



НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредители:
Ставропольская
государственная
медицинская академия
Государственный научно-
исследовательский
институт курортологии
Пятигорская
государственная
фармацевтическая
академия
Территория
распространения:
Российская Федерация,
зарубежные страны
Зарегистрирован в
Федеральной службе по
надзору за соблюдением
законодательства в сфере
массовых коммуникаций и
охране культурного наследия
ПИ №ФС77-26521 от
7 декабря 2006 года.

Ответственный редактор
Засухина Т. А.
Перевод
Боева О.И.
Интернет-версия
Пилимон В.С.
Технический редактор
Лежнина О.Ю.
Корректор
Михайлова О.В.
Дизайн и верстка:
Романов М.А.
Периодичность:
4 раза в год
Тираж: 500 экз.
Адрес редакции:
355017, Ставрополь,
ул. Мира, 310
Телефоны: (8652) 35-25-14;
35-32-29
Факс: (8652) 35-25-14
E-mail: medvestnik@stgma.ru
WWW-страница:
www.medvestnik.stgma.ru

МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК СЕВЕРНОГО КАВКАЗА

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор МИНАЕВ Б. Д.
АКСЕНЕНКО В. А.
БАТУРИН В. А. (зам. главного редактора)
БОЕВ И. В.
БРАГИН Е. А.
ВАСИН В. А.
ВАФИН А. З.
ВОДОЛАЦКИЙ М. П.
ВОРОТНИКОВ А. А.
ГАВРИЛИН М. В.
ЕФИМЕНКО Н. В.
ЕФРЕМЕНКО В. И.
КАЛМЫКОВА А. С.
КОРОБКЕЕВ А. А. (ответственный секретарь)
ЛАВРЕШИН П. М.
НИКОЛЬСКИЙ В. С.
ОГАНЕСЯН Э. Т.
ПАСЕЧНИКОВ В. Д.
ХОДЖАЯН А. Б.
ЧЕБОТАРЕВ В. В.
ЯГОДА А. В. (зам. главного редактора)
ЯКОВЛЕВ В. М.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

АМИЯНЦ В. Ю. (Пятигорск)
АРУШАНЯН Э. Б. (Ставрополь)
БРИН В. Б. (Владикавказ)
ВЕРГЕЙЧИК Е. Н. (Пятигорск)
ЕНИН И. П. (Ставрополь)
КОШЕЛЬ В. И. (Ставрополь)
ЛИЕВ А. А. (Кисловодск)
ЛЕВИТАН Б. Н. (Астрахань)
МАСУЕВ К. А. (Махачкала)
ОНОПРИЕВ В. И. (Краснодар)
ОРЕХОВ К. В. (Ставрополь)
ПЕТРОВ В. И. (Волгоград)
ПОКРОВСКИЙ В. М. (Краснодар)
СОЛОМОНОВ А. Д. (Ставрополь)
СМИРНОВ В. Е. (Ставрополь)
ТЕРЕНТЬЕВ В. П. (Ростов-на-Дону)
ХАЙТ Г. Я. (Ставрополь)
ЧЕРЕДНИЧЕНКО Л. П. (Ставрополь)
ЧЕРНОВ В. Н. (Ростов-на-Дону)
ЯКУШЕНКО М. Н. (Нальчик)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Внутренние болезни

О.И. Боева, Е.В. Щеглова, И.В. Терентьева, А.В. Ягода
**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТЕТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ
 ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА – ЖИТЕЛЕЙ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ.....**3

Н.В. Агранович, Ю.П. Редько
**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И ВЛИЯНИЕ ИХ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ
 БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.....**8

Л.А. Теммюева, Х.Х. Шакова, И.В. Боев, М.Н. Якушенко
**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ
 ЗАБОЛЕВАНИЙ И НЕОБХОДИМОСТЬ ИХ КОРРЕКЦИИ.....**13

Н.Ю. Котельникова, Е.Г. Бакулина
**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ
 ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ И НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ
 И У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ АСТЕНИЧЕСКОГО ТИПА КОНСТИТУЦИИ.....**16

Н.Е. Афанасьев
**РАЗРАБОТКА МАГНОИММУНОСОРЕБЕНТНОЙ ТЕСТ-СИСТЕМЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ
 ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ.....**19

Н.В. Ефименко, Ю.С. Осипов, А.С. Кайсинова
**ПРИМЕНЕНИЕ ТОКОВ НАДТОНАЛЬНОЙ ЧАСТОТЫ В КОМПЛЕКСНОМ КУРОРТНОМ ЛЕЧЕНИИ
 БОЛЬНЫХ С ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ОРГАНОВ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ.....**23

Хирургия

П.С. Филипенко, Г.С. Ивченко, Г.В. Потапов
**ВЛИЯНИЕ СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНОГО ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ
 НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ ЭРИТРОЦИТОВ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ
 И БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ.....**28

Педиатрия

М.М. Котович, А.И. Камзычаков
ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У ДЕТЕЙ.....31

А.С. Калмыкова, Н.В. Ткачева, Н.В. Зарытовская, О.С. Феодосиади
ХАРАКТЕРИСТИКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ.....36

Отоларингология

В.А. Батурин, Е.В. Щетинин, В.И. Кошель, С.А. Ерофеев,
 И.Ф. Демиденко, М.В. Батурина, Е.В. Рябцева
**МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
 СТАНДАРТИЗАЦИИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТОВ.....**39

Морфология

М.А. Долгашова
**АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСУДИСТЫХ ВЕТВЛЕНИЙ
 КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ЛЮДЕЙ ПЕРВОГО И ВТОРОГО ПЕРИОДОВ ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА.....**46

Экспериментальная медицина

Н.И. Кучерко, Б.Д. Минаев, В.А. Батурин
**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ
 ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ АЦЕТОНА И АЦЕТАТА СВИНЦА.....**49

П.С. Филипенко, И.С. Салий, Г.В. Потапов
**ВЛИЯНИЕ ИОНОЛА НА ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ПЕЧЕНИ СОБАК
 С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ.....**53

