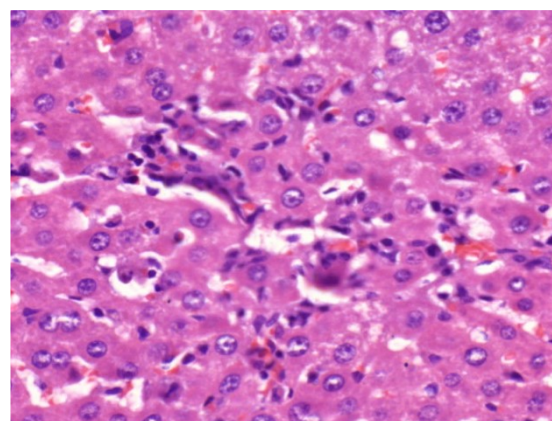
Применение селанка оказывало корригирующий эффект на морфофункциональное состояние гепатоцитов, проявляющееся снижением выраженности белковой дистрофии и уменьшением числа некротизированных клеток и воспалительной инфильтрации. При этом степень снижения дистрофических изменений отличалась при различных дозах селанка (рис. 2). Так, при ведении селанка в дозе 300 мкг/кг снижалась выраженность дистрофии, однако отмечались разнокалиберные вакуоли как в центральном, так и в периферическом отделах доли. Применение селанка в дозе 100 мкг/кг оказывало больший корригирующий эффект. При этом отмечались лишь остаточные явления дистрофии в виде зернистости цитоплазмы преимущественно в периферическом отделе доли. При увеличении дозы до 1000 мкг/кг признаки белковой дистрофии практически отсутствовали, однако в периферических отделах сохраняется незначительная моноцитарная инфильтрация.



А.



Б.



В.

Рис. 1. Состояние гепатоцитов в центральном (а) и периферическом (Б) отделах печеночной дольки, фокальные некрозы гепатоцитов (в) после моделирования острого иммобилизационного стресса на фоне введения физраствора. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x100.

Таблица 1

Соотношение одно- и многоядерных, одно- и многоядрышковых гепатоцитов периферического и центрального отдела печеночной дольки после моделирования острого иммобилизационного стресса на фоне введения селанка ($M \pm m$)

Показатель \ Группа	Интактные животные	Действие стресса			
		Контроль	Введение селанка в дозе:		
			100 мкг/кг	300 мкг/кг	1000 мкг/кг
Процентное соотношение гепатоцитов в периферическом отделе					
одноядерные	95,59±0,27	95,27±0,25	95,11±0,32	95,86±0,27	95,47±0,44
многоядерные	4,41±0,27	4,73±0,25	4,88±0,32	4,14±0,27	4,53±0,44
одноядрышковые	2,08±0,14	1,70±0,13 ¹	3,60±0,25*	1,56±0,15	9,51±0,67*
многоядрышковые	97,97±0,14	98,30±0,13 ¹	96,40±0,25*	98,43±0,15	90,49±0,67*
Процентное соотношение гепатоцитов в центральном отделе					
одноядерные	94,91±0,43	94,29±0,35	93,86±0,30	95,40±0,33*	92,90±0,72
многоядерные	5,09±0,43	5,71±0,35	6,14±0,30	4,60±0,33*	7,10±0,72
одноядрышковые	1,97±0,15	1,77±0,13	3,03±0,21*	1,44±0,17	8,29±0,52*
многоядрышковые	98,03±0,15	98,23±0,13	96,97±0,21*	98,56±0,17	91,71±0,52*

Примечание: * – $p < 0,05-0,001$ по сравнению с контрольной группой крыс, подвергавшихся стрессу; ¹ – $p < 0,05-0,001$ по сравнению с интактными животными.

Таблица 2

Влияние селанка на морфометрические показатели гепатоцитов в периферическом и центральном отделах печеночной долики при моделировании острого иммобилизационного стресса ($M \pm m$)

Показатель \ Группа	Интактные животные	Действие стресса			
		Контроль	Введение селанка в дозе:		
			100 мкг/кг	300 мкг/кг	1000 мкг/кг
Периферическая зона печеночной долики					
Площадь гепатоцита, μm^2	338,1 $\pm$ 4,7	319,8 $\pm$ 4,3 ¹	313,7 $\pm$ 4,2	345,4 $\pm$ 5,5*	316,1 $\pm$ 5,2
Площадь ядра, μm^2	51,6 $\pm$ 0,72	57,7 $\pm$ 0,67 ¹	57,8 $\pm$ 0,8	56,7 $\pm$ 1,05	54,5 $\pm$ 0,78*
Площадь цитоплазмы, μm^2	286,5 $\pm$ 4,5	262,0 $\pm$ 4,1 ¹	255,9 $\pm$ 3,8	288,7 $\pm$ 5,3*	261,7 $\pm$ 4,9
ЯЦО	0,190 $\pm$ 0,003	0,233 $\pm$ 0,004 ¹	0,234 $\pm$ 0,003	0,210 $\pm$ 0,005*	0,230 $\pm$ 0,005
Центральная зона печеночной долики					
Площадь гепатоцита, μm^2	346,5 $\pm$ 5,8	355,6 $\pm$ 5,2	333,8 $\pm$ 5,1*	385,0 $\pm$ 6,1*	318,5 $\pm$ 5,4*
Площадь ядра, μm^2	61,3 $\pm$ 0,98	60,8 $\pm$ 0,78	60,7 $\pm$ 0,98	62,8 $\pm$,089	55,3 $\pm$,86*
Площадь цитоплазмы, μm^2	285,1 $\pm$ 5,3	294,8 $\pm$ 4,9	273,0 $\pm$ 4,5*	322,1 $\pm$ 5,9*	263,1 $\pm$ 5,0*
ЯЦО	0,231 $\pm$ 0,004	0,225 $\pm$ 0,004	0,241 $\pm$ 0,004*	0,211 $\pm$ 0,004*	0,238 $\pm$ 0,004*

Примечание: * – $p < 0,05$ -0,001 по сравнению с контрольной группой крыс, подвергавшихся стрессу; ¹ – $p < 0,05$ -0,001 по сравнению с интактными животными.

Введение селанка также влияло на индуцированные стрессом изменения морфометрических показателей, при этом отмечался дозозависимый эффект. Введение селанка в дозе 300 мкг/кг вело к снижению доли многоядерных гепатоцитов в центральном отделе без изменения процентного соотношения одно- и многоядрышковых гепатоцитов. Также отмечалось увеличение площадей гепатоцитов как в периферическом, так и в центральном отделах на 8% и 8,2% соответственно ($p < 0,05$) за счет увеличения площади цитоплазмы (соответственно на 10,2% и 9,3%, $p < 0,01$). Несмотря на то что применение пептида не оказывало влияния на площадь ядра гепатоцитов, отмечалось снижение ЯЦО на 9,6% в периферическом отделе и на 6,1% в центральном ($p < 0,01$).

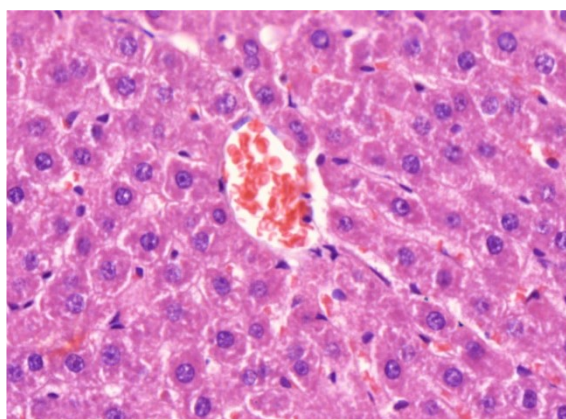
Введение селанка в дозах 100 и 1000 мкг/кг не оказывало влияния на долю одно- и многоядерных гепатоцитов, однако достоверно увеличивало процент одноядрышковых гепатоцитов как в периферическом отделе до уровня 3,6% и 9,5% соответственно ($p < 0,05$), так и в центральном отделе – до 3% и 8,3% соответственно ($p < 0,01$). Применение пептида в данных дозах не оказывало значимого влияния на площади гепатоцитов в периферическом отделе, но вело к достоверному уменьшению площадей гепатоцитов в центральном отделе соответственно на 6,1% ($p < 0,05$) и 10,5% ($p < 0,01$). Изменения происходили преимущественно за счет снижения площади цитоплазмы соответственно на 7,4% и 10,7% ($p < 0,01$). Изменения площади ядер наблюдались только при введении селанка в дозе 1000 мкг/кг: отмечалось снижение их площади на 5,6% в периферическом отделе и на 9% в центральном отделе ($p < 0,01$). Описанные изменения не оказывали влияния на ЯЦО в периферическом отделе, но повышали

данный показатель гепатоцитов центрального отдела соответственно на 6,7% и 5,5% ($p < 0,01$).

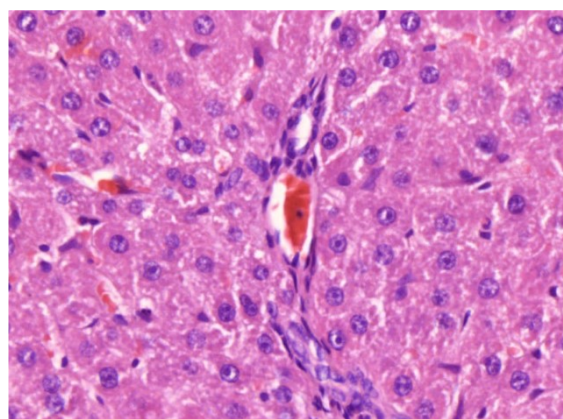
На основании полученных данных можно заключить, что острая иммобилизация индуцировала развитие стрессовой реакции, проявляющейся в печени развитием гидропической дистрофии, перестройкой нуклеарного аппарата за счет увеличения числа ядрышек и изменения кариоплазматических показателей гепатоцитов. Данные изменения были более выраженными на периферии долики. Введение селанка оказывало дозозависимое стресс-лимитирующее влияние на состояние гепатоцитов.

В развитии вышеуказанных изменений могла играть роль стресс-индуцированная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, проявляющаяся повышением уровня катехоламинов и глюкокортикостероидов в крови, стимуляцией катаболических процессов в тканях организма. Данные процессы также ведут к активации купферовских клеток, увеличению продукции ФНО [9] и активных форм кислорода в тканях печени, сопровождающейся пероксидацией липидов клеточных мембран [19], развитием оксидативного стресса, приводящего к образованию внутриклеточных белковых агрегатов, повреждению клетки [17] и белковой дистрофии гепатоцитов.

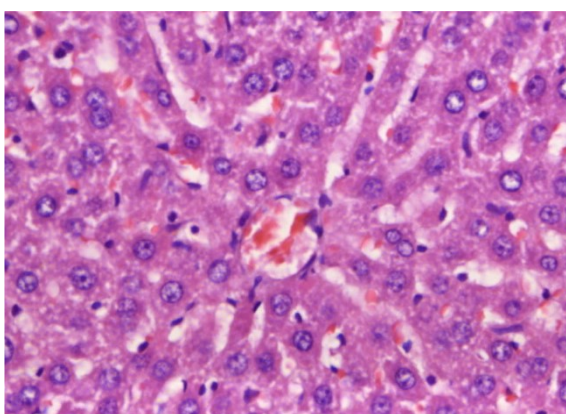
Усиление катаболических процессов ведет к метаболической перегрузке печени и снижению синтетической функции печени, проявляющейся снижением уровня общего белка в сыворотке крови [5]. Увеличение доли гепатоцитов с множественными ядрышками свидетельствует о реактивной перестройке нуклеарного аппарата печени, вследствие снижения синтетической активности гепатоцитов [7]. Введение селанка в дозах 100



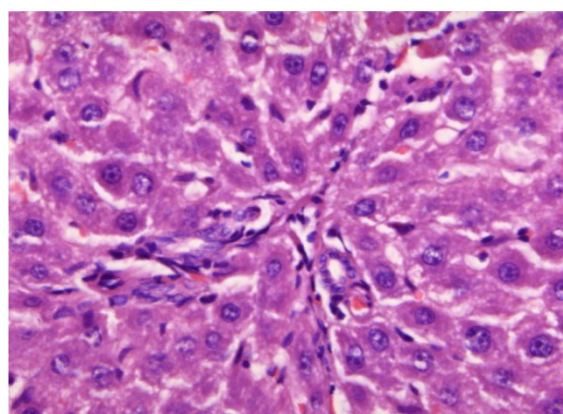
А.



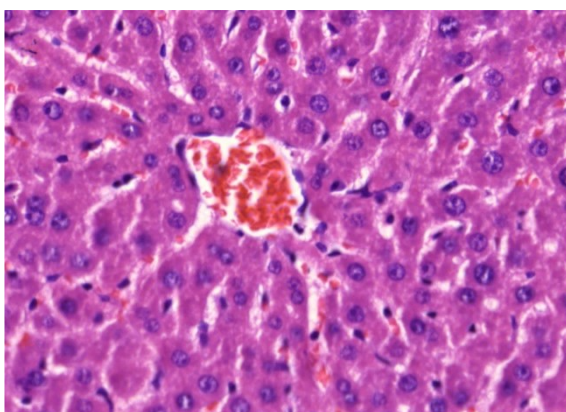
Б.



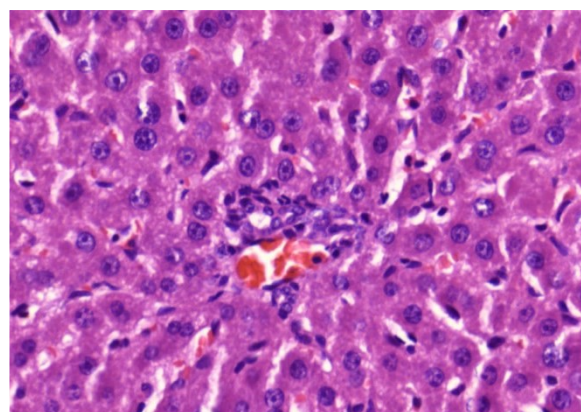
В.



Г.



Д.



Е.

Рис. 2. Морфологическое состояние гепатоцитов центральных (а, в, д) и периферических (б, г, е) отделов после моделирования острого иммобилизационного стресса на фоне введения селанка в дозах 100 (а, б), 300 (в, г) и 1000 (д, е) мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x100.

и 1000 мкг/кг корректировало стресс-индуцированное увеличение доли многоядрышковых гепатоцитов в перипортальном отделе и увеличивало долю одноядрышковых гепатоцитов в центральном отделе долики. Следует заметить, что введение селанка в данных дозировках также корректировало сниженный в условиях острой иммобилизации уровень общего белка в сыворотке крови крыс [5], что свидетельствует о влиянии селанка на синтетическую функцию печени и повышение ее адаптационных возможностей.

Стресс-индуцированные изменения кариоплазматических показателей могут иметь следующие причины. Сокращение объема перипортальных гепатоцитов за счет цитоплазмы может развиваться вследствие усиления процессов аутофагии [13]. По данным литературы, острый гипокинетический стресс, секреция глюкокортикоидов [12] и продукция активных форм кислорода [10] ведут к усилению аутофагии в клетках печени, а перипортальные гепатоциты более подвержены оксидативному повреждению [18], что способствует их к большему поражению. Незначи-

тельное увеличение площади цитоплазмы центробиолярных гепатоцитов может возникать вследствие баланса процессов автофагии и гипертрофии вследствие роста метаболической нагрузки на фоне усиления катаболических процессов. Введение селанка в дозе 300 мкг/кг вызвало увеличение объема цитоплазмы гепатоцитов как в периферическом, так и в центральном отделах печеночной дольки вследствие его корригирующего действия на процессы свободнорадикального окисления в печени [5].

Учитывая полифункциональность эффектов регуляторных пептидов, к которым относится и селанк, в основе его корригирующего действия могут находиться следующие механизмы. В частности, влияние пептида на содержание тормозных и возбуждающих аминокислот в гипоталамусе [3] вызывает анксиолитический эффект, который потенциально снижает уровень активации гипоталамо-гипофизарной оси и способствует компенсации стрессовых изменений. Однако нельзя исключать прямое регуляторное воздействие селанка на клетки Купфера и гепатоциты с учетом его влияния на экспрессию цитокинов в иммунокомпетентных клетках [2]. Однако для подтверждения данного предположения необходимо проведение дополнительных исследований, в частности, возможной рецепции пептида в культуре клеток.