Фармация

А.С. Никитина
**ПОЛИСАХАРИДЫ ИССОПА ЛЕКАРСТВЕННОГО, КУЛЬТИВИРУЕМОГО В УСЛОВИЯХ
 СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ.....**56

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

Ю.А. Краснокутский, Т.А. Долженко
ГИГАНТСКАЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ МЕЗЕНХИМОМА САЛЬНИКОВОЙ СУМКИ.....59

ОБЗОРЫ

Л.М. Курилова, Н.Г. Куликова
**СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ КАРДИАЛЬНЫХ
 ДИЗРЕГУЛЯЦИЙ У ЖЕНЩИН В ИНВОЛЮЦИОННОМ ПЕРИОДЕ.....**61

ЛЕКЦИЯ. В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

В.А. Батурин, Е.В. Щетинин
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕСПИРАТОРНОГО МИКОПЛАЗМОЗА.....65

© Коллектив авторов, 2007
УДК 616-005.4:576.8.095.52 (045)

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТЕАЗЫ ОКСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА – ЖИТЕЛЕЙ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ

О.И. Боева, Е.В. Щеглова, И.В. Терентьева, А.В. Ягода
Ставропольская государственная медицинская академия

Одним из генов-кандидатов на участие в развитии сердечно-сосудистых заболеваний является ген синтетазы оксида азота (NO) 3-го типа (NOS3) [2, 5]. Эндотелиальная NO-синтетаза является конституциональным ферментом, то есть экспрессируется и в условиях физиологической нормы, и при патологии. Снижение активности этой изоформы фермента приводит к нарастанию эндогенной недостаточности NO – эндотелиального фактора релаксации, нарушению вазомоторики, усилению процессов тромбообразования и атерогенеза, прежде всего в коронарном русле, что является одним из ключевых звеньев патогенеза ишемической болезни сердца (ИБС) [12]. Ген NOS3 расположен на хромосоме 7q35-36. Лишь для одного из 4-х известных полиморфизмов гена NOS3 идентифицирована гомологичность структур генотипа и кодируемой аминокислотной последовательности: замена гуанина тимидином в 894 позиции (G894T) 7 экзона гена NOS3 приводит к замещению глутаминовой кислоты аспарагиновой в 298 позиции молекулы фермента (Glu298Asp) [10]. В большинстве сообщений указывается на существование ассоциации между гомо- и/или гетерозиготностью по аллелю Asp и склонностью к развитию и/или более тяжелому течению ИБС [5, 10, 14, 6]. Вместе с тем в ряде других исследований на Европейской популяции не удалось подтвердить связи данного полиморфизма с уровнем активного продукта гена (NO) и роли Glu/Asp в развитии ИБС [4, 9, 17, 20]. Столь противоречивые данные диктуют необходимость дальнейшего изучения влияния полиморфизма гена NOS3 на этиопатогенез коронарного атеросклероза и ИБС.

Целью исследования было изучение полиморфизма гена NOS3 в совокупности с концентрациями его активного продукта (оксида азота) в плазме крови больных ИБС и их ассоциации с риском развития и неблагоприятного клинического течения заболевания у жителей Ставропольского края.

Материал и методы. В исследование были включены 86 пациентов (74% мужчин) кардиологического стационара в возрасте от 33 до 70 лет (средний возраст

56,2±9,3 лет), перенёсших острый коронарный синдром (ОКС). Из них у 47 больных ОКС реализовался в острый инфаркт миокарда, у 39 – в прогрессирующую стенокардию. Клинические формы ИБС выделяли на основании классификации ВКНЦ АМН СССР (1983) в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1979).

Критериями отбора являлись клинико-биохимические и электрокардиографические признаки стабилизации состояния больных, артериальное давление не более 160/100 мм рт. ст., хроническая недостаточность кровообращения, не превышающая I-II ФК по NYHA, а также отсутствие тяжёлой сопутствующей патологии (сахарный диабет, заболевания печени и почек в фазе обострения, злокачественные новообразования). ОИМ в анамнезе имелся у 54 пациентов, из них 24% переносили его неоднократно. Гиперхолестеринемия установлена у 39 пациентов. Уровень общего холестерина в среднем по группе составил 5,6±1,4 ммоль/л, холестерина липопротеидов высокой плотности 1,04±0,03 ммоль/л. У 70 больных была избыточная масса тела (индекс Кетле больше 25), в среднем по группе индекс Кетле составил 27,9±4,1 кг/м². К моменту обследования все больные, не имевшие противопоказаний, получали терапию нитратами.

Контрольную группу составили 36 практически здоровых лиц, сопоставимых с больными по полу и возрасту, с отрицательным результатом тредмил-теста, отсутствием «классических» факторов риска и проявлений атеросклероза в анамнезе. Обследованные были жителями Ставропольского края, не состояли в родстве, характеризовались сходным социально-экономическим и этническим составом. Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании.

Венозную кровь забирали утром после 12-часового голодания в вакуумные пробирки, содержащие 0,1 часть 0,129M ЭДТА на 10 частей крови. Количественное определение содержания в плазме крови нитрата – стабильного метаболита NO – проводили с помощью наборов «Parameter, Total NO/Nitrite/Nitrate», фирмы «RnD Systems, Inc», США. Результаты выражали в мкмоль/л.

Выделение геномной ДНК из венозной крови обследуемых проводили методом фенол-хлороформной

экстракции. Полиморфизм гена NOS3 Glu298Asp определяли по методике, описанной Д.А. Затеищиковым и соавт. [1]. Амплификацию полиморфных участков генов осуществляли на амплификаторе Master Cycler («Eppendorf», Германия). Для амплификации фрагмента ДНК, содержащего полиморфный маркер Glu298Asp, использовали следующие праймеры: NOS298L (5'-AAGGCAGGAGACAGTGGATGGA-3) и NOS298R (5'-CCCAGTCAATCCSTTTGGTGCTCA-3). В результате ПЦР получают 3 фрагмента ДНК. Наличие одной полосы ДНК длиной 248 п.н. соответствует генотипу Glu/Glu, двух полос (158 и 90 п.н.) — гомозиготе Asp/Asp, трех полос (90, 158 и 248 п.н.) — гетерозиготе Glu/Asp.

Статистический анализ материала проведен с использованием методов как параметрической, так и непараметрической статистики при помощи ППП «Statistica 6.0 for Windows». Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Правильность распределения частот генотипов определялась соответствием равновесию Hardy-Weinberg ($p^2 + 2pq + q^2 = 1$). Для оценки связи полиморфизма гена EDN1 с возникновением и различными клиническими вариантами ИБС рассчитывали коэффициент относительного риска (ОР) Вульфа. Работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Результаты. Как известно, распределение G и T аллелей в различных этнических группах неравномерно: лица гомозиготные по аллелю T чаще встречаются среди европейцев (10,73%), чем среди азиатов (0,48%,

$p = 0,0006$), американских индейцев и испанцев [5, 18, 19]. Среди больных ОИМ данные по распространенности аллеля T очень разнятся: от 2% в японской популяции до 36% среди европейцев [10]. В нашем исследовании распределение вариантов генотипа гена NOS3 у больных оказалось следующим: Glu/Glu – 45%, Glu/Asp – 48%, Asp/Asp – 7%. Распределение соответствовало равновесию Харди–Вайнберга. Частоты аллелей Glu и Asp составили соответственно 0,69 и 0,31 ($p < 0,05$). В контрольной группе вариант Glu/Glu встречался достоверно реже и составил 17% ($p < 0,05$), в то время как генотип Glu/Asp имели 50% доноров ($p < 0,05$), а Asp/Asp – 33%. Частоты аллелей Glu и Asp статистически не отличались. Относительный риск ИБС составил 3,07 для носителей аллеля Glu и 3,99 – для лиц, имеющих генотип Glu/Glu, что свидетельствует о положительной связи данного аллеля с ИБС. ОР равный 0,33 для аллеля Asp, 0,92 – для генотипа Glu/Asp и 0,15 – для генотипа Asp/Asp, свидетельствует об устойчивости носителей данного аллеля, в особенности гомозиготного генотипа, к развитию ИБС. В связи с тем, что пациентов, гомозиготных по аллелю Asp, в данной выборке оказалось лишь семеро, в основном анализировали группу больных, гомозиготных по аллелю Glu, и больных, генотип которых содержал аллель Asp.

Как следует из таблицы 1, распределение генотипов, связанных с разновидностями Glu298Asp гена NOS3, не имело достоверной связи с наличием или от-

Таблица 1

Распределение генотипов полиморфного маркера Glu198Asp гена NOS3 у больных ИБС в зависимости от наличия факторов риска и клинических характеристик

Клинико-anamnestические характеристики		Генотип в %		Уровень значимости различий p^*
		Glu/Glu (n=39)	Glu/Asp, Asp/Asp (n=48)	
Пол	муж (n=64)	52	48	0,05
	жен (n=23)	26	74	
Возраст начала ИБС	до 55 лет (n=28)	67	33	0,02
	с 55 лет (n=59)	37	63	
ИМ в анамнезе	нет (n=12)	58	42	0,4
	есть (n=74)	43	57	
Исход ОКС	НС (n=39)	40	60	0,2
	ОИМ (n=47)	49	51	
Семейный анамнез ИБС	нет (n=15)	22	78	0,04
	есть (n=71)	51	49	
ГБ	нет (n=22)	45	55	0,7
	есть (n=65)	45	55	
Общий холестерин	< 5,2 (n=39)	47	53	0,8
	> 5,2 (n=27)	44	56	
Холестерин ЛВП	> 0,9 (n=46)	44	56	0,8
	< 0,9 (n=18)	48	52	

* - двусторонний точный критерий Фишера. ГБ – гипертоническая болезнь. ЛВП – липопротеин высокой плотности.

Содержание NO в плазме крови больных в зависимости от наличия факторов риска и клиничко-anamнестических характеристик ИБС

Клиничко-anamнестические параметры		NO, фмоль/мл	Уровень значимости различий <i>p</i> *
Пол	муж (n=48)	58,6±9,57	0,39
	жен (n=18)	56,9±6,42	
Возраст	< 50 (n=18)	62,7±11,02	0,05
	> 50 (n=48)	55,9±10,46	
Возраст начала ИБС	до 55 лет (n=42)	56,2±4,23	0,3
	с 55 лет (n=24)	59,2±8,26	
Курение	да (n=38)	51,4±6,31	0,004
	нет (n=28)	64,3±11,02	
ИМ в анамнезе	есть (n=53)	58,1±10,83	0,2
	нет (n=13)	54,0±5,07	
Исход ОКС	НС (n=29)	56,02±7,22	0,26
	ОИМ (n=37)	59,3±4,26	
ГБ	есть (n=49)	57,3±5,13	0,45
	нет (n=17)	58,0±9,68	
Общий холестерин	< 5,2 (n=40)	58,8±4,14	0,14
	> 5,2 (n=26)	54,03±9,41	
Холестерин ЛВП	< 0,9 (n=47)	59,8±3,67	0,15
	> 0,9 (n=19)	54,3±6,27	

* – по данным U критерия Манна-Уитни.

существом большинства проанализированных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и клинических характеристик в обследованной группе больных. Статистически значимые различия частот генотипов выявлены после разделения больных на подгруппы с учётом некоторых немодифицируемых факторов риска. Среди мужчин гомозиготы по аллелю Glu встречались в два раза чаще, чем среди женщин; частота данного аллеля составила 0,73. 74% женщин имели в генотипе аллель Asp, хотя частоты аллелей Glu и Asp существенно не отличались (0,56 и 0,44 соответственно). При выделении подгрупп больных в зависимости от времени манифестации ИБС и наличия ИМ у родственников 1-2-й степени родства не было отмечено различий по частоте аллелей Lys и Asn. В то же время генотип Glu/Glu почти в два раза чаще встречался в случаях дебюта заболевания в возрасте до 55 лет и отягощённого семейного анамнеза. Клинический вариант ИБС, наличие и количество перенесённых ранее ОИМ, факт гипертонической бо-

лезни в качестве сопутствующей патологии, показатели липидтранспортной функции крови и весоростовой индекс не имели достоверной ассоциации с вариантом генотипа.