Таким образом, использование селанка в условиях острого иммобилизационного стресса у крыс сопровождается гепатопротекторным эффектом за счет снижения выраженности гидропической дистрофии гепатоцитов, нормализации синтетических процессов и улучшения адаптационных возможностей печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козловская М.М., Саркисова К.Ю., Козловский И.И. Влияние гептапептида селанка на депрессию поведения высоко- и низкотренируемых мышей BALB/c и C57BL/6 и крыс с наследуемой депрессивностью поведения WAG/RIJ // Психофармакология и биологическая наркология. – 2005. – Т. 5, № 3. – С. 989-996.
2. Коломин Т.А., Шадрин М.И., Сломинский П.А., Лимборская С.А., Мясоедов Н.Ф. Изменение экспрессии генов хемокинов, цитокинов и их рецепторов под действием селанка и его фрагментов // Генетика. – 2011. – Т. 47, № 5. – С. 711-714.
3. Наркевич В.Б., Клодт П.М., Кудрин В.С., Майский А.И., Раевский К.С. Изучение эффектов гептапептида селанка на содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга крыс Вистар // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т. 7, № 2. – С. 1563-1567.
4. Павлов Т.С., Самонина Т.Е., Бакаева З.В., Золотарев Ю.А., Гусева А.А. Селанк и его метаболиты

поддерживают гомеостаз слизистой оболочки желудка // Бюл. экспер. биол. мед. – 2007. – Т. 143, № 1. – С. 57-59.

5. Фоменко Е.В., Бобынцев И.И., Крюков А.А., Иванов А.В., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Влияние селанка на функциональное состояние гепатоцитов крыс при иммобилизационном стрессе // Бюл. экспер. биол. и мед. – 2017. – № 4. – С. 407-410.
6. Хныченко Л.К., Сапронов Н.С. Стресс и его роль в развитии патологических процессов // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 2-15.
7. Чучкова Н.Н., Кормилини Н.В., Смирнов П.В. Морфофункциональная оценка нуклеолярного аппарата гепатоцитов и лимфоцитов брыжеечных лимфоузлов крыс при измененном характере питания // Вест. Удмур. ун-в. «Биол. науки о Земле». – 2016. – Т. 26, № 3. – С. 98-104.
8. Bandegi A.R., Rashidy-Pour A., Vafaei A.A., Ghadrdoost B. Protective effects of Crocus sativus L. extract and crocin against chronic-stress induced oxidative damage of brain, liver and kidneys in rats // Adv Pharm Bull. – 2014. – Vol. 4, Suppl. 2. – P. 493-499. – doi: 10.5681/apb.2014.073.
9. Chida Y., Sudo N., Kubo C. Does stress exacerbate liver diseases? // J Gastroenterol Hepatol. – 2006. – Vol. 21, N 1, Pt. 2. – P. 202-208. – doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04110.x
10. Codogno P., Meijer A.J. Autophagy in the liver // J Hepatol. – 2013. – Vol. 59, N 2. – P. 389-391. – doi: 10.1016/j.jhep.2013.02.031.
11. Djordjevic J., Djordjevic A., Adzic M., Niciforovic A., Radojicic M.B. Chronic stress differentially affects antioxidant enzymes and modifies the acute stress response in liver of Wistar rats // Physiol. Res. – 2010. – Vol. 59, N 5. – P. 729-736.
12. Epel E.S. Psychological and metabolic stress: a recipe for accelerated cellular aging? // Hormones (Athens). – 2009. – Vol. 8, N 1. – P. 7-22.
13. Hosokawa N., Hara Y., Mizushima N. Generation of cell lines with tetracycline-regulated autophagy and a role for autophagy in controlling cell size // FEBS Lett. – 2007. – Vol. 581, N 5. – P. 2623-2629. – doi: 10.1016/j.febslet.2007.05.061
14. Kim S.H., Oh D.S., Oh J.Y., Son T.G., Yuk D.Y., Jung Y.S. Silymarin Prevents Restraint Stress-Induced Acute Liver Injury by Ameliorating Oxidative Stress and Reducing Inflammatory Response // Molecules. – 2016. – Vol. 21, N 4. – P. 443. – doi: 10.3390/molecules21040443.
15. Sahin E., Gümüslü S. Immobilization stress in rat tissues: alterations in protein oxidation, lipid peroxidation and antioxidant defense system // Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol. – 2007. – Vol. 144, N 4. – P. 342-347. – doi: 10.1016/j.cbpc.2006.10.009.
16. Sánchez-Valle V., Chávez-Tapia N.C., Uribe M., Méndez-Sánchez N. Role of oxidative stress and molecular changes in liver fibrosis: a review // Curr Med Chem. – 2012. – Vol. 19, N 28. – P. 4850-4860.
17. Stadtman E.R., Levine R.L. Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins // Amino Acids. – 2003. – Vol. 25, N 3-4. – P. 207-218. – doi: 10.1007/s00726-003-0011-2.

18. *Taniai H., Hines I.N., Bharwani S., Maloney R.E., Nimura Y., Gao B., Flores S.C., McCord J.M., Grisham M.B., Aw T.Y.* Susceptibility of murine periportal hepatocytes to hypoxia-reoxygenation: Role for NO and Kupffer cell-derived oxidants // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 39, N 6. – P. 1544-1552. – doi: 10.1002/hep.20217.
19. *Zeng T., Zhang C.L., Xiao M., Yang R., Xie K.-Q.* Critical Roles of Kupffer Cells in the Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease: From Basic Science to Clinical Trials // *Front. Immunol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 538. – doi: 10.3389/fimmu.2016.00538.

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛИКОПИДА У ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ КЕРАТОКОНЬЮНКТИВИТОМ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ МАГНИТНОГО ПОЛЯ РАЗЛИЧНОЙ НАПРЯЖЕННОСТИ

© *Медведева М.В.*

Кафедра офтальмологии Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: mari-la2003@mail.ru

Исследована эффективность использования иммуномодулятора ликопида в терапии экспериментального кератоконъюнктивита у морских свинок, находящихся при фоновых и повышенных значениях магнитного поля. Развитие кератоконъюнктивита у лабораторных животных в условиях воздействия аномального магнитного поля сопровождается формированием функционального дефицита клеток фагоцитарного ряда с угнетением резервного бактерицидного потенциала нейтрофилов, а также оксидативно-антиоксидантного дисбаланса. Показано, что применение у животных со стафилококковым кератоконъюнктивитом ликопида позволило добиться коррекции разбалансированных в процессе развития патологии показателей фагоцитарного звена иммунитета и ферментных систем организма, обеспечивающих поддержание его гомеостаза. Этот процесс отмечался как в условиях фоновых значений геомагнитного поля, так и при моделировании воздействия аномального геомагнитного поля региона Курской магнитной аномалии.

Ключевые слова: магнитное поле, ликопид, иммунометаболические факторы гомеостаза, кератоконъюнктивит, лабораторные животные.

IMMUNOLOGICAL EFFICACY OF USING LYCOPID IN ANIMALS WITH EXPERIMENTAL KERATOCONJUNCTIVITIS UNDER CONDITIONS OF A MAGNETIC FIELD WITH DIFFERENT INTENSITY

Medvedeva M.V.

Ophthalmology Department of Kursk State Medical University, Kursk

The efficacy of using lycopid immunomodulator in the therapy of experimental keratoconjunctivitis in guinea pigs undergoing the background and elevated magnetic field values is investigated. The development of keratoconjunctivitis in laboratory animals under conditions of an abnormal magnetic field is accompanied by the formation of functional deficiency of phagocytic cells with oppression of the reserve bactericidal potential of neutrophils, as well as oxidative-antioxidant imbalance. It was shown that the use of lycopid in animals with staphylococcal keratoconjunctivitis made it possible to correct the indices of the phagocytic link of immunity and enzyme systems that had been unbalanced in the course of pathology development, ensuring the maintenance of homeostasis. This process was noted both in terms of background values of the geomagnetic field, and in simulating the effect of the anomalous geomagnetic field of the Kursk magnetic anomaly region.

Keywords: magnetic field, lycopid, immuno-metabolic factors of homeostasis, keratoconjunctivitis, laboratory animals.

Несмотря на широкий арсенал антибактериальных средств, проблема эффективного лечения заболеваний переднего отрезка глаза остается актуальной. По данным отечественных и зарубежных авторов, бактериальные конъюнктивиты составляют от 40 до 73% всех воспалительных заболеваний глаз [1]. Выраженность инфекционного процесса зависит от многих особенностей как организма, так и возбудителя. Также немаловажную роль играют внешние факторы среды, к которым относятся магнитные поля с аномальными характеристиками. Повышенные уровни геомагнитного поля (ГМП) оказывают влияние не только на организм и его иммунологические параметры, но и на активность возбудителей инфекции. Многими авторами показано, что ГМП аномальных характеристик (например, региона Курской магнитной аномалии – КМА, где напряженность ГМП в 4-5 раз превышает фоновые значения других регионов) влияет как на здоровый

организм, так и на патологически измененный [3, 4, 8 и др.]. Такие изменения приводят к возникновению особенностей протекания воспалительных процессов, что требует разработки новых подходов к их лечению и профилактике.

В связи с вышеизложенным целью работы была оценка иммунологической эффективности использования ликопида в терапии экспериментального кератоконъюнктивита у морских свинок, находящихся при фоновых и повышенных значениях 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 вызы-

вали 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 при фоновых значениях 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 внутрижелудочные через зонд 1 раз в день в первой половине дня введения ликопида в дозах, рассчитанных согласно инструкции по применению препарата в пересчете на массу тела животных. Для оценки влияния магнитного поля и ликопида 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 г.).

Для оценки динамики изменения иммунологических параметров крови у животных производился внутрисердечный забор крови на третьи и четырнадцатые сутки после инфицирования. Фагоцитарная активность нейтрофилов оценивалась по активности фагоцитоза – фагоцитарному показателю (ФП), фагоцитарному числу (ФЧ) и индексу активности фагоцитов (ИАФ) [16]. Функциональная активность нейтрофилов оценивалась в тесте восстановления нитросинего тетразолия [2, 15]. Рассчитывались значения спонтанного (НСТ-сп.) и стимулированного (НСТ-ст.) тестов, индекс стимуляции (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 (МП) определялся цитохимически по методу Грехема-Кнолля [17]. Состояние кислороднезависимых бактерицидных систем оценивалось по уровню лизосомальных катионных белков при постановке лизосомально-катионного теста (ЛКТ) [12, 18].

Оценку уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) производили по В.В. Меньшикову [11], каталазы – по методике М.А. Королук и соавт. [9], супероксиддисмутазы (СОД) – по Н.Р. Mirsa, Y. Fredovich [19], церулоплазмина – по методике, описанной В.С. Камышниковым [7], малонового диальдегида (МДА) – по В.Г. Гаврилову и соавт. [5], лактоферрина – методом твердофазного ИФА.

Обработка результатов исследования проводилась методами непараметрической статистики [6, 10, 13]. При оценке отличий между количественными данными внутри групп использовался критерий Вилкоксона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка состояния нейтрофильного звена иммунитета и окислительно-восстановительной системы морских свинок с экспериментальным бактериальным кератоконъюнктивитом выявила иммунопатогенетическую основу его стойкого нарушения в условиях воздействия аномального магнитного поля в виде функционального дефицита клеток фагоцитарного ряда с угнетением резервного бактерицидного потенциала нейтрофилов. Кроме того, инфекционный процесс вызвал развитие оксидативно-антиоксидантного дисбаланса. Это сопровождалось ухудшением клинического течения заболевания и увеличения сроков выделения микроорганизмов из очага поражения.

Данное состояние требует применения препаратов, способных влиять как на фагоцитарное звено иммунитета, так на окислительно-восстановительную систему. Среди них используется такой иммуномодулятор, как ликопид (N-ацетил-глюкозаминил-N-ацетил-мурамил-дипептид), который является синтетическим аналогом основного фрагмента клеточной стенки бактерий и оказывает воздействие на моноцитарно-макрофагальное звено иммунной системы [14].

Применение ликопида в условиях нахождения инфицированных животных при фоновых значениях напряженности ГМП на широте г. Курска оказало влияние на исследованные показатели гомеостаза организма животных. В отношении фагоцитарного звена иммунитета это проявлялось в увеличении значений фагоцитарного показателя и числа, индекса активности фагоцитов и, в меньшей степени, завершенности фагоцитоза (рис. 1). Что касается систем бактерицидности фагоцитов, то увеличение показателей спонтанного НСТ-теста и снижение стимулированного НСТ-теста привело к достоверному уменьшению функционального резерва нейтрофилов. Это сопровождалось нормализацией уровня лизосомальных катионных

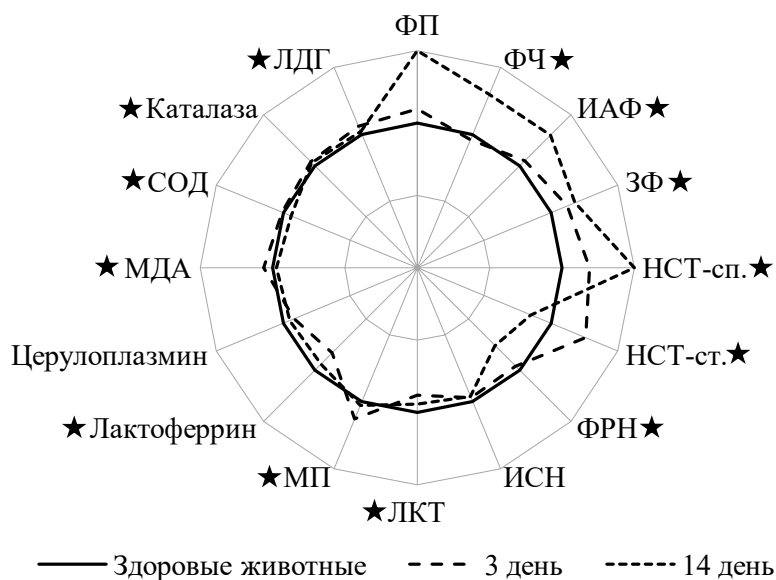


Рис. 1. Показатели фагоцитоза, лактоферрина и оксидантно-антиоксидантной системы у животных с кератоконъюнктивитом, получавших ликопид при фоновых значениях ГМП.

Примечание: здесь и далее звёздочкой показаны достоверные отличия показателей по отношению к показателям 3 суток.

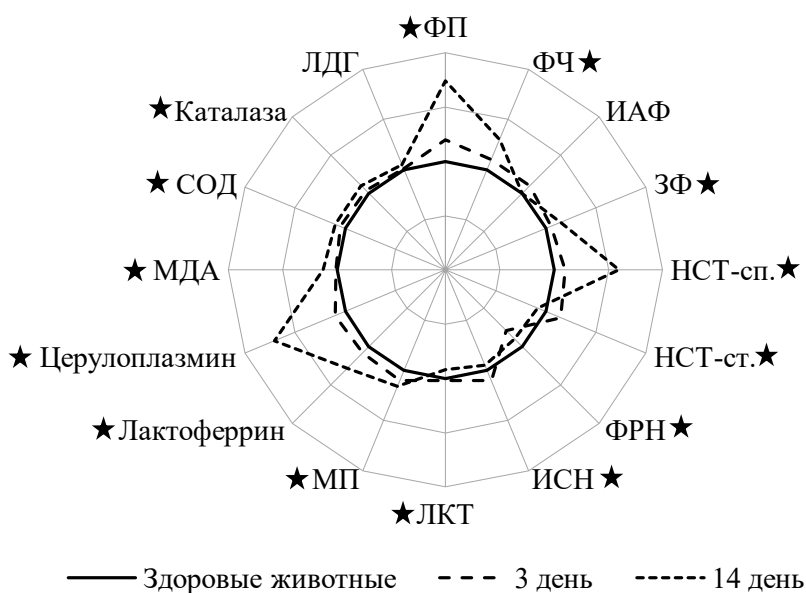


Рис. 2. Показатели фагоцитоза, лактоферрина и оксидантно-антиоксидантной системы у животных с кератоконъюнктивитом, находившихся в аномальном магнитном поле и получавших ликопид.

белков и миелопероксидазы вследствие увеличения значений первого и снижения второго показателей.

Коррекции подверглись и некоторые иные разбалансированные показатели, характеризующие состояние систем поддержания гомеостаза организма. Так, достоверно увеличилось содержание лактоферрина, что уменьшило степень его отличия от показателей контроля. В отношении церулоплазмينا можно говорить о тенденции к повышению его концентрации, что тем не менее приблизило его значения к показателям контрольной группы. Концентрации

малонового диальдегида, каталазы и лактатдегидрогеназы нормализовались, а супероксиддисмутаза стала ниже уровня здоровых морских свинок.

При сравнении значений показателей животных, получавших и не получавших ликопид, установлено, что более высокие значения фагоцитарного показателя, завершенности фагоцитоза, спонтанного НСТ-теста, лактоферрина и церулоплазмينا были зафиксированы в группе, которой вводили препарат. Наряду с этим параметры фагоцитарного числа, индекса активности

фагоцитов, стимулированного НСТ-теста, функционального резерва нейтрофилов характеризовались более низкими значениями. Таким образом, применение ликопида привело к выраженной коррекции 5 и нормализации 2 показателей.

Использование ликопида для коррекции выявленных нарушений в результате формирования инфекционного процесса переднего отрезка глаза морских свинок в аномальном магнитном поле привело к изменению исследованных показателей функционально-метаболической активности клеток фагоцитарного ряда. Это выражалось в еще большем увеличении фагоцитарного показателя и, менее выраженным, – фагоцитарного числа (рис. 2). При этом индекс активности фагоцитов нормализовался, а значения завершенности фагоцитоза достоверно увеличились. Кислородзависимые механизмы бактерицидности реагировали на действие препарата значительным увеличением показателей спонтанного НСТ-теста и снижением его стимулированного варианта, в результате чего значения последнего нормализовались. Указанные изменения привели к тому, что функциональный резерв нейтрофилов увеличился, хотя и не достиг значений здоровых животных, а индекс стимуляции нейтрофилов снижался. Аналогичные изменения отмечены и со стороны уровня лизомальных катионных белков. В то же время концентрация миелопероксидазы нейтрофилов еще более увеличилась.