В целом достоверных различий содержания нитрата в плазме крови пациентов (57,6±1,7) и здоровых лиц (53,8±1,06) не отмечено ($p < 0,05$). Анализ концентрации нитрата в зависимости от варианта генотипа выявил тенденцию к относительному снижению показателя у гомозигот по аллелю Asp. Уровень значимости различий составил 0,25, что соответствовало 75% вероятности их достоверности. Статистически значимое снижение концентрации нитрата в плазме крови отмечено у курящих и пациентов старше 50 лет (табл. 2).

Обсуждение. Результаты мета-анализа, опубликованные в 2004 г., показали, что для лиц гомозиготных по аллелю Asp риск ИБС на 32% выше по сравнению с носителями других генотипов [5]. При попытке объяснения механизма влияния мутации в 7 экзоне гена

была обнаружена связь аллеля Asp298 в генотипе NOS3 с нарушением антикоагулянтной функции эндотелия у женщин, снижением эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии у молодых курильщиков, с уменьшением биосинтеза оксида азота [1, 13]. Последнее может быть обусловлено функциональными или структурными дефектами NOS3 (нарушение транскрипции, стабильности матричной РНК, образование каталитически дефектного протеина) или с ускорением деградации фермента [6]. Однако, при сравнении ферментативной активности рекомбинантных молекул, имеющих аспарагиновую или глутаминовую кислоты в 298 позиции, а также степени эндогенной ингибции обоих вариантов фермента различий получено не было [15].

В ходе Европейского исследования ЕСТИМ среди больных инфарктом миокарда французов выявлен повышенный риск для носителей Glu/Glu генотипа, тогда как в ирландской популяции подобной взаимосвязи выявлено не было [17]. Результаты 8-летнего наблюдения 3052 здоровых мужчин в Англии свидетельствовали об отсутствии ассоциации данного полиморфизма с уровнем NO и риском ИБС в данной популяции больных [11]. Не удалось подтвердить значения Glu/Asp в развитии ИБС и в ряде других исследований [4, 9, 20].

В то же время есть свидетельства роста концентрации NO и его метаболитов в плазме крови больных ИБС [3]. Усиление синтеза NO при ИБС подтверждается исследованиями, в которых выявлено, что миокардиальная ишемия сопровождается повышением экспрессии эндотелиальной и индуцибельной NO-синтетазы [16]. В экспериментах на изолированных клеточных культурах и на животных было получено подтверждение связи увеличения плазменного содержания метаболитов NO как с активацией продукции, так и угнетением его метаболизма за счет снижения активности супероксиддисмутазы [8]. S. Ferlito [7] выдвинул гипотезу о компенсаторной и протективной роли увеличения продукции NO при острой миокардиальной гипоксии. Дефекты синтеза этого медиатора при длительном течении ИБС, вероятно, являются результатом потери способности эндотелия к адекватной регуляции тонуса коронарных сосудов.

Одним из критериев включения больных в наше исследование была клинико-биохимическая стабилизация состояния. Поэтому отсутствие достоверных различий содержания NO₃ в плазме крови больных ИБС и здоровых может быть объяснено экзогенным поступлением донаторов оксида азота – органических нитратов.

Заключение. Таким образом, в южно-российской популяции выявлена положительная связь-ассоциация между гомозиготностью по аллелю Glu и развитием ИБС. Присутствие в генотипе аллеля Asp является протективным вариантом по отношению к ИБС. Выявлена тенденция к увеличению частоты генотипа Glu/Glu преимущественно у мужчин с ранним началом заболевания и отягощенным по сердечно-сосудистым осложнениям семейным анамнезом. Сведения о влиянии на риск развития коронарной болезни генотипов NOS3 могут прояснить вопрос о повышении вероятности возникновения этого заболевания у некоторых больных, несмотря на отсутствие наиболее распространенных модифицируемых факторов риска. В будущем типирование генетического маркера NOS3, возможно, позволит более четко определять показания к различным

видам первичной профилактики и терапии ИБС.

Полученные данные свидетельствуют также об отсутствии взаимосвязи между вариантом полиморфного маркера Glu298Asp гена NOS3 и концентрацией его активного продукта в плазме крови у больных, получающих органические нитраты. Тем не менее, табакокурение и возраст старше 50 лет могут способствовать ухудшению ответа больных на терапию нитропрепаратами.

Литература

1. Затейщиков, Д.А. Полиморфизм генов NO-синтетазы и рецептора ангиотензина II 1-го типа и эндотелиальный гемостаз у больных ишемической болезнью сердца / Д.А. Затейщиков, Л.О. Минушкина, О.Ю. Кудряшова // Кардиология. – 2000. – № 11. – С. 28-32.
2. Минушкина, Л.О. Изучение ассоциации эндотелиальной дисфункции и полиморфных маркеров гена NO-синтетазы у больных ишемической болезнью сердца / Л.О. Минушкина, Д.А. Затейщиков, О.Ю. Кудряшова и др. // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. Труды республиканской научно-технической конференции. – Витебск, 2000. – С. 145-148.
3. Akarasereenont, P. Serum nitric oxide in patients with coronary artery disease / P. Akarasereenont, T. Nuamchit, P. Khunawat // J. Med. Assoc. Thai. – 2001. – № 84. – P. 730-739.
4. Aras, O. Endothelial nitric oxide gene polymorphism (Glu-298Asp) is not associated with coronary artery disease in Turkish population / O. Aras, N.Q. Hanson, S.M Bakanay, et al. // Thromb. Haemost. – 2002. – № 87. – P. 347-349.
5. Casas, J.P. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects / J.P. Casas, G.L. Cavalleri, S.E. Humphries et al. // Circulation. – 2004. – № 109. – P. 1359-1365.
6. Dosenko, V.E. Allelic polymorphism of endothelial NO - synthase gene and its functional manifestations / V.E. Dosenko, V.Y. Zagorij, N.V. Haytovich et al. // Act. Biochim. Pol. – 2006. – № 2. – P. 299-302.
7. Ferlito, S. Nitrite plasma levels in acute and chronic coronary heart disease / S. Ferlito, M. Galina // Minerva. Cardioangiol. – 1997. – №45. – P. 553-558.
8. Gielen, S. Exercise training in coronary artery disease and coronary vasomotion / S. Gielen, G. Schuler, R. Hambrecht // Circulation – 2001. – № 103. – P. 1-6.
9. Granath, B. Lack of evidence for association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and coronary artery disease in the Australian Caucasian population / B. Granath, R.R. Taylor, F.M. Van Bockxmeer et al. // J. Cardiovasc. Risk. – 2001. – № 8. – P. 235-241.
10. Hingorani, A.D. A common variant of the endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) is a major risk factor for coronary artery disease in the UK / A.D. Hingorani, C.F. Liang, J. Fatibene et al. // Circulation. – 1999. – № 100. – P. 1515-1520.
11. Jeerooburkhan, N. Genetic and environmental determinants of plasma nitrogen oxides and risk of ischemic heart disease / N. Jeerooburkhan, L.C. Jones, S. Bujac et al. // Hypertension. – 2001. – № 38. – P. 1054-1061.
12. Kinay, S. Endothelial function and coronary artery disease / S. Kinay, P. Lippy, P. Ganz // Curr. Opin. Lipidol. – 2001. – № 12. – P. 383-389.
13. Leeson, C.P.M. Glu298Asp endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism interacts with environmental and dietary factors to influence endothelial function. / C.P.M. Leeson,

- A.D. Hingorani, M.J. Mullen // *Circulation Research*. – 2002. – № 90. – P. 1150-1153.
14. Colombo, M.G. Evidence for association of a common variant of the endothelial nitric oxide synthase gene (Glu2983Asp polymorphism) to the presence, extent and severity of coronary artery disease / M.G. Colombo, M.G. Andreassi, U. Paradossi et al. // *Heart*. – 2002. – № 87. – P. 525–528.
15. Mc Donald, D.M. Functional comparison of the endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp polymorphic variants in human endothelial cells // D.M. McDonald, N.J. Alp, K.M. Channon // *Pharmacogenetics*. – 2004. – № 14. – P. 831–839.
16. Penghai. W. Measurement of nitric oxide and peroxyntirite generation in post ischaemic heart / W. Penghai, J. Zeweir // *J. Biol. Chem.* – 1996. – № 271. – P. 29223–29230.
17. Poirier, O. Polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene: no consistent association with myocardial infarction in the ECTIM study // O. Poirier, C. Mao, C. Mallet et al. // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1999. – № 29. – P. 284-290.
18. Rosas-Vargas, H. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism in the Indian and Mestizo populations of Mexico / H. Rosas-Vargas, A. Flores-Segura, B. Guizada-Claire et al. // *Hum. Biol.* – 2003. – № 75. – P. 91–96.
19. Serrano, N.C. Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms of clinical importance in cardiovascular illnesses: effect of ethnicity on the distribution in the Colombian population (In Spanish) / N.C. Serrano, L.A. Diaz, M.C. Paez et al. // *Colombia COLCIENCIAS*. – Bogota, 2005. – Technical report.
20. Wang, C.L. Lack of association between the Glu298Asp variant of the endothelial nitric oxide synthase gene and the risk of coronary artery disease among Taiwanese / C.L. Wang, L.A. Hsu, Y.S. Ko et al. // *J. Formos. Med. Assoc.* – 2001. – № 100. – P. 736–740.

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ
СИНТЕАЗЫ ОКСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА –
ЖИТЕЛЕЙ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ**

**О.И. БОЕВА, Е.В. ЩЕГЛОВА,
И.В. ТЕРЕНТЬЕВА, А.В. ЯГОДА**

Целью исследования было изучение полиморфизма гена эндотелиальной синтетазы оксида азота (NOS3) в совокупности с концентрациями его активного продукта в плазме крови больных ИБС и их ассоциации с риском развития и неблагоприятного клинического течения заболевания у жителей Ставропольского края. Содержание оксида азота и Glu298Asp полиморфизм гена NOS3 изучены у 86 пациентов в возрасте от 33 до 70 лет, в том числе у 47 больных с острым инфарктом миокарда и 39 – с прогрессирующей стенокардией после стабилизации состояния. Обследованные не состояли в родстве, характеризовались сходным социально-экономическим и этническим составом.

В южно-российской популяции выявлена положительная связь-ассоциация между гомозиготностью по аллелю Glu и развитием ИБС. Присутствие в генотипе аллеля Asp является протективным вариантом по отношению к ИБС. Выявлена тенденция к увеличению частоты генотипа Glu/Glu преимущественно у мужчин с ранним началом заболевания и отягощённым по сердечно-сосудистым осложнениям семейным анамнезом. Полученные данные свидетельствуют также об отсутствии взаимосвязи между вариантом полиморфного маркера Glu298Asp гена NOS3 и концентрацией его активного продукта в плазме крови у больных получающих органические нитраты. Табакокурение и возраст старше 50 лет могут способствовать ухудшению ответа больных на терапию нитропрепаратами.