Использование ликопида привело к увеличению содержания лактоферрина и еще более значимому – церулоплазмину. Гораздо менее выраженными по отношению к показателям, определенным до начала лечения, были изменения малонового диальдегида и антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы и каталазы, а также лактатдегидрогеназы. В результате этого достоверные отличия от контроля отмечены только в отношении малонового диальдегида, супероксиддисмутазы и каталазы.

Сравнение показателей, определенных у экспериментальных животных к концу опыта на фоне отсутствия терапии и применения ликопида, показало, что значения таких параметров, как фагоцитарное число, стимулированный НСТ-тест, лизосомальные катионные белки, миелопероксидаза, лактоферрин, супероксиддисмутаза и лактатдегидрогеназа, были ниже в группе животных, которые получали ликопид. И наоборот, значения фагоцитарного показателя, индекса активности фагоцитов, завершенности фагоцитоза, спонтанного НСТ-теста, индекса

стимуляции нейтрофилов и церулоплазмину достоверно превышали показатели морских свинок с бактериальным кератоконъюнктивитом, которые при нахождении в аномальном магнитном поле никакого лечения не получали. В результате этого наблюдалась коррекция 4 и нормализация 3 показателей.

Коррекция показателей иммунного и оксидантно-антиоксидантного статуса организма животных способствовала уменьшению выраженности симптоматики у морских свинок и снижению обсемененности слизистой оболочки глаз как в условиях фоновых значений ГМП, так и при воздействии магнитного поля аномальных характеристик.

Таким образом, применение у животных со стафилококковым кератоконъюнктивитом ликопида позволило добиться коррекции разбалансированных в процессе развития патологии показателей фагоцитарного звена иммунитета и ферментных систем организма, обеспечивающих поддержание его гомеостаза. Этот процесс отмечался как в условиях фоновых значений ГМП, так и при моделировании воздействия аномального ГМП региона КМА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азнабаев Р.А., Нафикова В.Г., Мальханов В.Б., Акманова А.А., Билалов Ф.С. Роль экстраокулярной патологии в течении бактериального конъюнктивита у детей // Мед. вестн. Башкортостана. – 2011. – Т. 6, № 5. – С. 16-19.
2. 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.
3. Бельский В.В., Попов М.П., Калуцкий П.В., Киселева В.В. Биофизические и медико-биологические аспекты магнитобиологии. – Курск, 1997. – 146 с.
4. Беседин А.В., Калуцкий П.В. Реакция факторов врожденного иммунитета крыс на воздействие электромагнитного поля видеодисплейного терминала // Вестн. Урал. мед. акад. науки. – 2006. – № 3-1. – С. 20-22.
5. 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.
6. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. – Л.: Медицина, 1973. – 2-е издание. – 141 с.
7. Камышиников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. Справочник. В 2 т. – Минск: Интерпрессервис, 2003. – Т. 2. – 463 с.
8. 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.
9. *Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е.* Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16-18.
 10. *Лакин Г.Ф.* Биометрия. – М. : Высш. школа, 1980. – 293 с.
 11. *Меньшиков В.В.* Лабораторные методы исследования в клинике. – М. : Медицина. – 1987. – 240 с.
 12. *Пигаревский В.Е.* Лизосомально-катионный тест: Метод. рекомендации // НИИЭМ АМН СССР. – М., 1979. – 57 с.
 13. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
 14. *Свалова Н.А.* Иммуномодулятор ликопид в комбинированной терапии воспалительных заболеваний глаз // Фундам. исследования. – 2006. – № 1. – С. 37-37.
 15. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия. Метод. рек. / сост. М.Е. Виксман, А.Н. Маянский. – Казань, 1979. – 14 с.
 16. *Теплова С.Н.* Оценка факторов неспецифической защиты организма от инфекций в клинической практике. Метод. рек. – Челябинск, 1978. – 57 с.
 17. *Шафран М.Г., Пигаревский В.Е., Блинова Э.И.* К цитохимическому определению пероксидазной активности в клетках крови и костного мозга // Цитология. – 1979. – Т. 21, № 10. – С. 1206-1208.
 18. *Шубич М.Г.* Выявление катионных белков в цитоплазме лейкоцитов с помощью бромфенолового синего // Цитология. – 1974. – № 10. – С. 1321-1322.
 19. *Misra H.P., Fridovich I.* The role of super oxide anion in the antioxidation of epinephrine and simple assay for superoxide dismutase // JAMA. – 1972. – Vol. 247, N 10. – P. 3170-3175.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ СПЕКТРОВ ВТОРОГО ПОРЯДКА ДЛЯ ОЦЕНКИ СОДЕРЖАНИЯ МЕБЕНДАЗОЛА В ТАБЛЕТКАХ

© Шорманов В.К., Щербakov Д.П.

Кафедра фармацевтической, токсикологической и аналитической химии
Курского государственного медицинского университета, Курск
E-mail: R-WLADIMIR@yandex.ru

Объектом исследования явился мебендазол (метил 5-бензоил-2-бензимидазол-карбамат) и таблетки мебендазола с содержанием 0,1 г действующего начала. Проведено исследование характера поглощения электромагнитного излучения рассматриваемым аналитом в среде диметилсульфоксида в диапазоне длин волн 245–380 нм. Определены производные второго порядка удельного коэффициента поглощения в области максимума при 320 нм. Выявлено наличие линейной зависимости производных второго порядка удельного коэффициента поглощения электронного спектра мебендазола в среде диметилсульфоксида от содержания аналита в фотометрируемом растворе (диапазон концентраций 1–20 мкг/мл). По результатам полученных данных построен градуировочный график, рассчитано его уравнение. Коэффициент корреляции превышает 0,99. Разработана относительно простая и легко выполнимая методика оценки количественного содержания мебендазола в таблетках, удовлетворяющая критериям линейности, селективности и необходимой чувствительности.

Ключевые слова: мебендазол, производная спектрофотометрия, таблетки, количественное определение.

USE OF SECOND-ORDER SPECTRA DERIVATIVES FOR ESTIMATION OF MEBENDAZOLE CONTENT IN TABLETS

Shormanov V.K., Shcherbakov D.P.

Department of Pharmaceutical, Toxicological and Analytical Chemistry of Kursk State Medical University, Kursk

Mebendazole (methyl 5-benzoyl-2-benzimidazole-carbamate) and Mebendazole tablets containing 0.1 g of effective agent were the subjects of the study. The character of absorbing electromagnetic radiation by the analyte under examination in a medium of dimethylsulfoxide in a wavelength range of 245–380 nm was investigated. The second-order derivatives of the peak absorption coefficient with 320 nm were determined. The presence of a linear dependence of the second-order derivatives of the specific absorption coefficient of Mebendazole electronic spectrum in dimethylsulfoxide medium on the analyte content in the photometrized solution (concentration range 1–20 µg / ml) was revealed. Based on the results of the data obtained, a calibration graph is constructed, its equation is calculated. The correlation coefficient exceeds 0.99. A relatively simple and easily feasible method for estimating the quantitative content of Mebendazole in tablets has been developed, which meets the criteria of linearity, selectivity, and necessary sensitivity.

Keywords: Mebendazole, derivative spectrophotometry, tablets, quantitative determination.

Мебендазол (метил 5-бензоил-2-бензимидазол-карбамат) (синонимы и торговые названия: метил (5-бензоил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамат, метиловый эфир (5-бензоил-1Н-бензимидазол-2-ил)-карбаминовой кислоты, R 17635, вермокс, тельмин, мебенвет, пантальмин, бантенол) используется в медицине как лекарственное средство глистогонного действия. Данное лекарственное средство, как известно, действует посредством необратимого ингибирования поглощения глюкозы у паразита, что приводит к истощению запаса гликогена, препятствует синтезу клеточного тубулина, а также тормозит синтез нуклеозидтрифосфата. Только 5–10% препарата всасывается из желудочно-кишечного тракта человека. Мебендазол в составе антигельминтных препаратов находит также применение в ветеринарной практике [3, 7, 12].

По физическим свойствам мебендазол представляет собой беловато-желтый аморфный по-

рошок, практически нерастворимый в воде (71,3 мг/л при 25°C), спиртах и слабых кислотах, труднорастворимый в этилацетате, других эфирах и трихлорметане, легко растворимый в метановой кислоте, диметилформамиде и диметилсульфоксиде [9, 12].

Точка плавления препарата – 288,5°C, pK_a – 6,6. Его брутто-формула $C_{16}H_{13}N_3O_3$, молекулярная масса – 295,293 г/моль [10, 11].

Рассматриваемое вещество достаточно токсично для различных видов теплокровных, в том числе и для человека. LD_{50} при пероральном введении лабораторным мышам составляет 620 мг/кг, овцам – более 80 мг/кг, крысам – 714 мг/кг [12].

Предложенные официальной литературой методы количественного определения мебендазола, как правило, используют сложную, длительную пробоподготовку, а также дорогостоящую аппаратуру и реактивы.

Относительно простым и доступным аналитическим методом определения азотсодержащих биологически активных соединений, в частности мебендазола, в лекарственных формах является электронная спектрофотометрия [5, 6, 13, 14].

Цель исследования – разработка сравнительно простой, легко выполнимой и селективной методики оценки содержания мебендазола в таблетках.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектами исследования явились мебендазол (метил 5-бензоил-2-бензимидазол-карбамат) [ФС 001436-170616] и таблетки мебендазола 0,1 г, соответствующие требованиям нормативной документации [НД 42-6939-05].

В качестве аналитического метода предложена производная спектрофотометрия. Данный метод основан на вычислении производных спектров различного порядка [7, 8].

С нашей точки зрения, для количественного определения аналитов наиболее целесообразно использование производных второго порядка [1, 2].

При расчете производных повышается уровень дифференциации полос поглощения, обеспечивается разделение взаимоперекрывающихся полос, уточняется истинное положение точек экстремумов. Все это повышает селективность определения аналита в сложных смесях веществ, к которым можно отнести лекарственные формы, в частности таблетки.

В нашем случае расчет производных спектров второго порядка применен нами для определения мебендазола в таблетках с содержанием действующего вещества 0,1 г.

Предварительно изучались особенности поглощения мебендазолом электромагнитного излучения ультрафиолетового и видимого диапазонов в различных растворяющих средах.

Оптическая плотность растворов мебендазола в оптимальной растворяющей среде измерялась на приборе СФ-56 в кварцевых кюветах с толщиной рабочего слоя 10 мм с шагом 5 нм. Производные второго порядка оптических плотностей рассчитывали методом численного дифференцирования. Для сглаживания шума последовательно уменьшали шаг дифференцирования [4].

Переходя в расчетах к удельному коэффициенту светопоглощения (E), значения второй производной, взятые по модулю, умножали на 1000.

При построении градуировочного графика для количественной оценки аналита были определены производные второго порядка оптической плотности для наиболее длинноволнового максимума, что должно было обеспечить селективность и необходимую воспроизводимость метода.

Для построения градуировочного графика готовили ряд разведений мебендазола в диметилсульфоксиде с последовательно возрастающей концентрацией: 1, 2, 5, 10, 15, 20 мг/мл. Оптическая плотность стандартных растворов была измерена на фоне диметилсульфоксида в кюветах с толщиной рабочего слоя 10 мм на приборе СФ-56 с шагом 5 нм. Производные второго порядка от удельного коэффициента поглощения (E) для каждого разведения рассчитывали методом численного дифференцирования. По результатам проведенных измерений и расчетов строили график зависимости второй производной (E'') от концентрации мебендазола в том или ином фотометрируемом разведении в области аналитического максимума и, используя метод наименьших квадратов, получали уравнение градуировочного графика.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате предварительных исследований выяснено, что наиболее оптимальным растворителем для спектрофотометрии мебендазола в УФ и видимом спектре можно считать диметилсульфоксид.

Спектральные кривые, построенные по значениям удельного коэффициента поглощения и его производной второго порядка, отражающие характер поглощения электромагнитного излучения мебендазолом в среде диметилсульфоксида в диапазоне длин волн 245-380 нм, имеют две точки экстремумов (максимумов) при 265 нм и 320 нм.

Кривые исходного электронного спектра поглощения аналита в диметилсульфоксиде и производной второго порядка электронного спектра в этом же растворителе представлены на рис. 1 и рис. 2.

Градуировочный график для определения мебендазола методом производной УФ спектрофотометрии имеет вид:

$$E'' = 4,82853 \cdot C + 0,03335,$$

где E'' – производная второго порядка удельного коэффициента поглощения, C – концентрация аналита в исследуемом растворе, мкг/мл.

Форма градуировочного графика представлена на рис. 3.

Как видно из представленного рисунка, график отражает линейную зависимость второй производной удельного коэффициента поглощения от содержания аналита в единице объема (мкг/мл) диметилсульфоксидного раствора. По результатам полученных данных была разработана методика определения количества мебендазола в таблетках и таблеточной массе.

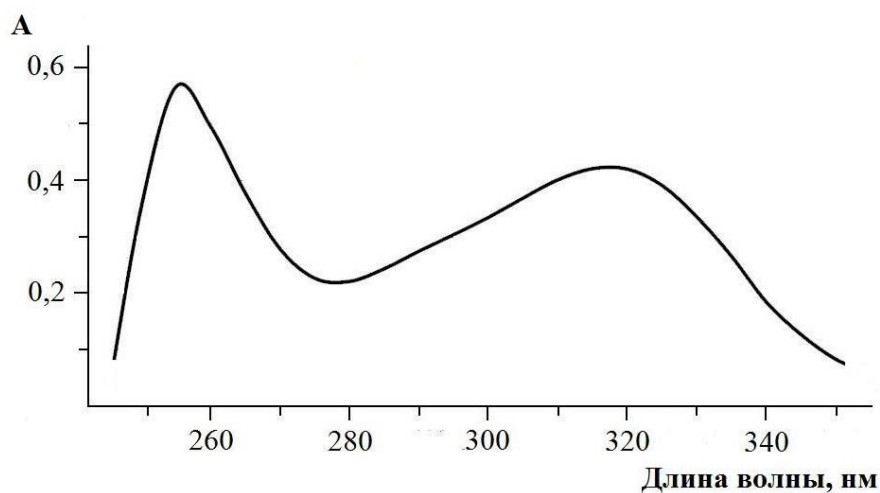


Рис. 1. Спектр поглощения 0,01% раствора мебендазола в диметилсульфоксиде.

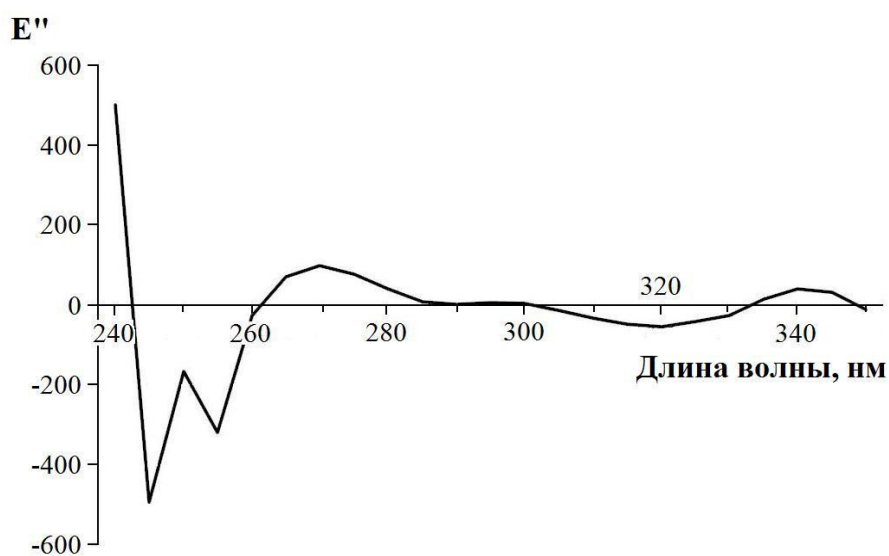


Рис. 2. Кривая производной второго порядка спектра поглощения 0,01% раствора мебендазола в диметилсульфоксиде.