Ключевые слова: полиморфизм гена эндотелиальной синтетазы оксида азота, ишемическая болезнь сердца

**ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE
GENE POLYMORPHISM IN ISCHEMIC HEART
DISEASE PATIENTS OF STAVROPOL TERRITORY**

**BOYEVA O.I., SHEGLOVA E.V.,
TERENTYEVA I.V., YAGODA A.V.**

The purpose was to study endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene polymorphism and its active product concentration in plasma of ischemic heart disease (IHD) patients and their association with the development and adverse clinical evolution of the disease among population of Stavropol Territory. The nitric oxide level and Glu298Asp polymorphism of NOS3 gene were studied in 86 patients aged from 33 till 70 years including 47 patients with an acute myocardial infarction and 39 - with progressing angina after stabilization of clinical status. In the South Russian population positive association was revealed between Glu allele homozygosity and risk of IHD. Presence of Asp allele was identified as a protective genotype regarding IHD. The Glu/Glu genotype prevailed among men with early IHD and complicated cardiovascular family anamnesis. The data obtained testify to the absence of association between the type of Glu298Asp polymorphic marker and plasma concentration of its active product in patients treated with organic nitrates. Smoking and the age elder 50 years can promote lack of the respond to nitrates treatment.

Key words: endothelial nitric oxide synthase, gene polymorphism, ischemic heart disease

© Н.В. Агранович, Ю.П. Редько, 2007
УДК 616.146.2:616.89

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И ВЛИЯНИЕ ИХ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Н.В. Агранович¹, Ю.П. Редько²

¹Ставропольская государственная медицинская академия

²Городская клиническая больница № 4, Ставрополь

Разнообразные медико-социальные и психологические проблемы инвалидов и, в первую очередь, качество жизни, определяют огромный моральный и экономический ущерб, наносимый инвалидизацией обществу [2, 5, 7, 16, 17, 18].

Качество жизни (КЖ) – «это восприятие людьми своего положения в жизни в зависимости от культурных особенностей, системы ценностей и в связи с их целями, ожиданиями, стандартами и заботами». (Рекомендации ВОЗ, 2004). Другими словами, качество жизни – степень комфортности человека как внутри себя, так и в рамках общества. Эта оценка полностью зависит от состояния здоровья, психологического состояния, уровня независимости, общественного положения, факторов окружающей среды и от личных представлений человека.

В современных условиях большое значение повсеместно придается мероприятиям, способствующим повышению показателей качества жизни и интеграции инвалидов в общество. Наиболее изучены медицинские и социальные аспекты проблемы в кардиологии, гастроэнтерологии, пульмонологии, неврологии. И на основе функционирования государственных систем медико-социальной экспертизы и реабилитации определены потребности в различных видах медицинской, социальной, психологической помощи и разработаны индивидуальные программы реабилитации, социальной поддержки и улучшения качества жизни, что, безусловно, способствует наиболее полной интеграции инвалидов в общество [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 21, 25].

Негативные изменения социально-экономического положения России нашли отражение в ухудшении диспансеризации, качества профилактики и возможностей раннего выявления в том числе нефрологических заболеваний. Это отрицательно сказалось на общей заболеваемости почек и мочевыводящих путей, уровне инвалидизации, особенно у больных с нарушением функции почек – хронической почечной недостаточностью (ХПН) и находящихся на программном гемодиализе.

Именно у этой категории больных кроме снижения соматического здоровья наблюдаются психологические проблемы в образе жизни, работе, выборе профессии, семье и др.

Хотя, удельный вес болезней почек и мочевыводящих путей по данным ВОЗ весьма скромный, составляет не более 3 %, - эта проблема все более привлекает внимание клиницистов всего мира. Тенденция к увеличению больных с хронической почечной патологией объясняется нарастанием заболеваемости сахарным диабетом, постарением населения и, соответственно, увеличением числа пациентов с повреждением почек сосудистой природы, а также значительным ростом сроков жизни больных, получающих гемодиализ [2, 4, 6, 10, 16, 22].

Исходя из данных о динамике прироста терминальной ХПН в течение последних 20 лет, а также сведений о значительной распространенности хронических заболеваний почек, эксперты прогнозируют рост численности этой категории больных и в дальнейшем [2, 6, 8, 10, 12].

Несмотря на важность проблемы ХПН, вопросы социально- психологической адаптации больных с данной патологией остаются недостаточно изученными.

В настоящее время возрастает интерес к изучению психосоматических расстройств при заболеваниях почек с наличием, отсутствием ХПН и оценка их влияния на течение заболевания и качество жизни. Раннее выявление симптомов психического расстройства у больных с патологией почек позволило бы правильно и своевременно скорректировать тактику лечения и тем самым улучшить показатели качества жизни этих пациентов.

В связи с этим мы провели сравнительный анализ психологических нарушений у нефрологических больных и определили критерии оценки ограничений их жизнедеятельности на стадии ХПН.

Материал и методы. Работа выполнялась на базе краевого нефрологического отделения и центра амбула-

торного гемодиализа г. Ставрополя.

В исследование были включены 98 больных с патологией почек - сохраненной функцией и на стадии ХПН различной степени тяжести в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст 39 лет) – 54 мужчины и 44 женщины. Среди них 61% были сельские жители и 39% - городские. Большую часть обследованных (82%) составили лица от 18 до 45 лет.

Больные были разделены на 4 группы: I составили 10 больных с патологией почек без ХПН, во II группу вошли больные с ХПН 1-2 стадии (30 человек), III группу составили 29 больных с ХПН 3 стадии без гемодиализа и IV группу – больные с ХПН на терминальной стадии, получающие гемодиализ (ГД) в количестве 29 человек. Продолжительность лечения на гемодиализе составила от 1 до 132 месяцев (в среднем 3 года 1 месяц).

В работе применялись физикальные, клинические, биохимические, функциональные методы исследования. Клинические и анамнестические данные включали пол, возраст, трудовую занятость, продолжительность и тип диализа, уровень артериального давления, исследования крови и мочи. Для динамически изменяющихся показателей анализировался их средний уровень за год.