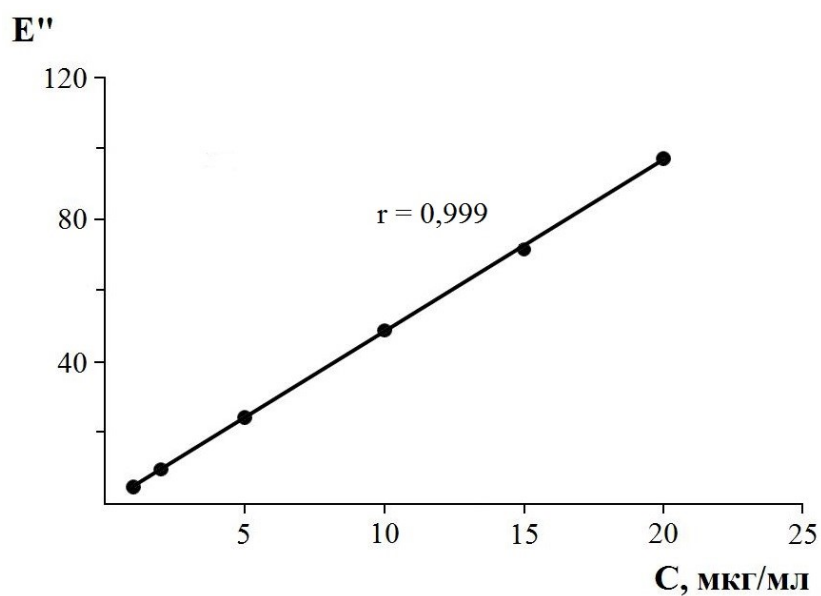


Рис. 3. Градуировочный график зависимости второй производной удельного коэффициента поглощения от концентрации мебендазола в фотометрируемом растворе.

Таблица 1

Результаты количественного определения мебендазола в таблеточной массе методом производной спектрофотометрии (n=6; P=0,95)

Содержание мебендазола в таблеточной массе, необходимой для формирования 1 таблетки, г	Взято таблеточной массы на анализ, г	Найдено		Метрологические характеристики
		г в пересчете на среднюю массу таблетки	% от номинального содержания	
0,1	0,28986	0,09875	98,75	$\bar{x} = 99,94$ $S = 1,8093$ $S_r, \% = 1,8104$ $S_{\bar{x}} = 0,7386$ $\Delta\bar{x} = 1,8983$ $\varepsilon = 1,90$
	0,30814	0,10134	101,34	
	0,29458	0,10015	100,15	
	0,31021	0,09709	97,09	
	0,29154	0,10021	100,21	
	0,28876	0,10212	102,12	

Таблица 2

Результаты количественного определения мебендазола в таблетках 0,1 г методом производной спектрофотометрии (n=6; P=0,95)

Номинальное содержание мебендазола в 1 таблетке, г	Взято лекарственной формы на анализ, г	Найдено		Метрологические характеристики
		г в пересчете на среднюю массу таблетки	% от номинального содержания	
0,1	0,29356	0,09892	98,92	$\bar{x} = 100,18$ $S = 1,8879$ $S_r, \% = 1,8845$ $S_{\bar{x}} = 0,7707$ $\Delta\bar{x} = 1,9808$ $\varepsilon = 1,98$
	0,29097	0,09747	97,47	
	0,30074	0,10031	100,31	
	0,30012	0,10258	102,58	
	0,29913	0,10192	101,92	
	0,29872	0,09989	99,89	
Допустимое содержание мебендазола в таблетках 0,1 г согласно ГФ XI (ФС «Таблетки») составляет 0,925-1,750 г (отклонение не более 7,5%)				

Методика определения в таблетках 0,1 г и таблеточной массе. Точную навеску таблеточной массы или истертых таблеток, содержащую около 0,1 г вещества, помещали в мерную колбу на 10 мл, встряхивали с 5-7 мл диметилсульфоксида в течение 2-3 минут и доводили объем раствора в колбе растворителем до метки (раствор А). Приготовленный раствор фильтровали через предварительно промытый диметилсульфоксидом фильтр, первые 2-3 мл отбрасывали. В мерную колбу на 50 мл переносили 2,5 мл полученного фильтрата и доводили объем раствора до метки диметилсульфоксидом (раствор Б). 1,0 мл раствора Б переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили до метки этим же растворителем (раствор В). Оптическую плотность приготовленного раствора В измеряли на приборе СФ-56 и по описанной выше методике рассчитывали производные второго порядка полученных электромагнитных спектров. Количественное содержание мебендазола рассчитывали по уравнению

градуировочного графика, указанного выше, с учетом навески.

Результаты шести параллельных определений мебендазола в таблетках 0,1 г и таблеточной массе представлены в таблицах 1 и 2.

Как свидетельствуют данные, полученные в ходе исследования, предложенная нами методика отвечает критериям линейности, правильности и прецизионности. Предел обнаружения (ПО) мебендазола на основе расчета вторых производных в пересчете на 1 мл фотометрируемого раствора составляет 0,5 мкг, а предел количественного определения (ПКО) – 1 мкг/мл, Относительная ошибка среднего результата (n=6; P=0,95) при определении мебендазола в таблеточной массе составила 1,90%, а при определении в таблетках – 1,98%.

Время определения одного исследования не превышает 10-12 минут.

Представленная нами методика дает возможность количественно определить содержание аналита в представленной лекарственной форме, яв-

ляясь достаточно селективной по отношению к вспомогательным веществам, и обеспечить оптимальную скорость выполнения, не пренебрегая необходимой точностью для подобных исследований.

Предлагаемая методика относительно проста, селективна по отношению к вспомогательным веществам таблеточной массы, приемлема по основным валидационным характеристикам.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Изучены особенности электронных спектров второго порядка мебендазола в среде диметилсульфоксида.

2. Разработана методика количественной оценки содержания мебендазола в таблетках 0,1 г на основе производной спектрофотометрии с использованием в качестве растворяющей среды диметилсульфоксида.

3. Представленная методика проста, легко выполнима и удовлетворяет критериям линейности, селективности и необходимой чувствительности. Относительная ошибка среднего результата ($n=6$; $P=0,95$) при определении в таблетках 0,1 г составляет 1,98%.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вергейчик Т.Х., Шабалин С.В.* Определение карбамазепина в трупном материале с использованием производной спектрофотометрии // Судебно-медицинская экспертиза. – 1993. – Т. 36, № 1. – С. 32-34.
2. *Карташов В.А., Чернова Л.В.* Применение метода производной УФ-спектрофотометрии для анализа кветиапина, выделенного из мочи // Новые технологии. – 2012. – № 2. – С. 236-240.
3. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. 16-е изд. – М.: Новая волна, 2012. – 1216 с.
4. *Шорманов В.К., Андреева Ю.В., Герасимов Д.А.* Применение производной спектрофотометрии для определения флутамида в таблетках // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. – 2014. – № 24 (Вып. 28). – С. 231-234.
5. *Шорманов В.К., Столяров М.Л.* Спектрофотометрическое определение циклофосфана и ифосфамида на основе получения их нитропроизводных // Научные ведомости Белгородского университета. Медицина. Фармация. – 2014. – № 11 (Вып. 26). – С. 256-259.
6. *Шорманов В.К., Счастливая О.А., Андреева Ю.В.* Фотометрическое определение производных амида сульфаниловой кислоты в лекарственных формах и плазме крови // Журнал аналитической химии. – 2014. – Т. 69, № 10. – С. 1059-1064. – doi: 10.7868/S0044450214100132.
7. *Attia K.A.-S.M., Nassar M.W.I., El-Dosoky M., Madkour A.W.* Spectrophotometric Methods for Determination of Mebendazole in Presence of its Alkaline Induced Degradation Product in Pure Form and Pharmaceutical Preparation // Jpppr. Human. – 2015. – Vol. 4, N 3. – P. 1-19.
8. *Bhusari K.P., Khedkar P.B., Dhole S., Banode V.S.* Derivative and Q-analysis Spectrophotometric Methods for Estimation of Hydrochlorothiazide and Olmesartan Medoxomil in Tablets // Indian. J. Pharm. Sci. – 2009. – Vol. 71, N 5. – P. 505-508. – doi: 10.4103/0250-474X.58176.
9. British Pharmacopoeia. 2009. – London: The Stationery Office, 2009. – 10952 p.
10. European Pharmacopoeia. 8th ed. – Strasbourg: Directorate for the Quality of Medicines and Health Care of the Council of Europe (EDQM), 2012. – 3655 p.
11. Mebendazole [Электронный ресурс] // DrugBank. – Режим доступа: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00643>, свободный (05.06.2017).
12. Mebendazole [Электронный ресурс] // PubChem: Open chemistry Database. – Режим доступа: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/mebendazole#section=Top>, свободный (05.06.2017).
13. *Swamy N., Basavaiah K.* Selective and sensitive assay of mebendazole in pharmaceuticals using bromocresol green by spectrophotometry // Thai J. Pharm. Sci. – 2013. – Vol. 37, N 4. – P. 171-185.
14. *Zaazaa H.E., Abbas S.S., El-Sherif Z.A., El-Zeany B., El-Haddad D.A.* Stability indicating spectrophotometric methods for determination of tiemonium methylsulphate in the presence of its degradation products // J. Appl. Pharm. Sci. – 2014. – Vol. 4, N 1. – P. 33-45. – doi: 10.7324/JAPS.2014.40106.

АНАТОМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТРАВЫ ГРАВИЛАТА ГОРОДСКОГО (*GEUM URBANUM* L.)

© Дроздова И.Л., Трембаля Я.С., Минакова Е.И.

Кафедра фармакогнозии и ботаники Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: irina-drozdova@yandex.ru

Род Гравилат (*Geum* L.) семейства розоцветные (*Rosaceae*) насчитывает около 60 видов, распространенных почти по всему земному шару. В России произрастает 9 видов, из которых наиболее распространен гравилат городской (*Geum urbanum* L.). Данный вид широко используется в традиционной медицине для лечения заболеваний кожи, дыхательной, пищеварительной, мочевыводящей систем, при сахарном диабете. Экстракты различных частей растения обладают выраженным антикоагулянтным, противовирусным, противомикробным действием. Тем не менее отсутствует утвержденная фармакопейная статья на лекарственное растительное сырье. Возможность использования нового вида сырья в научной медицине делает необходимым изучение анатомического строения вегетативных и генеративных органов надземной части гравилата городского (стебель, лист, чашелистик, венчик) и выявление его характерных диагностических признаков. В результате проведенных исследований установлены анатомические признаки сырья, которые позволяют идентифицировать траву гравилата городского, и могут быть использованы при разработке нормативной документации по разделу «Микроскопия».

Ключевые слова: гравилат городской, *Geum urbanum* L., стебель, лист, чашелистик, венчик, анатомические признаки, идентификация растительного сырья, микроскопия.

ANATOMICAL STUDY OF THE HERB *GEUM URBANUM* L.*Drozdova I.L., Trembalya Ya.S., Minakova E.I.*

Department of Pharmacognosy and Botany of Kursk State Medical University, Kursk

The genus *Geum* of *Rosaceae* family includes about 60 world-wide species. In Russia there are 9 species, among which the most common is *Geum urbanum* L. This species is widely used in traditional medicine for managing the diseases of the skin, respiratory, digestive, and urinary systems and diabetes. Extracts of various parts of the plant have a pronounced anticoagulant, antiviral, and antimicrobial actions. Nevertheless, there is no approved pharmacopeial article on the medicinal raw materials. The ability to use a new type of raw material in scientific medicine makes it necessary to investigate the anatomic structure of vegetative and generative organs of the aboveground part of *Geum urbanum* (stem, leaf, calyx, and corolla) and to detect its characteristic diagnostic signs. The results of the fulfilled investigation found anatomical signs of raw materials that allow identifying the herb of *Geum urbanum* L. It can be used in developing normative documents under the heading «Microscopy».

Keywords: *Geum urbanum* L., stem, leaf, calyx, corolla, anatomic features, raw material identification, microscopy.

Современная мировая фармацевтическая промышленность для создания новых фитопрепаратов активно обращается к опыту традиционной медицины. Перспективными растениями флоры России, которые на протяжении многих веков используются народной медициной для профилактики и лечения различных заболеваний, являются виды рода Гравилат (*Geum* L.), принадлежащие к семейству розоцветных (*Rosaceae*). Данный род включает около 60 широко распространенных практически по всему земному шару представителей. Флора России насчитывает 9 видов, в центральных областях России встречается 3 вида [9], из которых обычным представителем является гравилат городской (*Geum urbanum* L.). Это травянистый многолетник, имеющий достаточную базу для заготовки сырья. Данный вид встречается во всех районах европейской части России, Дальнего Востока, Кавказа. Растет в садах, на лесных опушках и в кустарниках [5, 12].

Гравилат городской ранее входил в Фармакопею России (I–III издания), в настоящее время

включен в Фармакопею Франции (X издание) [10]. В России нет фитопрепаратов, полученных из гравилата городского, отсутствует утвержденная фармакопейная статья на лекарственное растительное сырье, однако растение широко используется в традиционной медицине. Данные литературы показывают, что корневища с корнями оказывают противовоспалительное и вяжущее действие, трава используется при диарее. Растение обладает гемостатическим действием, его применяют для лечения заболеваний кожи, органов дыхания и пищеварения, мочевыводящей системы, сахарном диабете, гиповитаминозах; наружно отвар подземной части используют для полоскания полости рта при лечении ангины, стоматитов и гингивитов. Данный вид способствует улучшению общего состояния организма при истощении [5, 12]. Экспериментально установлено наличие у водного экстракта травы антикоагулянтных свойств, доказана его способность повышать возбудимость миометрии. Настой листьев

и цветков обладает антивирусной, а отвар корневищ – противомикробной активностью [12].

Данные литературы свидетельствуют о том, что надземная часть (трава) и подземная часть (корневища с корнями) содержат различные биологически активные вещества (БАВ): фенолкарбоновые кислоты, кумарины, флавоноиды, катехины, антоцианы, фенилпропаноиды, дубильные вещества, эфирное масло, полисахариды, витамины, аминокислоты, макро- и микроэлементы [5, 12]. Фенольные соединения травы представлены флавоноидами, фенолкарбоновыми кислотами, кумаринами, гликозидами простых фенолов и дубильными веществами [6].

Богатый химический состав, достаточная сырьевая база, а также исторические сведения использования в традиционной медицине и результаты экспериментальных фармакологических исследований подтверждают перспективность внедрения данного растения в официальную медицину. Возможность применения гравилата городского в научной медицине обосновывает необходимость установления анатомических признаков, которые будут использоваться при диагностике лекарственного сырья.

Цель работы: изучить анатомические особенности строения травы гравилата городского флоры России (на примере Центрального Черноземья) и выявить микродиагностические признаки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования являлась надземная часть гравилата городского. Образцы собирали в окрестностях г. Курска в фазу массового цветения.

Для эксперимента использовали свежее, высушенное и фиксированное (спирт этиловый 96% вода очищенная-глицерин (1:1:1)) сырье [2, 7, 8, 15, 16]. Микропрепараты для установления диагностических признаков готовили, используя общие фармакопейные статьи Государственной фармакопеи Российской Федерации XIII издания: ОФС.1.5.1.0002.15 «Травы», ОФС.1.5.1.0003.15 «Листья», ОФС.1.5.1.0004.15 «Цветки» и ОФС.1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» [3]. Микропрепараты изучали с помощью светового микроскопа «Биолам». Микрофотографии выполняли с помощью цифровой фотокамеры и редактировали, используя программу «Adobe Photoshop 7.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований были описаны микродиагностические признаки надземных вегетативных и репродуктивных органов гравилата городского.

Строение листа. Клетки верхнего эпидермиса листа имеют прямые или слегка извилистые стенки; нижнего эпидермиса – более извилисто-стенные (рис. 1А, 1Б) с четковидными утолщениями оболочек. Устьица (преимущественно на нижнем эпидермисе) эллиптические, погруженные, аномоцитного типа. Замыкающие клетки имеют почковидную форму, их окружают от 4 до 6 околоустьичных клеток (рис. 1Б). На обеих сторонах эпидермиса, особенно по краю листовой пластинки и вдоль жилок, встречаются волоски различных типов: простые и головчатые. Простые волоски (особенно по краю листовой пластинки и на нижнем эпидермисе) многочисленные – короткие толстостенные остроконусовидные 1-клеточные. Погруженная часть основания простых волосков несколько сужена (рис. 1В). Базальные клетки волосков окружены розеткой эпидермальных клеток (рис. 1Д). Кроме того, встречаются простые 1-клеточные крупные остроконусовидные толстостенные волоски (рис. 1Г) и 1-клеточные толстостенные пузыревидные волоски (рис. 1Е). На обеих сторонах эпидермиса встречаются головчатые волоски с 1-клеточной головкой и 2-3-клеточной 1-рядной ножкой (рис. 1Ж). Мезофилл листовой пластинки (часто вблизи жилок) содержит включения кальция оксалата в виде друз (рис. 1З).

Строение черешка. Черешок в поперечном сечении округло-треугольной формы с ярко выраженным желобком и латеральными выростами, закругленными на концах (рис. 2А). Покровная ткань – эпидермис, имеет густое опушение (рис. 2А). Устьица аномоцитного типа, встречаются довольно редко. Здесь наблюдаются все типы волосков, описанных выше (простые 1-клеточные остроконусовидные толстостенные короткие и длинные; простые пузыревидные; головчатые) (рис. 2Б, 2В, 2Г, 2Д). Колленхима угловая, расположена под эпидермисом в 2-4 слоя (рис. 2А, 2В). В центре черешка имеется один крупный, а в латеральных выростах – по 1-2 менее крупных закрытых коллатеральных пучка (рис. 2А). Кристаллические включения в виде друз кальция оксалата (рис. 2Е).

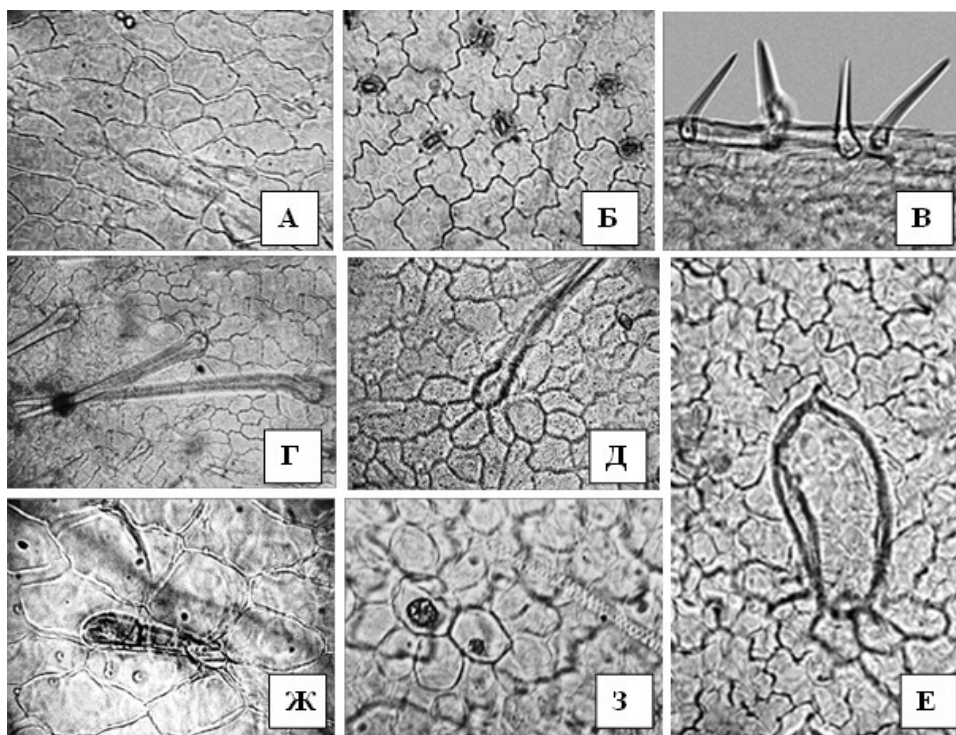


Рис. 1. Фрагменты эпидермиса листа (Ув. 10×20 , 10×40): А, Б – клетки верхнего (А) и нижнего (Б) эпидермиса с четко-видными утолщениями, устьица аномоцитного типа; В, Г – простые толстостенные остроконусовидные короткие (В) и длинные (Г) волоски; Д – розетка эпидермальных клеток вокруг основания волоска; Е – простой пузыревидный волосок; Ж – головчатый волосок; З – друзы оксалата кальция.

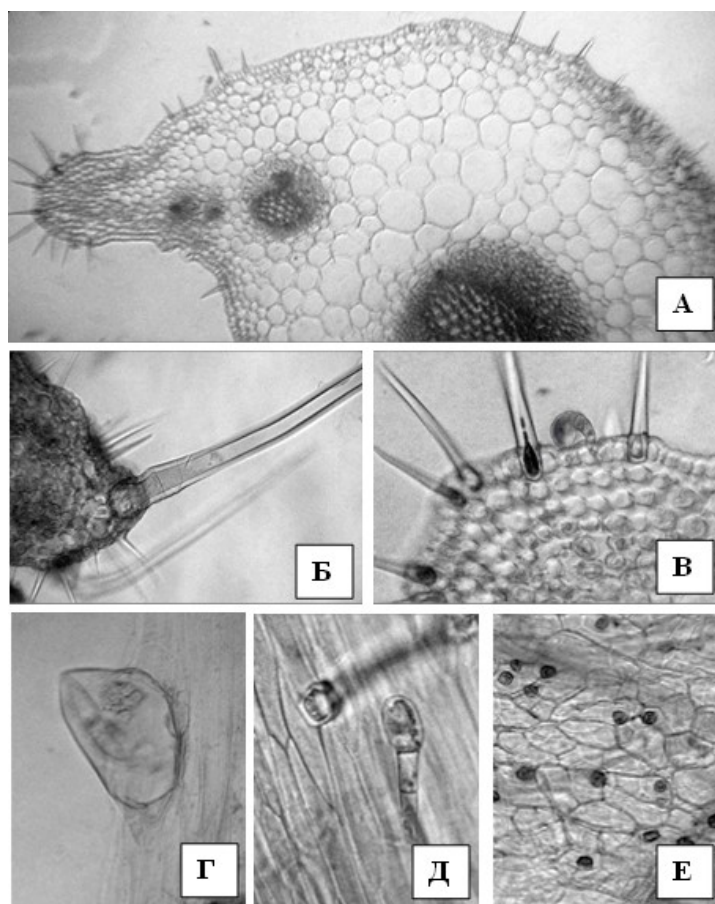


Рис. 2. Фрагменты черешка (Ув. 7×8 , 10×8 , 10×20 , 10×40): А – фрагмент поперечного среза черешка; Б – простые тол-стостенные остроконусовидные короткие и длинный волоски; В – колленхима, простые волоски и головчатый волосок с многоклеточной ножкой и 1-клеточной головкой; Г – простой пузыревидный волосок; Д – головчатый волосок; Е – друзы оксалата кальция.

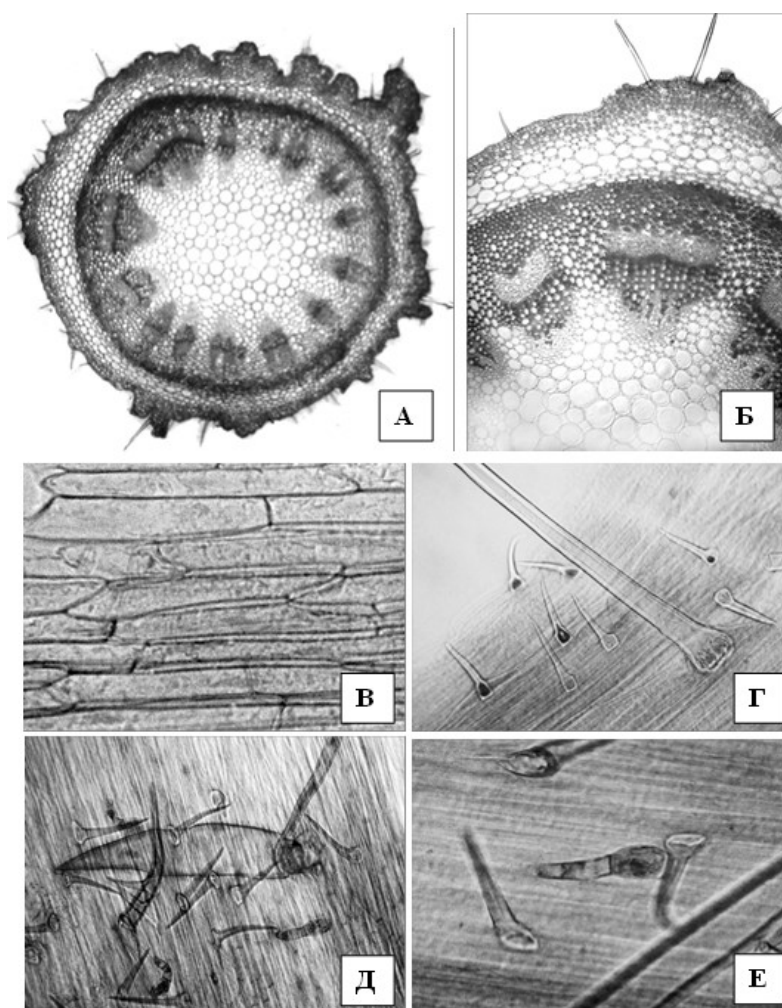


Рис. 3. Фрагменты стебля (Ув. 7×8, 10×8, 10×20, 10×40): А, Б – фрагменты поперечного среза стебля; В – клетки эпидермиса; Г – простые толстостенные остроконусовидные короткие и длинные волоски; Д – простой пузыревидный волосок; Е – головчатый волосок.

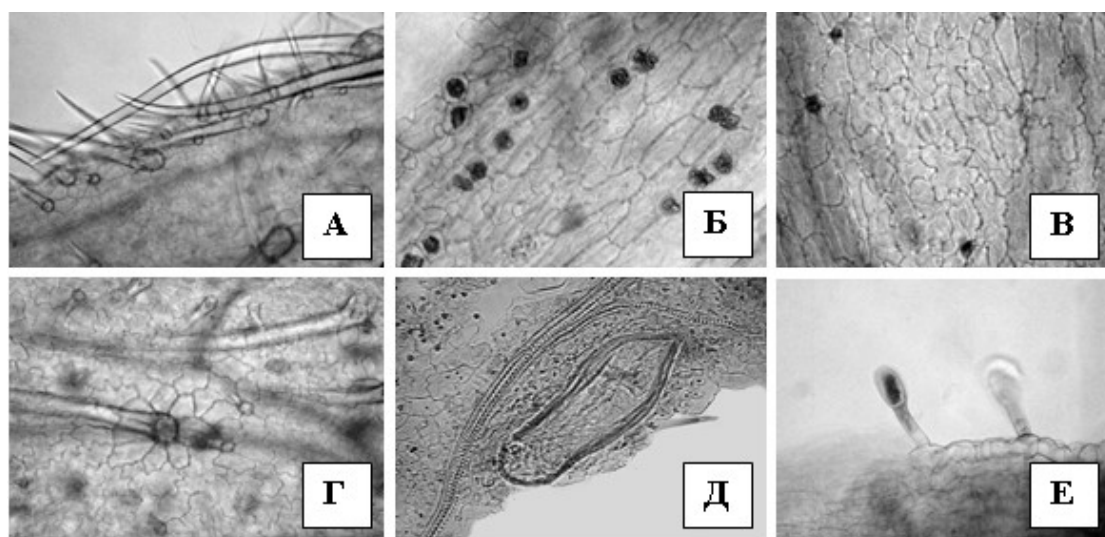


Рис. 4. Фрагменты чашелистика (Ув. 10×20, 10×40): А – простые толстостенные остроконусовидные короткие и длинные волоски; Б – клетки верхнего эпидермиса и друзы; В – клетки нижнего эпидермиса с устьицами; Г – розетка клеток эпидермиса вокруг базальной клетки волосков; Д – простой пузыревидный волосок; Е – головчатый волосок.

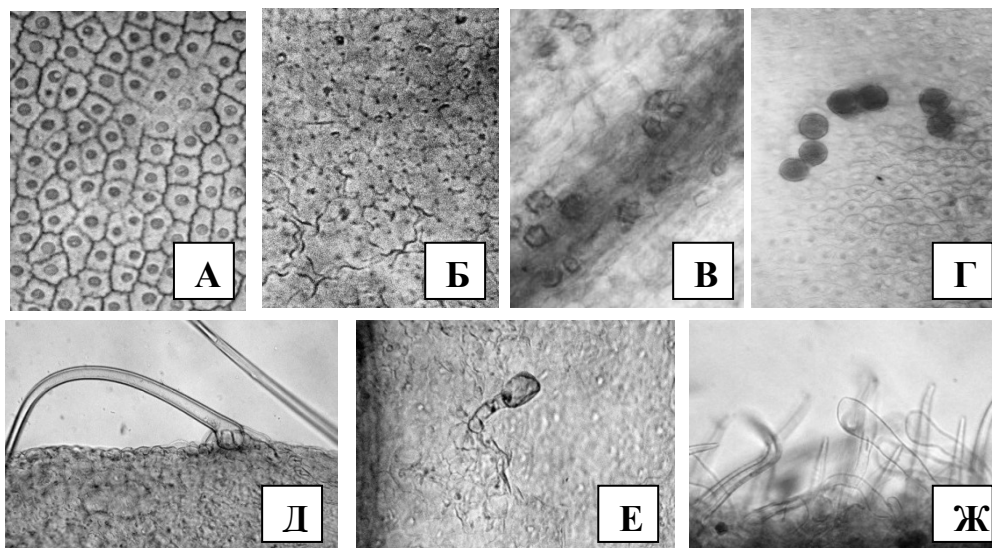


Рис. 5. Фрагменты лепестка венчика (Ув. 10×20, 10×40): А – клетки верхнего эпидермиса с сосочковидными выростами; Б – клетки нижнего эпидермиса; В – друзы; Г – пыльца; Д – простые толстостенные остроконусовидные длинные волоски и сосочковидные выросты по краю; Е – головчатый волосок; Ж – простые толстостенные короткие и тонкостенные булавовидные волоски.

Строение стебля. В поперечном сечении стебель округло-ребристой формы (рис. 3А, 3Б), вторичного строения. Покровная ткань – однослойный эпидермис. Первичная кора включает колленхиму уголкового типа, паренхиму и эндодерму. Угловая колленхима расположена под эпидермисом: в ребрах она более мощная, состоит из 5-8 слоев клеток, а в бороздах – из 1-5 слоев клеток. Под колленхимой располагается крупноклеточная основная паренхима. Клетки ее тонкостенные, округлые, слегка вытянуты в тангентальном направлении. Эндодерма с поясками Каспари. В центральном цилиндре имеются расположенные радиально открытые пучки биколлатерального типа. На периферии центрального цилиндра расположены 3-4 ряда клеток склеренхимы. Пространство между пучками заполнено клетками склеренхимы и склерифицированной паренхимы. Проводящие элементы флоэмы представлены мелкими тонкостенными клетками. Сосуды ксилемы в поперечном сечении округлые. Сердцевинные лучи обычно 2-4-рядные. Паренхима сердцевины занимает значительную часть центрального цилиндра и состоит из крупных, рыхло расположенных, тонкостенных клеток, укрупняющихся по направлению к центральной части (рис. 3А, 3Б).

Клетки эпидермиса стебля полигональные, прямостенные (рис. 3В). Устьица встречаются довольно редко (тип устьичного аппарата – аномоцитный). На стебле имеются волоски (простые и головчатые), характерные для листа (простые 1-клеточные остроконусовидные толстостенные короткие и длинные, а также простые пузыревид-

ные и головчатые) (рис. 3Г, 3Д, 3Е). Друзы кальция оксалата встречаются редко.

Строение чашелистика. Эпидермальные клетки имеют паренхимную форму с четковидными утолщениями оболочек; верхнего эпидермиса – слегка извилистые, нижнего – более извилистые (рис. 4Б, 4В). Чашелистик густо опушен. Волоски многочисленные, различных типов, описанных выше (простые 1-клеточные толстостенные короткие и длинные, пузыревидные, головчатые) (рис. 4А, 4Г, 4Д, 4Е). Вокруг базальной клетки волосков образуется розетка эпидермальных клеток (рис. 4Г). Устьица расположены преимущественно на нижнем эпидермисе чашелистика (рис. 4В), аномоцитного типа. В паренхиме кристаллические включения кальция оксалата представлены друзами (рис. 4Б).

Строение лепестка венчика. Лепесток имеет почти прямые или слегка извилистые стенки клеток верхнего эпидермиса. Клетки нижнего эпидермиса сильно извилистостенные (с хорошо выраженной складчатостью) (рис. 5А, 5Б). Вдоль края и по всей поверхности лепестка имеются сосочковидные выросты (рис. 5А, 5Д). Волоски простые толстостенные остроконусовидные 1-клеточные короткие и длинные, прямые или серповидно изогнутые; у основания сужены и погружены в пьедестал (рис. 5Д, 5Ж). По краю лепестка изредка встречаются простые тонкостенные 1-клеточные булавовидные волоски (рис. 5Ж). Головчатые волоски многочисленные, обнаружены на всей поверхности лепестка (рис. 5Е). В мезофилле есть друзы кальция оксалата. Устьичный аппарат аномоцитного типа, преимущественно на нижнем эпидермисе лепестка (рис. 5Б).

Пыльца в виде крупных зерен округлой формы с гладкой поверхностью (рис. 5Г).

Таким образом, впервые проведено комплексное исследование анатомического строения надземных (вегетативных и репродуктивных) органов гравилата городского флоры России (на примере Центрального Черноземья). В результате установлены микродиагностические признаки, характерные для растений семейства Rosaceae, что согласуется с данными литературных источников [1, 4, 13, 14]. Анатомо-диагностические признаки вегетативных органов (стебля, листа), установленные нами, согласуются с результатами, полученными зарубежными учеными [11]. Анатомическое строение частей цветка (чашелистика и лепестка венчика) изучено впервые. Результаты проведенных исследований позволили выявить отличительные диагностические особенности, дающие возможность устанавливать подлинность нового сырья – гравилата городского травы.

Полученные результаты позволяют проводить идентификацию травы гравилата городского и могут быть использованы при разработке нормативной документации по разделу «Микроскопия» на новый перспективный вид лекарственного сырья. Внедрение исследованного вида в официальную медицину в условиях импортозамещения позволит расширить отечественную базу лекарственного растительного сырья для получения доступных фитопрепаратов.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Проведен комплексный анализ анатомического строения вегетативных и генеративных органов (листа, стебля, лепестка, чашелистика) гравилата городского флоры России (на примере Центрального Черноземья).