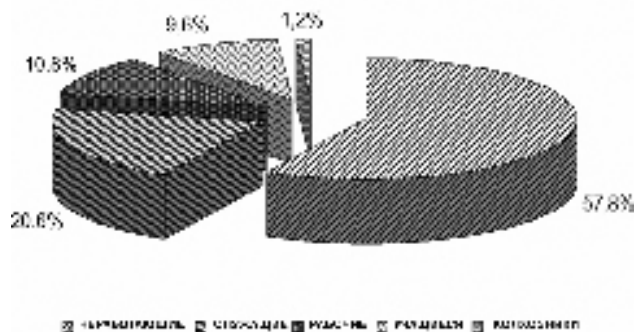
У каждого больного были определены показатели качества жизни (КЖ). Для оценки связанного со здоровьем КЖ использовали методику

SF-36 Health Status Survey, которая включала показатели физического состояния (PF), эмоционального состояния (RE), ролевого функционирования - влияния физического состояния на повседневную деятельность (RP), витальности (энергичности) (VT), выраженности болевого синдрома (BP), общего состояния здоровья (GH), социального функционирования (SF), психического здоровья (MH).

Для оценки психического состояния больных использовались критерии распознавания депрессий и госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), разработанная A.S. Zigmond, R.P. Snaith [23], цветовой диагностический тест М. Люшера [15], факторный личностный вопросник Р. Кеттелла [1]. Шкала HADS относится к субъективным методам и предназначена для скринингового выявления тревоги и депрессии у пациентов соматического стационара. Она проста в применении, не требует много времени на обработку данных, не вызывает затруднения у пациентов. В основу методики М. Люшера положен феномен цветопредпочтения, используемый для диагностики нервно-психического состояния и выявления внутриличностных конфликтов. Реакция на цвет складывается из двух факторов: индивидуальное восприятие цвета зрительным анализатором и эмоциональная готовность организма к данному воздействию.

Метод Р. Кеттелла в медицинской практике используется для диагностики пациентов, имеющих временные нарушения адаптации или личностные нарушения. Полученные данные позволяют выявить индивидуальные психологические особенности личности, определить степень эмоционально-поведенческих отклонений и найти компенсаторные механизмы поддержания психического здоровья.

У пациентов III и IV групп применялась, кроме того, шкала Занга [24] для самооценки степени тяжести



выявленной депрессии и динамики ее в процессе терапии.

При статистическом анализе для оценки групповых различий применяли t – критерий Стьюдента, тесты Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова.

Результаты исследования. Социальный статус обследованных больных представлен на рисунке.

Анализ больных, находившихся на программном гемодиализе (ГД), показал, что работающие в этой группе составили 27%, неработающие – 73%. Среди работающих было 70% мужчин и 30% женщин. Среди имеющих высшее образование работали 60% пациентов, а при наличии среднего или среднетехнического образования трудоустроенных было только 10% ($p < 0,001$).

Проведенные исследования показали, что в группе больных с хроническими заболеваниями почек без нарушения азотовыделительной функции симптомы психосоматического расстройства встречались редко. Лишь у 0,7–0,8% пациентов были отмечены симптомы тревоги и беспокойства, которые возможно были проявлениями личностных черт.

Обследование по методике Р.Кеттелла выявило, что у больных с патологией почек на доазотемической стадии показатель по шкале MD (стремление выглядеть в благоприятном свете) отмечен в 57,8% (59 человек), по шкале FB (стремление выглядеть хуже, чем на самом деле) у 10 пациентов (10,2%). Психологический статус по методике М. Люшера характеризовался эмоциональной напряженностью только у 5% обследованных больных. В остальных случаях – не отличался от нормы.

В группе больных на начальной стадии ХПН преобладали симптомы раздражительности и беспокойства (29%), немотивированной апатии в сочетании с общей слабостью, сонливостью и снижением общей работоспособности (18%). Симптомы депрессии наблюдались у 9-10% больных, среди которых преобладали женщины (72%).

Отмечалось увеличение количества больных по шкале FB методики Р. Кеттелла до 25,8%. Оценка психологического статуса по методике М. Люшера показала выраженные изменения в эмоциональной сфере у 46% больных.

Наиболее выражены симптомы тревоги и депрессии у больных с тяжелой степенью почечной недостаточности (3 и 4 группы). Выглядеть хуже, чем есть на самом деле, отмечалось в 89% случаев (90 человек). Причем, крайняя степень депрессии отмечена у 53% больных ХПН III степени с малым сроком течения заболевания (от нескольких месяцев до 1 года). В группе больных с большим сроком болезни симптомы депрессии несколько меньше (41%), но сохраняются и усили-

ваются явления тревоги и беспокойства в 56% случаев. На фоне лечения программным гемодиализом достоверно снижается частота и выраженность синдромов психологической дезадаптации: невротического, психотического и тревожного расстройств (до 21%), происходит трансформация стиля межличностного поведения, повышается уровень качества жизни. Оказалось, что патогенные психогенные и эмоциональные изменения и синдромы психической неуравновешенности наименее выражены у лиц с более высоким уровнем качества жизни (гемодиализ) и наиболее - у пациентов со сниженным уровнем качества жизни (ХПН III стадии без гемодиализа).

Сравнительный анализ результатов оценки КЖ по методике SF-36 работающих и неработающих выявил, что у трудоустроенных больных показатели субъективной удовлетворенности жизнью более высокие, чем у неработающих (табл.1). Они более активны, их эмоциональное состояние в меньшей степени оказывает

Определялись достоверные различия по пяти шкалам: физическое состояние, общее здоровье, витальность, социальное функционирование и психическое состояние.

При оценке корреляции между КЖ, оцененным с помощью методики SF-36, и социально психологическими факторами, полученными с помощью критериев госпитальной шкалы тревоги и депрессии Зигмунда и шкалы Занга, выявлена достоверно значимая связь между уровнем депрессии и всеми показателями качества жизни ($p < 0,05$). Выявлена также достоверная связь между тревожностью пациентов по пяти шкалам (PF, RP, VT, SF, MH) ($p < 0,05$).