2. Выявлена совокупность микродиагностических признаков, которые могут быть использованы для подтверждения подлинности нового вида лекарственного растительного сырья при разработке нормативной документации по разделу «Микроскопия».

ЛИТЕРАТУРА

1. Бубенчикова В.Н., Дроздова И.Л. Земляника лесная. – Курск : КМГУ, 2005. – 128 с.
2. Василенко Е.А., Попова О.И., Елисеева Л.М. Морфолого-анатомическое изучение травы будры плющевидной (*Glechoma hederaceae* L.) // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2013. – № 3. – С. 96-101.
3. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издания. – М. : МЗ РФ, 2016. [Электронное издание]. Режим доступа: <http://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13-online>, свободный (15.09.2017).
4. Дайронас Ж.В., Корочинский А.В., Зилфикаров И.Н. Микроскопия диагностических элементов листьев гинкго двуллопастного и травы лабазника вязолистного в таблетках «Гинкготропил» // Фармация и фармакология. – 2016. – Т. 4, № 1 (14). – С. 36-45. – doi: 10.19163/2307-9266-2016-4-1(14)-36-45.
5. Дикорастущие полезные растения России. / Отв. ред. А.Л. Буданцев, Е.Е. Лесиовская. – СПб. : Изд-во СПХФА, 2001. – 663 с.
6. Дроздова И.Л. Изучение фенольных соединений травы гравилата городского (*Geum urbanum* L.) методом ВЭЖХ // Традиционная медицина. – 2017. – № 1 (48). – С. 44-47.
7. Дроздова И.Л., Калуцкий И.А. Морфолого-анатомическое изучение травы вязеля разноцветного (*Coronilla varia* L.) // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2017. – № 1. – С. 93-97. – doi: 10.21626/vestnik/2017-1/17.
8. Дроздова И.Л., Лутилина Т.И. Морфолого-анатомическое изучение травы икотника серого (*Berteroia incana* (L.) DC.) // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2014. – № 2. – С. 94-98.
9. Киселева К.В., Майоров С.Р., Новиков В.С. Флора средней полосы России. – М. : Фитон+, 2010. – 544 с.
10. Киселева Т.Л., Смирнова Ю.А. Лекарственные растения в мировой медицинской практике: государственное регулирование номенклатуры и качества. – М. : Изд-во Профессиональной ассоциации натуротерапевтов, 2009. – 295 с.
11. Козира С.А., Сіра Л.М., Сербін А.Г., Кулагіна М.А. Аналітичне вивчення вегетативних органів *Geum urbanum* L. // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наук. пр. (рецензоване видання). – Київ–Луганськ, 2009. – Вип. 8 (95). – С. 43-51.
12. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Семейства Actinidiaceae-Malvaceae, Euphorbiaceae-Haloragaceae / Отв. ред. А.Л. Буданцев. СПб.; М. : Тов-во научных изданий КМК, 2009. – Т. 2. – 513 с.
13. Самылина И.А., Аносова О.Г. Фармакогнозия. Атлас: в 2-томах. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т. 1. – 192 с.
14. Серебряная Ф.К., Геоня И.В., Алиева К.М. Сравнительное морфолого-анатомическое исследование вегетативных органов лабазника обыкновенного (*Filipendula vulgaris* Moench.) и лабазника вязолистного (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.), произрастающих на Северном Кавказе // Фармация и фармакология. – 2016. – Т. 4. – № 5. – С. 63-80. – doi: 10.19163/2307-9266-2016-4-5-63-80.
15. Трембаля Я.С., Прокошева Л.И., Лапина Е.С. Анатомическое строение вегетативных органов астрагала нутового (*Astragalus cicer* L.) // Фармация и фармакология. – 2014. – № 6 (7). – С. 33-35. – doi: 10.19163/2307-9266-2014-2-6(7)-33-35.

16. Трембаля Я.С., Прокошева Л.И., Пожидаева Д.Н.
Изучение анатомического строения цветка герани
луговой (*Geranium pratense* L.) // Ученые записки

Орловского государственного университета. Се-
рия: Естественные, технические и медицинские
науки. – 2014. – № 7 (63). – С. 226-227.

ПОЛУЧЕНИЕ ЛИПОСОМ С НАНОЧАСТИЦАМИ СЕЛЕНА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ДЕРМАТОЛОГИИ

© Мамучиева М.Б., Компанцев Д.В., Саградян Г.В.

Кафедра технологии лекарств Пятигорского медико-фармацевтического института, Пятигорск

E-mail: m-madina.15@yandex.ru

В настоящей статье рассмотрена проблема роста уровня заболеваемости дерматитами. Предложено создание наружного лекарственного средства с наночастицами селена. Проанализированы уже существующие препараты селена для наружного и внутреннего применения. Отмечена низкая токсичность наноселена по сравнению с другими формами селена. Описаны способы получения липосом с наноселеном различными методами: методом инъекции, методом ручного встряхивания и методом обращения фаз. Исследованы размеры и структура полученных липосом. В результате исследования выявлен наиболее оптимальный способ получения липосом – метод ручного встряхивания. Отмечены преимущества использования нанотехнологий для лечения кожных заболеваний.

Ключевые слова: наночастицы, наноселен, липосомы, средства доставки лекарственных веществ, дерматиты.

OBTAINING THE LIPOSOMS WITH NANOPARTICLES OF SELENIUM FOR APPLYING IT IN DERMATOLOGY

Mamuchieva M.B., Kompantsev D.V., Sagradyan G.V.

Technology of Drugs Department of Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute, Pyatigorsk

This article examines the problem of growing level of dermatitis. The new medicine for external use with nanoparticles of selenium was offered. The available selenium-based medicines for external and internal use were analyzed. The low toxicity of nanoselenium was marked as compared to other selenium-based medicines. The ways of obtaining liposoms with nanoselenium by different methods were described: the method of injection, the method of manual shake-up and the method of direct phase. The sizes and structures of obtaining liposoms were investigated. The advantages of applying nanoparticles for managing skin diseases were noted. The study identified the method of manual shake-up as the most optimal method of obtaining liposomes.

Keywords: nanoparticles, nanoselenium, liposomes, means of delivery of medicinal substances, dermatitis.

В последнее десятилетие отмечается значительный рост уровня заболеваемости дерматитами, что вызвано многими факторами: экологическим состоянием окружающей среды, климатическими условиями, нерациональным использованием лекарственных препаратов и другими [8]. Дерматиты – это заболевания кожи, представляющие собой воспалительный процесс, обусловленный клеточно-опосредованной реакцией, ключевую роль в которой играют Т-лимфоциты. Процесс воспаления запускается при контакте с сенсибилизаторами, которые, связываясь с белками, изменяют их структуру и образуют антиген [7].

Для лечения дерматитов используются противовоспалительные, антиоксидантные лекарственные препараты. Инновационным методом лечения дерматозов может быть использование лекарственных препаратов с наноструктурными активными компонентами. Например, использование липосом обеспечивает доставку лекарственных веществ к органам-мишеням или пораженным тканям [3, 5]. Анализ доступных литературных источников и патентной базы выявил три наиболее широко используемых способа получения липосом (инъекция, метод ручного встряхивания, обращение фаз) [6].

Разработка технологии получения липосомального геля с наноселеном является актуальной задачей настоящего исследования.

Препараты селена активно используются в дерматологии и косметологии. Например, французская лаборатория «Цитолнат» выпускает крем для наружного применения цитолнат селен, который используется в качестве антиоксидантного средства [9]. Также выпускают различные биологические активные добавки с селеном, которые применяются для лечения псориаза, аллергических дерматитов, нейродермитов (неоселен в форме раствора для внутреннего применения, солгар селен и селен-актив в форме таблеток).

Для введения в полость липосом мы предлагаем использовать наноселен, так как доказана его низкая токсичность в сравнении с другими препаратами селена (селенитом натрия) и лучшее усвоение за счет размера частиц до 60 нм [1].

Применение липосом с содержанием наноселена позволит обеспечить доставку наночастиц селена через кожный барьер, избежать нежелательных побочных эффектов, поддерживать локальную концентрацию препарата, регулировать необходимую дозировку и пролонгировать его действие.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования служили раствор наночастиц селена с содержанием селена 1,4 мг/мл и средним гидродинамическим радиусом частиц 25 нм, липосомальная основа MIRRA PROFESSIONAL (соответствует ГОСТу 31695-2012) и лецитин АртЛайф (соответствует ISO 9001, ISO 22000, GMP). Раствор наночастиц селена был предоставлен Северо-Кавказским федеральным университетом (г. Ставрополь). Исследования проводили на испарителе ротационном ИР-1-ЛТ Labtex, лабораторном ультразвуковом экстракторе НО-230.00 производства компании ООО «Александра-плюс» г. Вологда, лабораторной центрифуге ОПН-0539 производства ОАО «ТНК «ДАСТАН» г. Бишкек, Кыргызская Республика, анализаторе вольтамперометрическом АКВ-07МК производства компании АО «Аквилон» г. Москва. Анализ полученных липосом проводили с помощью микроскопа Биолам Д.11. Микрофотографии выполнены с использованием цифровой насадки DigitalMicroscope 20 MPIX с последующей обработкой фотографий в программе AdobePhotoshop 6.0. Липосомы получали тремя способами: методом инъекции, методом ручного встряхивания и методом обращения фаз.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Получение липосом инъекционным методом (методом впрыскивания).

В пробирку, содержащую 1,5 мл раствора наночастиц селена и 3,5 мл фосфатного буфера (рН 7,5), впрыскивали 0,35 мл 5% раствора липосомальной основы в 95% этаноле. Иглу шприца максимально погружали в водную фазу при постоянном помешивании на магнитной мешалке. Структуру липосом изучали под микроскопом [6].

Полученные липосомы располагаются одиночно, отличаются по размерам, имеют тонкую стенку. Технологический выход продукта составил около 54 %.

Получение липосом методом ручного встряхивания. Лецитин в количестве 200 мг растворяли в 100 мл хлороформа в круглодонной колбе роторного испарителя емкостью 200 мл. Колбу подсоединяли к роторному испарителю и при пониженном давлении, создаваемом вакуумным насосом, проводили выпаривание органического растворителя. Давление регулировали таким образом, чтобы не допустить его кипения. После полного удаления хлороформа на стенках колбы образовывалась тонкая пленка липидов. В колбу с пленкой добавляли 5 мл буферного раствора, содержащего 0,2 г наночастиц селена, и выдерживали 1-2 часа при комнатной температуре для набухания фосфолипидов. Затем колбу встряхивали в течение нескольких минут механическим способом. Для этого в колбу вносили стеклянные бусинки и интенсивно перемешивали содержимое колбы скоростной мешалкой. При этом образовывалась взвесь липосом, структуру которых наблюдали под микроскопом [4].

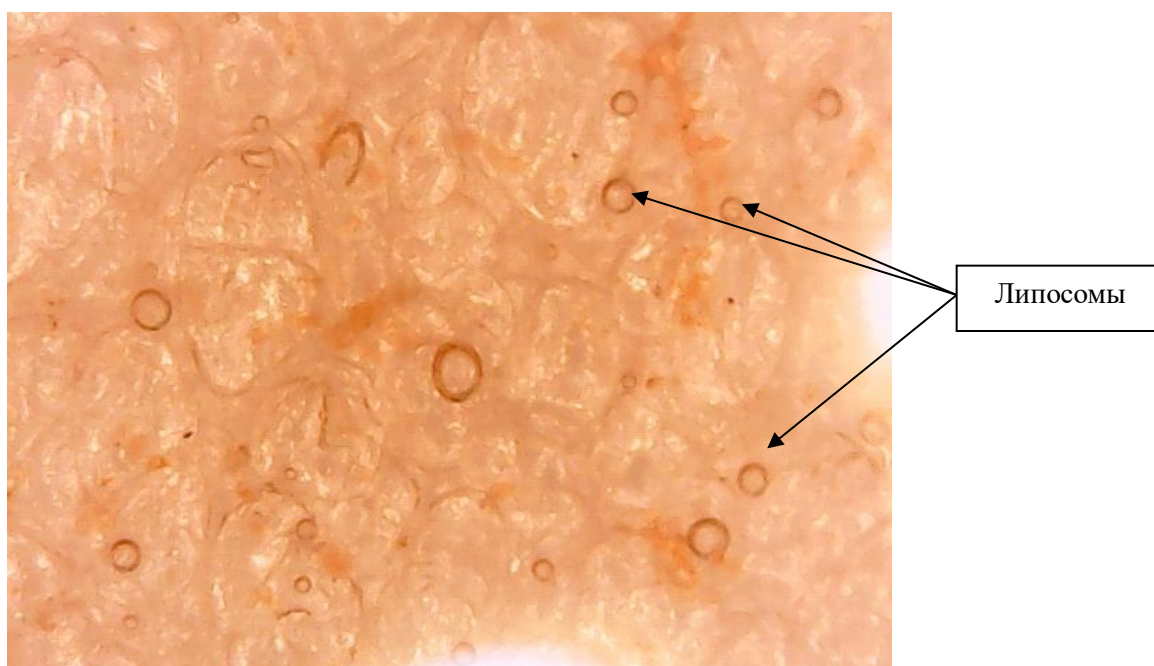


Рис. 1. Липосомы, полученные методом инъекции (Ув. 1:1000X).

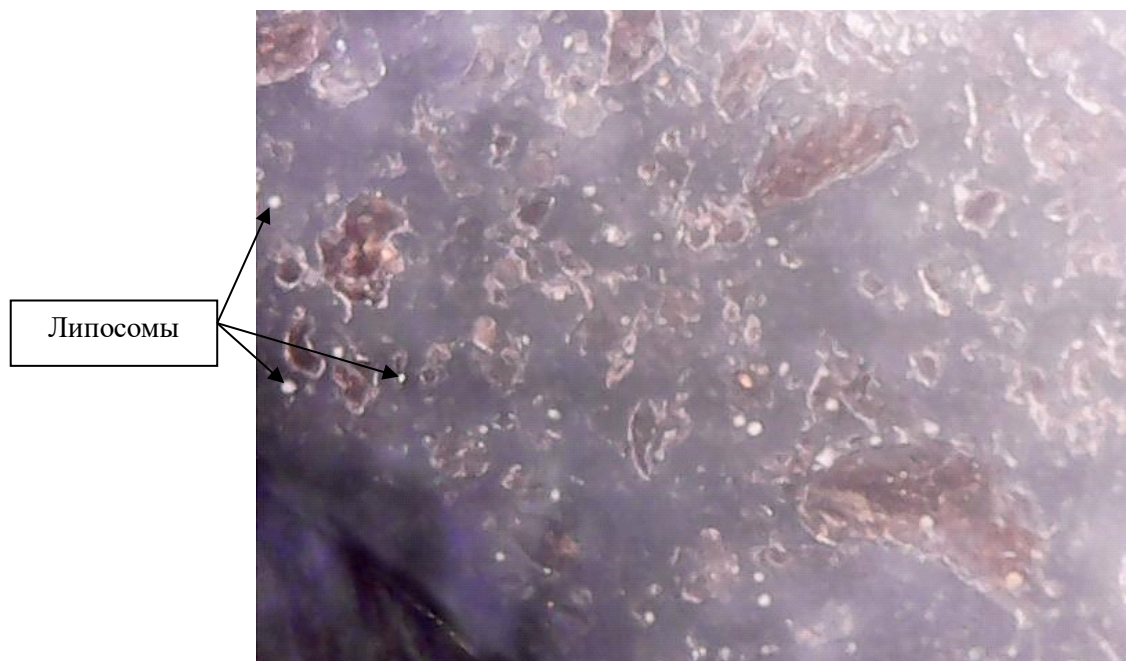


Рис. 2. Липосомы, полученные методом ручного встряхивания (Ув. 1:1000X).

Полученные липосомы одинаковых размеров, расположены парно, имеют достаточно плотную стенку. Технологический выход продукта составил более 76 %.

Получение липосом методом обращения фаз. 100 мг лецитина растворяли в 10 мл смеси эфира с хлороформом в соотношении 2:1 и вносили в круглодонную колбу роторного испарителя. Наноселен в количестве 0,2 г в 3 мл фосфатного буфера pH 7,5 добавляли к раствору лецитина в органической фазе и обрабатывали ультразвуком частотой 16 кГц в ультразвуковом экстракторе в течение 1 минуты.

Образовывалась эмульсия, колбу с которой присоединяли к роторному испарителю и при вращении колбы постепенно понижали давление так, чтобы не происходило кипения хлороформа, который полностью удаляли. Затем к образовавшемуся гелю добавляли 5 мл фосфатного буфера (pH 7,5) и встряхивали до образования суспензии [2]. Образование липосом не наблюдалось, что возможно связано с низкой частотой ультразвука на используемом нами ультразвуковом экстракторе.

Далее проводили микроскопический анализ липосом, полученных разными методами. Липосомы наносили бактериологической петлей на сетку – подложку, покрытую вольфрамовой пленкой. Затем исследуемый препарат контрастировали 1% водным раствором уранилацетата. Материал исследовали на электронном микроскопе при инструментальном увеличении в 50000-80000 раз. Размеры липосом измеряли на электронных микрофотографиях, полученных с микроскопа с увеличением в 50000 – 60000 раз.

Средний диаметр липосом вычисляли по формуле:

$$D = \left(\frac{\sum n \cdot D_v^{-3}}{\sum n} \right)^{\frac{1}{3} K^{-1}}$$

где D – средний диаметр липосом в препарате, мкм;

DV – средний диаметр липосом в каждой группе, мкм;

n – число липосом в каждой группе;

K – коэффициент увеличения, включая инструментальное увеличение и увеличение микрофотографий.

Для достоверности и статистической значимости в каждой из трех исследуемых групп (по числу способов получения) делали 12 снимков.

Результаты микроскопического исследования приведены в таблице 1.

Липосомы, полученные методом инъекции и ручного встряхивания, оставляли на хранение при пониженной температуре $4 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 3 месяцев.

Полученные данные, представленные в таб. 2, показывают, что липосомы, полученные методом ручного встряхивания, сохраняют гомогенную структуру в течение 3 месяцев, а липосомы, полученные методом инъекции, разрушаются, что проявляется в виде расслоения сред и помутнения раствора.

Определение процента включения наночастиц селена в липосомы осуществляли вольтамперометрическим методом. Для чего к навеске липосом добавляли 10 мл деионизированной воды,

Таблица 1

Сравнительная характеристика размеров липосом, полученных различными методами

Метод получения липосом	Характер везикул	Размер липосом, нм
Инъекция	Большие моноламилярные (>98%)	255-1900
Ручное встряхивание	Мультиламилярные (22%)	100-750
Обращение фаз	Образование липосом не наблюдалось	-

Таблица 2

Исучение стабильности липосом при хранении

Метод получения липосом	Период хранения, месяц		
	1	2	3
Инъекция	Гомогенная среда	Расслоение сред	Расслоение, помутнение
Ручное встряхивание	Гомогенная среда	Гомогенная среда	Гомогенная среда

осторожно перемешивали стеклянной палочкой, а затем центрифугировали в лабораторной центрифуге ОПН-0539 при скорости 4000 тыс. оборотов в минуту в течение 5 минут. Надосадочную жидкость декантировали и использовали для количественного определения селена на приборе анализатор вольтамперометрический АКВ-07МК.

Проведенные расчеты показали, что уровень связывания (включения) наноселена с липосомами, получаемыми методом встряхивания, составляет порядка 40%.

Таким образом, можно сделать вывод, что из трех методов получения липосом наиболее оптимальным является метод ручного встряхивания. Липосомы, полученные этим методом, имеют однородный размер, достаточно устойчивую стенку и более стабильны при хранении. Мультиламилярная структура способствует глубокому проникновению активных ингредиентов и активизации восстановительных процессов кожи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карпова Е.А., Демиденко О.К., Ильина О.П. К вопросу о токсичности препаратов на основе наноселена // Вестник КрасГАУ. – 2014. – №4. – С. 207-210.
2. Кузякова Л.М. Конструирование трансдермальных липосомальных препаратов с заданными свойствами // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. – 2005. – Т. 46. – №1. – С. 74-79.
3. Кузякова Л.М., Черникова М.А. Состав косметических средств и инновационные технологии эффективной доставки в организм человека известных активных веществ // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – №2 (часть 3) – С. 437-440.
4. Огай М.А., Степанова Э.Ф. Разработка и технологические исследования лекарственного препарата инсулин в липосомальной форме // Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация. – 2010. – № 10(81). – С. 79-84.
5. Полянский А. Через кожу? – Нет проблем! Несколько слов о косметике будущего // Косметика и медицина. – 2008. – № 2. – С. 12-14.
6. Способ получения липосом: заявка 2007114164/15 РФ / Королёва А.И., Безруков Д.А., Михайлова Н.А., Каплун А.П., Швеи В.И.; заявлено 17.04.07; опубл. 27.05.08, Бюл. №15. – 5 с.
7. Ткач А.В., Иванова Л.А., Измерова Н.И., Стаценко Ю.В. Современные представления о клеточных механизмах патогенеза профессиональных аллергических контактных дерматитов // Медицина труда и промышленная экология. – 2006. – № 7. – С. 23-28.
8. Ходжаева М.Х., Табаров М.С., Исаева М.С., Тоштемурова З.М. Нарушение показателей функционального состояния эндотелия у больных дерматитами // Научно-медицинский журнал «Вестник Авиценны». – 2015. – №4. – С. 99-103.
9. Цитолнат селен [Электронный ресурс] // cytolnat.ru – Режим доступа: <http://cytolnat.ru/selen>, свободный (28.05.17).

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ДИЛТИАЗЕМА В ОРГАНИЗМЕ ТЕПЛОКРОВНЫХ ЖИВОТНЫХ

© Шорманов В.К., Квачахия Л.Л.

Курский государственный медицинский университет, Курск

E-mail: Lekso82@yandex.ru

Изучены особенности распределения дилтиазема в организме всеядных теплокровных животных (крысы) после внутрижелудочного введения половинной летальной дозы отравляющего вещества. Изолирование дилтиазема из органов, их содержимого и биожидкостей животных проводили ацетоном. Очистку извлеченного соединения осуществляли хроматографией в колонке «Силасорб С-18» 30 мкм (элюент – ацетонитрил – вода (9,1:0,9)). Для идентификации и количественного определения исследуемого соединения использовали методы тонкослойной хроматографии (ТСХ), газовой хроматографии и масс-спектрометрии (ГХ-МС) и УФ-спектрофотометрии. Присутствие наибольших количеств исследуемого вещества зафиксировано в желудке, его содержимом, сердце и печени. Полученные результаты позволяют рекомендовать данные органы в качестве основных объектов судебно-химических экспертиз при отравлении дилтиаземом.

Ключевые слова: дилтиазем, распределение в организме, судебно-химический анализ.

DISTRIBUTION OF DILTIAZEM IN THE ORGANISM OF WARMBLOODED ANIMALS

Shormanov V.K., Kvachakhiya L.L.

Kursk State Medical University, Kursk

The article studies the distribution of Diltiazem in the organism of omnivorous warm-blooded animals (rats) after intragastric introduction of a half-lethal dose of the toxic agent. Isolation of Diltiazem from organs, their contents and bio-fluids of the animals was conducted with the help of acetone. Purification of the extracted compound was carried out by chromatography in a "Silasorb S-18" column 30 micrometers (eluent-ethan nitrile-water (9.1:0.9)). To identify and quantify the tested compound, thin-layer chromatography (TLC), gas chromatography and mass spectrometry (GC-MS), and UV spectrophotometry were used. The presence of the largest quantities of the tested substance is fixed in the stomach, its contents, heart and liver. The results obtained enable us to recommend these organs as the main objects of forensic chemical examination of Diltiazem poisoning.

Keywords: Diltiazem, distribution in the organism, forensic chemical analysis.

Дилтиазем (D-цис-3-Ацетокси-2,3-дигидро-5-[2-(диметиламино)этил]-2-(2-метоксифенил)-1,5-бензотиазепин-4(5H)-она гидрохлорид) применяется как антагонист ионов кальция при стенокардии, ИБС и гипертонической болезни, а также обладает антиаритмической активностью [2, 5, 6].

Это белый или не совсем белый кристаллический порошок с горьким вкусом и температурой плавления 213°C, легко растворимый в воде, метаноле, дихлорметане, плохо растворимый в этаноле [4, 11].

Дилтиазем обладает выраженными токсическими свойствами по отношению к теплокровным организмам и может приводить к отравлениям различной степени тяжести. Его LD₅₀ при внутрижелудочном введении лабораторным животным колеблется от 190±14,61 мг/кг до 140±14,23 мг/кг (p<0,05) [6]. Зафиксированы летальные отравления дилтиаземом людей на территории Российской Федерации и за рубежом [1, 4, 10, 13].

Широкое применение дилтиазема в медицинской практике, его токсические свойства, наличие случаев летального отравления делают его важным объектом судебно-химического анализа.

Для изолирования дилтиазема из трупного материала описано использование классических методов, которые не позволяют достичь высокой степени изолирования рассматриваемого вещества (степень извлечения 7-30%) и относительно малочувствительны [3, 4].

Ряд известных вариантов исследования дилтиазема в биологическом (трупном) материале, основанных на изолировании метанолом и ацетонитрилом, не предусматривают достаточно высокой степени очистки, что не позволяет в полной мере использовать возможности современных высокочувствительных методов анализа [3].

Для определения органов и биожидкостей – наиболее целесообразных объектов исследования при экспертизе случаев отравления – необходимо предварительное изучение на лабораторных животных особенностей распределения отравляющего вещества в организме теплокровных.

Целью настоящей работы явилось изучение характера распределения дилтиазема в организме всеядных теплокровных (крысы) при летальном отравлении, вызванном введением отравляющего агента в желудок.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект исследования – субстанция дилтиазема гидрохлорида с содержанием основного вещества не менее 99,9%, соответствующая НД.

В ходе экспериментов использовались крысы породы Wistar (возраст – 4 месяца, масса – 230-245 г), из которых были сформированы 5 опытных групп и 1 контрольная, в каждую из которых входило по 5 особей. Животным опытных групп через пластмассовый зонд вводили рассматриваемое вещество в желудок в виде водной суспензии в количестве 190 мг на 1 кг массы крысы (LD_{50} при пероральном введении). После того как животные погибали, их трупы подвергались вскрытию, одинаковые биологические объекты (органы или биожидкости), взятые от погибших особей внутри каждой из групп, объединяли и исследовали на наличие в них дилтиазема.

Параллельно подобным образом исследовали органы и биожидкости животных контрольной группы.

В качестве аналитических методов рассмотрены тонкослойная хроматография (ТСХ), электронная спектрофотометрия и газовая хроматография и масс-спектрометрия (ГХ-МС), применение которых в анализе дилтиазема известно из литературных источников [9, 12].

Схема изолирования. В каждом случае определенное количество измельченного (средние размеры частиц 0,2-0,4 см) паренхиматозного или полого органа, содержимого полого органа или биожидкости заливали количеством ацетона, в два раза (по массе) превышавшем количество биологического объекта. Смесь биоматериала с изолирующим агентом выдерживали в течение получаса, периодически перемешивая. По истечении указанного времени жидкую часть смеси (ацетоновое извлечение) отделяли от твердого остатка, а процесс настаивания повторяли в описанном выше режиме. Первое и второе ацетоновые извлечения сливали в одну выпарительную чашку, растворитель и остатки воды испаряли в токе воздуха (температурный интервал 18-22°C) до получения сухого остатка [7, 8].

Очистка извлеченного соединения. Сухой остаток подвергали обработке 2-3 мл системы растворителей ацетонитрил-вода (9,1:0,9), получаемый раствор вносили в макроколону сорбента «Силасорб С-18» 30 мкм (размер колонки 120×11 мм. Аналит элюировали из колонки двухкомпонентным полярным элюентом ацетонитрил-вода (9,1:0,9). Фракции элюата, истекающего из макроколони (по 2 мл каждая) собирали в градуированные пробирки. Серию фракций с 8 по 9 сливали в выпарительную чашку, а растворители

удаляли из чашки, помещая ее в поток воздуха комнатной температуры. После удаления растворителей остаток обрабатывали 5-7 мл этанола, количественно переносили в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводили этанолом до метки (исходный раствор).

В две фарфоровые выпарительные чашки (№ 1 и № 2) вносили по 1,0-4,5 мл исходного раствора и удаляли из него растворитель в потоке воздуха комнатной температуры.

Идентификация в тонком слое сорбента. Остаток, находящийся в чашке № 1, обрабатывали небольшими порциями этанола по 0,2-0,3 мл, количественно перенося раствор в виде полосы на линию старта хроматографической пластины «Сорбфил» ПТСХ-АФ-А-УФ. Рядом на линию старта наносили 5-10 мкл 0,04% раствора (в этаноле) вещества-свидетеля. Хроматографировали, используя элюент хлороформ-ацетон (5:5). Получаемые тонкослойные хроматограммы проявляли, облучая их УФ светом с длиной волны 254 нм. Дилтиазем идентифицировали по величине R_f .

Идентификация и количественное определение с использованием УФ-спектрофотометрии. Часть хроматограммы с находящимся на ней пятном исследуемого вещества вырезали, вносили в градуированную пробирку вместимостью 10 мл и элюировали вещество из сорбента в течение 15 минут 10 мл этанола в режиме периодического перемешивания. Полученный этанольный элюат отделяли в кварцевую кювету с длиной оптического пути 10 мм и проводили исследование его светопоглощения в диапазоне длин волн от 200 до 360 нм на спектрофотометре модели СФ-2000. Если оптическая плотность элюата превышала 1,4, его разбавляли этанолом. Количественное определение дилтиазема проводили в области 303 нм.

Идентификация методом газовой хроматографии и масс-спектрометрии (ГХ-МС). Сухой остаток, находящийся в выпарительной чашке № 2, обрабатывали 2 мл трихлорметана. 4 мкл, взятые из полученного раствора, вводили в хроматограф фирмы Agilent Technologies (США) модели 6890N с масс-селективным квадрупольным детектором модели 5973N (Agilent Technologies). Процесс хроматографирования осуществляли в колонке DB-1MS (J&WScientific, США) с неподвижной жидкой фазой диметилполисилоксан (длина колонки 30 м, внутренний диаметр 0,25 мм, толщина пленки фазы 0,25 мкм). Начальная температура термостата колонки составляла 80°C (задержка на 2 минуты). Температура программировалась от 80°C до 250°C со скоростью 40°C в минуту с выдержкой при конечной температуре 6 минут. Температура инжектора составляла 280°C, температура интерфейса –

300°C. В качестве газа-носителя использовался гелий. Подача газа-носителя производилась со скоростью 39 см/с. Проба вводилась в режиме без деления потока, задержка 3 мин. Фрагментация молекул аналита в ионизационной камере осуществлялась с использованием электронного удара (70 эВ). Обнаружение вещества проводилось в режиме регистрации по полному ионному току (диапазон сканирования 40-550 m/z). Анализируемое соединение идентифицировали как по значению времени удерживания, так и по совпадению его масс-спектра с масс-спектром стандарта на 86% и более.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При идентификации в тонком слое сорбента дилтиазем проявлялся на хроматограммах в УФ свете в виде темных розово-фиолетовых пятен на более светлом общем фоне пластины. Анализируемое вещество идентифицировали на основе совпадения значения его абсолютной хроматографической подвижности (R_f) в тонком слое силикагеля со значением R_f вещества-стандарта ($0,57 \pm 0,03$).

По результатам идентификации дилтиазема методом УФ-спектрофотометрии отмечается совпадение формы спектральных кривых аналита, извлеченного из биоматриц, а также положения в них максимумов (при 210, 254 и 278 нм) с этими же характеристиками вещества-стандарта.

Этанольный элюат после идентификации методом УФ-спектрофотометрии упаривали в выпарительной чашке до сухого остатка, остаток

7,5 мин обрабатывали 0,5 мл 10% раствора нитрата калия в концентрированной серной кислоте. Реакционную массу разбавляли 1 мл воды, к полученной смеси прибавляли 4,5 мл 20% раствора гидроксида натрия и измеряли оптическую плотность образующегося окрашенного раствора при 303 нм на фоне раствора, получаемого в контрольном опыте. Количественное содержание дилтиазема определяли, используя уравнение градуировочного графика, и пересчитывали на навеску анализируемого вещества, внесенную в биоматериал.

Относительная ошибка среднего результата при определении дилтиазема данной методикой в субстанции не превышает 1,0% (при шести параллельных опытах и доверительной вероятности 0,95). При исследовании извлечений из биоматриц, взятых от крыс, не получавших дилтиазем, установлено отсутствие данного вещества в паренхиматозных и полых органах, их содержимом, а также в крови животных контрольной серии. Измеренное при длине волн 254 нм фоновое поглощение элюатов из участков хроматограмм, по площади и положению относительно линии старта соответствующих анализируемому веществу, не превышало 0,024 единиц оптической плотности для различных биологических объектов в пересчете на 5 г биоматериала.

Внешний вид газожидкостной хроматограммы вещества-стандарта представлен на рис. 1. Газожидкостные хроматограммы исследуемого аналита, выделенного из некоторых биоматриц (содержимое желудка и печень), изображены соответственно на рис. 2 и рис. 3.

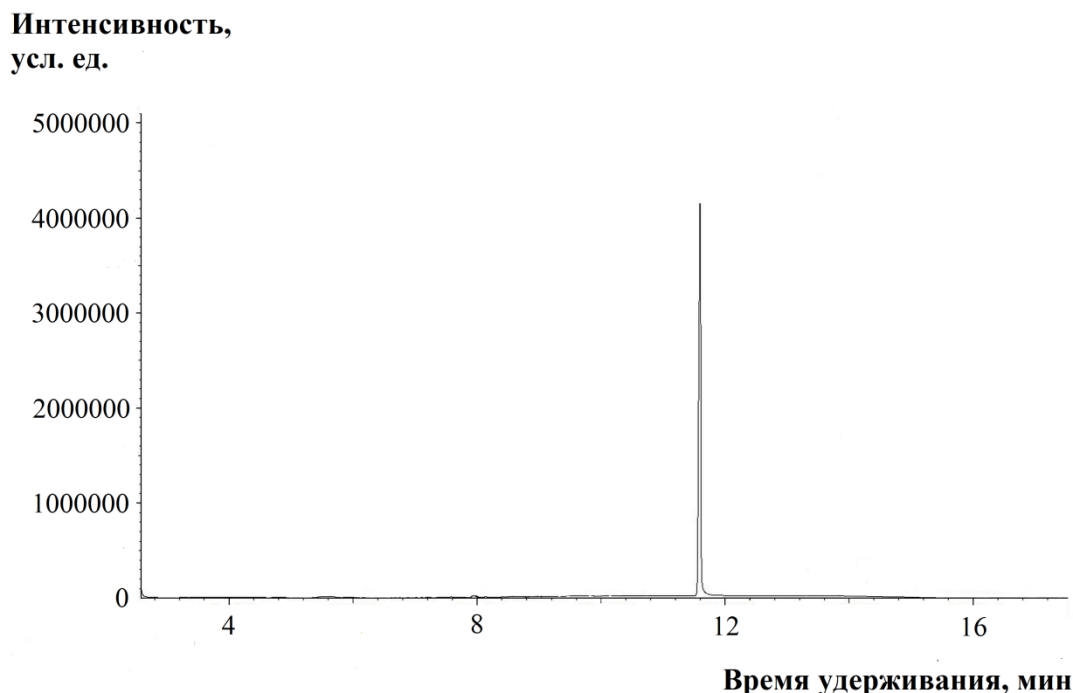


Рис. 1. Газожидкостная хроматограмма стандарта дилтиазема.

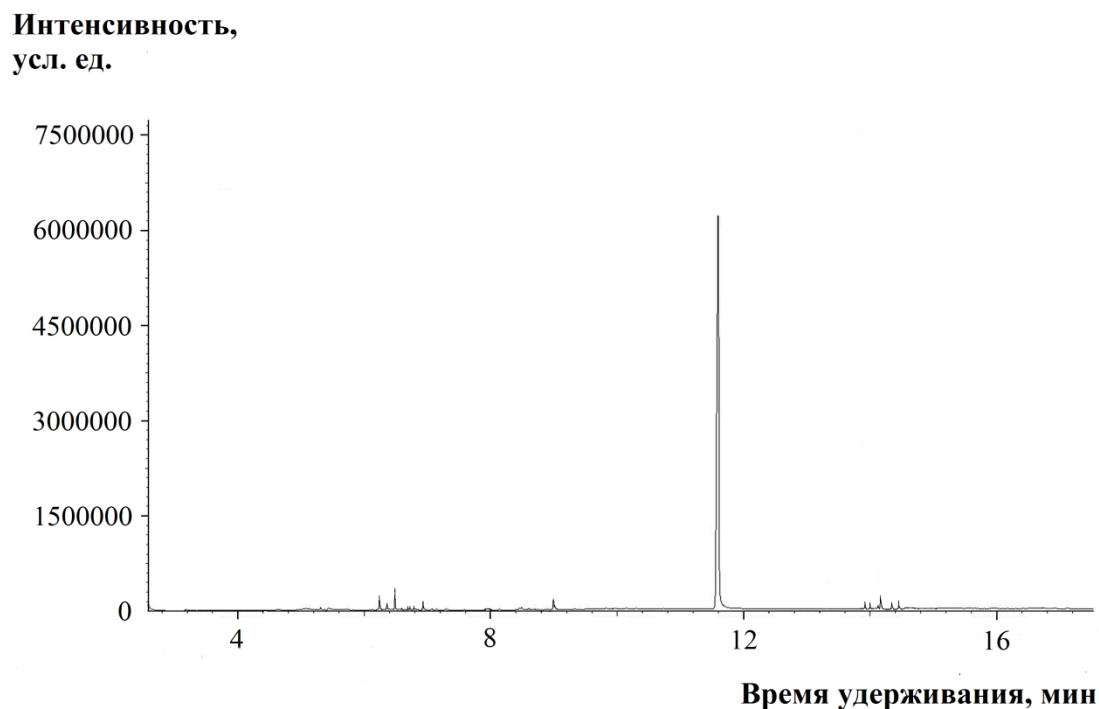


Рис. 2. Газожидкостная хроматограмма дилтиазема, выделенного из содержимого желудка отравленных животных.

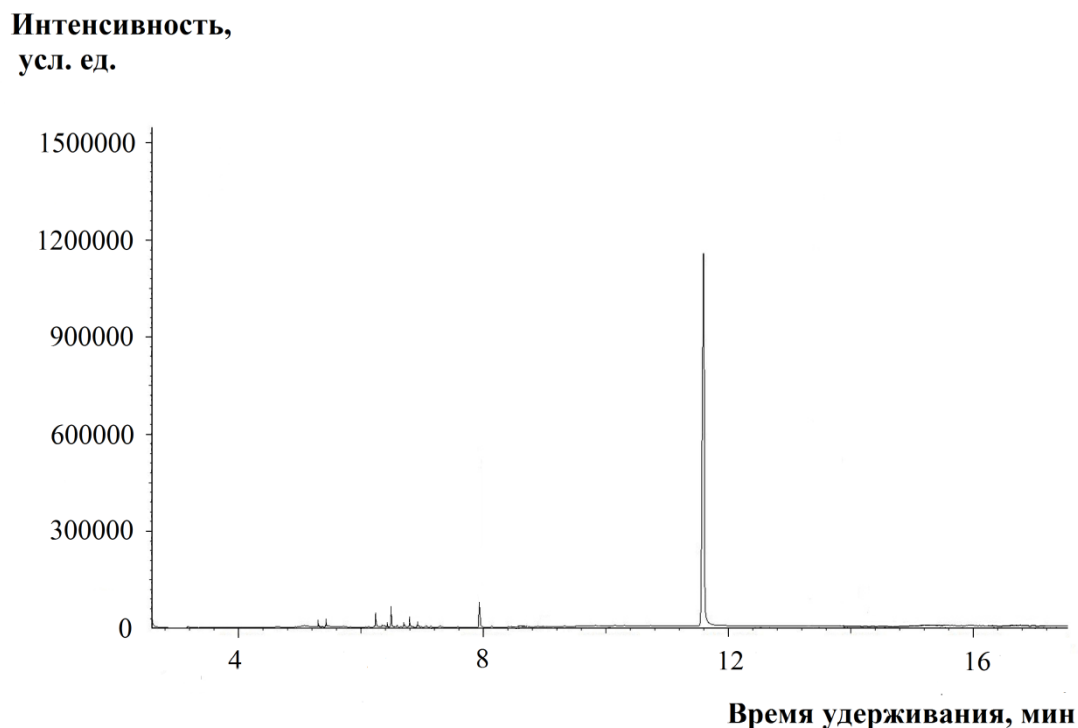


Рис. 3. Газожидкостная хроматограмма дилтиазема, выделенного из ткани печени.

Таблица 1

Характеристики масс-спектров стандарта дилтиазема и дилтиазема, выделенного из биологических матриц

№	Анализируемый объект	Характеристические осколки молекулы (положительно заряженные ионы)
1.	Стандарт дилтиазема	41, 56, 58, 71, 77, 96, 103, 121, 136, 150, 178
2.	Дилтиазем, выделенный из содержимого желудка	41, 55, 58, 71, 77, 96, 104, 121, 136, 150, 178
3.	Дилтиазем, выделенный из печени	41, 55, 58, 71, 77, 96, 104, 121, 136, 150, 178

Таблица 2

Результаты изучения распределения дилтиазема в организме теплокровных (крысы)

Орган или биожидкость	Масса органов (суммарная для 5 особей), взятая для исследования, г	Найдено дилтиазема		Метрологические характеристики
		мг в исследуемой массе биологического объекта	мг в 100 г биологического объекта	
Почки	6,78	5,434	80,149	$x = 83,91$
	7,13	6,212	87,128	$S = 5,06$
	7,85	6,601	84,083	$S_x = 2,26$
	7,33	6,621	90,325	$\Delta x = 6,29$
	7,49	5,830	77,841	$\varepsilon = 7,50$
Печень	8,33	23,651	283,925	$x = 303,24$
	8,33	26,185	314,343	$S = 15,01$
	8,33	26,755	321,186	$S_x = 6,71$
	8,33	24,507	294,198	$\Delta x = 18,66$
	8,33	25,203	302,557	$\varepsilon = 6,15$
Сердце	4,44	13,060	294,145	$x = 305,69$
	4,80	14,695	306,138	$S = 14,84$
	4,29	13,902	324,065	$S_x = 6,64$
	4,58	13,200	288,207	$\Delta x = 18,46$
	4,67	14,753	315,916	$\varepsilon = 6,04$
Легкие	8,33	13,489	161,931	$x = 155,40$
	8,33	11,856	142,324	$S = 10,24$
	8,33	14,020	168,303	$S_x = 4,58$
	8,33	12,938	155,314	$\Delta x = 12,73$
	8,33	12,423	149,135	$\varepsilon = 8,19$
Кровь	8,33	3,737	44,859	$x = 48,43$
	8,33	4,155	49,876	$S = 2,71$
	8,33	4,033	48,413	$S_x = 1,21$
	8,33	4,329	51,971	$\Delta x = 3,37$
	8,33	3,917	47,027	$\varepsilon = 6,95$
Тонкий кишечник	8,33	11,132	133,632	$x = 140,79$
	8,33	11,722	140,724	$S = 12,51$
	8,33	13,066	156,853	$S_x = 5,59$
	8,33	10,378	124,591	$\Delta x = 15,55$
	8,33	12,341	148,149	$\varepsilon = 11,05$
Желудок	8,33	94,341	1132,549	$x = 1070,44$
	8,33	87,015	1044,593	$S = 47,64$
	8,33	89,162	1070,370	$S_x = 21,31$
	8,33	91,332	1096,498	$\Delta x = 59,23$
	8,33	83,983	1008,201	$\varepsilon = 5,53$
Содержимое желудка	8,33	114,505	1374,614	$x = 1248,742$
	8,33	103,403	1241,333	$S = 105,547$
	8,33	99,477	1194,198	$S_x = 47,202$
	8,33	92,301	1108,052	$\Delta x = 131,222$
	8,33	110,415	1325,511	$\varepsilon = 10,51$
Мышцы	8,33	13,439	161,331	$x = 166,164$
	8,33	13,907	166,950	$S = 9,615$
	8,33	14,991	179,963	$S_x = 4,300$
	8,33	12,824	153,945	$\Delta x = 11,953$
	8,33	14,047	168,629	$\varepsilon = 7,19$
Селезенка	3,45	4,396	127,423	$x = 122,739$
	3,33	3,720	111,705	$S = 7,872$
	3,18	3,883	122,106	$S_x = 3,520$
	3,52	4,665	132,531	$\Delta x = 9,787$
	3,24	3,886	119,931	$\varepsilon = 7,97$

Данные, приводимые на рисунке, позволяют заключить, что в предложенных условиях проведения идентификации сочетанием газожидкостной хроматографии (ГЖХ) и масс-селективного детектирования значение времени удерживания дилтиазема, извлеченного из биоматериала, совпадало с таковым вещества-стандарта и соответствовало интервалу $11,7 \pm 0,14$ минуты.

При сравнении хроматограмм исследуемого соединения с хроматограммой вещества-стандарта (метод газовой хроматографии и масс-спектрометрии) не наблюдалось присутствие дополнительных пиков и заметного смещения базовой линии в зоне, соответствующей промежутку значений времени удерживания 10,6-12,6 мин.

Характеристика масс-спектров вещества-стандарта, а также дилтиазема, выделенного из биоматриц, представлена в табл. 1.

Как свидетельствуют данные, отраженные в таблице, как в масс-спектре стандарта дилтиазема, так и в масс-спектрах исследуемого вещества, извлеченного из биологических объектов (содержимое желудка и печень), взятых от отравленных животных, отмечается присутствие сигналов характерных осколков (заряженных частиц), наиболее интенсивными из которых являются частицы с массами (m/Z): 58, 71 и 121. Основным (масса которого принимается за 100%) является осколок с массой 58.

Результаты определения рассматриваемого соединения в 10 биологических объектах (паренхиматозных органах, полых органах и их содержимом, биожидкостях), взятых от трупов отравленных животных, представлены в табл. 2.

Как видно из таблицы, дилтиазем присутствует в неизменном виде как в органах, так и в крови погибших организмов. Наибольшие количества отравляющего вещества (мг в 100 г органа или биожидкости) обнаруживаются в желудке ($1070,44 \pm 59,23$) и его содержимом ($1248,74 \pm 131,22$), сердце ($305,69 \pm 18,46$) печени ($303,24 \pm 18,66$) и мышцах ($166,16 \pm 11,95$), несколько меньшие – в легких ($155,40 \pm 12,73$), тонком кишечнике с содержимым ($140,79 \pm 15,55$), селезенке ($122,74 \pm 9,79$) и крови ($48,43 \pm 3,37$) отравленных животных.

Проведенные исследования позволяют сделать следующие выводы.

1. Изучено распределение дилтиазема в организме теплокровных животных (крысы) при введении LD_{50} данного отравляющего вещества в желудок.

2. Показано, что отравляющий агент обнаруживается в значительных количествах в трупах погибших от отравления крыс в неизменном виде.

3. Наибольшие количества дилтиазема присутствуют в желудке ($1070,44 \pm 59,23$), его содер-

жимом ($1248,74 \pm 131,22$), сердце ($305,69 \pm 18,46$) и печени ($303,24 \pm 18,66$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Базы данных «ВЭЖХ-УФ» // Хроматография на благо России / под ред. Курганова А.А. – М. : Граница, 2007. – 720 с.
2. Машиковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М. : Новая волна, 2012. – 1216 с.
3. Медведева Ю.П., Бондарь В.С. Исследование эффективности методов изолирования дилтиазема из биологического материала // Медицинская химия. – 2004. – Т. 2, № 6. – С. 97-100.
4. Мингазов А.А., Мусина М.Г., Килин В.В. Изолирование дилтиазема из биоматериала и его идентификация // Актуальные вопросы судебной медицины и права. – 2011. – № 2. – С. 122-125.
5. Романов Б.К. Кальциевая регуляция активности лизосомальных ферментов миокарда // Биомедицинская химия. – 2005. – Т. 51, № 6. – С. 634-642.
6. Усанова А.А., Александровский А.А., Зорькина А.В., Киселева О.М. Влияние эналаприла, дигоксина, атенолола и дилтиазема на перекисное окисление липидов при сочетанных метаболических нарушениях // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – № 6. – С. 63-67.
7. Шорманов В.К., Квачахия Л.Л., Ртищев К.П. Определение верапамила в плазме крови // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2014. – № 2. – С. 107-113.
8. Шорманов В.К., Квачахия Л.Л., Щербаков Д.П., Чаплыгин А.В., Лямин В.Н. Химикотоксикологическое определение дилтиазема // Судбно-медицинская экспертиза. – 2015. – Т. 58, № 2. – С. 39-45. – doi: 10.17116/sudmed 201558239-45.
9. Ayad M.M., Abdellatef H.E., Hosny M.M., Sharaf Y.A. Application of 4-chloro-7-nitrobenzofurazan for the analysis of propafenone and diltiazem hydrochlorides using kinetic spectrophotometric and spectrofluorimetric methods // European Journal of Chemistry. – 2013. – Vol. 4, N 1. – P. 35-43. – doi: <http://dx.doi.org/10.5155/eurjchem.4.1.35-43.713>.
10. DeWitt C.R., Waksman J.C. Pharmacology, pathophysiology, and management of calcium channel blocker and beta-blocker toxicity // Toxicol. Rev. – 2004. – Vol. 23, N 2. – P. 23-38. – doi: 10.2165/00139709-200423040-00003.
11. Clarke's analysis of drugs and poisons in Pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. 3rd ed. – London : Pharmaceutical Press. – 2004. – Vol. 2. – 550 p. – doi: 10.1016/j.tox.2004.06.010.
12. El-Didamony A.M. Indirect spectrophotometric determination of diltiazem hydrochloride in pure form and pharmaceutical formulations // Central European Journal of Chemistry. – 2005. – Vol. 3, N 3. – P. 520-536. – doi: 10.2478/BF02479280.
13. Kalin J.R., Wood K.M., Lee A.J. A possible suicide by diltiazem overdose // J. Anal. Toxicol. – 1994. – Vol. 18, N 3. – P. 180-182. – doi: 10.1093/jat/18.3.180.

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 A4, 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 редакцию 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 объяснения 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 / Йоэнаки 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 редколлегией. 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. 18,0.
Тираж 1000 экз.

Подписано в печать 22.12.2017.
Отпечатано в типографии КГМУ.
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

Заказ № 200(Г).