Обсуждение. Полученные результаты исследования свидетельствуют о появлении в психологическом статусе изменений, как выполняющих функцию переживания процесса, связанного с выполнением лечебных мероприятий (гемодиализ), так и преодоления препятствий, которые болезнь ставит на пути «внутрен-

Таблица 1

Показатели качества жизни работающих и не работающих пациентов ($X \pm m$)

Показатель качества жизни	Работающие	Не работающие	P
PF	69,1 ± 15,3	54,9 ± 18,6	нд
RP	49,7 ± 37,5	30,4 ± 45,3	нд
BP	70,6 ± 31,0	41,6 ± 27,7	< 0,001
GH	40,4 ± 17,3	36,7 ± 16,5	нд
V	66,1 ± 17,1	43,3 ± 19,8	< 0,01
SF	81,0 ± 22,7	80,8 ± 23,5	нд
RE	81,6 ± 29,9	40,5 ± 42,7	< 0,0005
MH	69,2 ± 16,9	68,1 ± 18,2	нд
HT	3,9 ± 1,1	3,5 ± 1,3	нд
Суммарный показатель физического здоровья	229,8 ± 80,7	163,6 ± 81,6	< 0,003
Суммарный показатель психического здоровья	297,9 ± 82,7	232,7 ± 85,9	< 0,005

Примечание. Суммарный показатель физического здоровья (PF+RP+BP+GH); суммарный показатель психического здоровья (V+SF+RE+MH); нд – различия недостоверны.

влияние на общее состояние здоровья и психический статус (V и BP) в повседневной жизни. У работающих пациентов отмечены более высокие показатели физического (PF) и, особенно, психического состояния (MH). Достоверных различий основных показателей КЖ между мужчинами и женщинами в группе работающих выявлено не было.

В работе была отмечена более низкая способность к реабилитации у больных ХПН, развившейся на фоне сахарного диабета и мочекаменной болезни. Однако численность этой группы была невелика, поэтому достоверность данной тенденции оценить сложно.

При сравнении показателей КЖ в зависимости от возраста (табл. 2), было выявлено, что показатели КЖ были достоверно выше в группе больных до 40 лет.

ней потребности жизни». Необходимость длительного (пожизненного) лечения с применением неоднократных оперативных вмешательств, ограничения в работе, жизненной активности, семье приводят раннему формированию признаков невротизации и астенизации, а в дальнейшем и депрессии у больных с ХПН.

Результаты показателей качества жизни пациентов с хроническими заболеваниями почек и ХПН, не получающих диализное лечение и находящихся на ГД, с качеством жизни в общей популяции схожи с результатами исследований, проводимыми у нас в стране и зарубежом [16, 24].

Четко определялось влияние на качество жизни больных таких показателей, как депрессия, тревога, возраст, продолжительность диализа, ценностные ори-

Сравнительный анализ взаимосвязи качества жизни и возраста пациентов, находящихся ГД

Показатели качества жизни	Возраст		P
	18–40 лет	41–60 лет	
PF	53,02	70,35	0,010*
RP	39,40	50,36	0,17
BP	64,26	68,40	0,35
GH	48,34	60,27	0,008*
VT	54,05	71,24	0,0003*
SF	63,25	78,19	0,012*
RE	54,32	67,24	0,31
MH	58,55	76,01	0,037*

Примечание. *- достоверные различия между группами: 18-40 лет и 41-60 лет.

ентации, индивидуально-типологические особенности. Обнаружено, что качество жизни больных, находящихся на гемодиализе, ниже, чем в общей популяции (в большей степени за счет физического состояния), но выше, чем у больных без диализного лечения. Выявлена обратная взаимосвязь между качеством жизни и уровнем депрессии, астении, возрастом пациентов, продолжительностью диализа. Показатели КЖ достоверно выше в группе 18-40 лет.

Основываясь на этих результатах, мы можем сделать вывод о том, что у больных с терминальной стадией ХПН, не получающих ГД, показатели жизни снижены значительно по всем шкалам. Астения, депрессия и невозможность реализации творческой деятельности отрицательно влияют на качество жизни больных, получающих ГД. В то же время возможность реализовать себя в труде, духовная и физическая близость с любимым человеком положительно влияют на КЖ диализных больных.

Установлено, что наличие депрессии и тревоги снижают качество жизни больных по большинству шкал. Вместе с тем выявлено, что образовательный уровень ГД больных тесно связан и оказывает влияние на КЖ пациентов. Среди лиц с высшим образованием, занимавшихся до поступления на ГД квалифицированным трудом, зарегистрирован самый высокий процент работающих. В этом случае, как правило, больные сохраняли работу по специальности, и качество их жизни находилось на достаточно высоком уровне. В то же время возможность заниматься физическим трудом (им чаще всего были заняты лица со средним образованием) при лечении ГД ограничена. В случае трудоустройства этой категории больных отрицательные факторы КЖ отступали на второй план, а качество жизни больных и психическая адаптация к болезни существенно улучшались.

Данные наших исследований согласуются с концепцией психосоматической типологии, базирующейся на представлениях Н.П. Бехтеревой [2], и подтвержда-

ют взаимосвязь центральных дизрегуляторных нарушений с местными патогенными факторами. Психологические и социальные факторы, по всей вероятности, не являются этиологическими, но включаются в патогенетические механизмы ХПН, моделируя течение заболевания и влияя на качество жизни пациентов.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют, что образовательный уровень независимо влияет на трудовую занятость пациентов на ГД (особенно в группе до 45 лет) и их психическое здоровье. Формирование направленности на повышение образовательного уровня ГД больных молодого возраста, коррекция эмоционального и психического состояния могут способствовать улучшению трудовой реабилитации этих пациентов, а, следовательно, улучшению качества их жизни. Основными факторами, достоверно снижающими качество жизни пациентов с ХПН на ГД и оказывающих влияние на большинство шкал КЖ, являются депрессия и тревога. Психофункциональные сдвиги на различных этапах развития ХПН имеют достаточно специфический характер и для снижения темпов прогрессирования заболевания и улучшения качества жизни пациентов требуют серьезного подхода в лечении. У этой категории больных должна использоваться не только медицинская коррекция в виде своевременного назначения и правильного подбора фармакологических средств, но и привлечение к лечению невропатологов, психологов, психиатров и психотерапевтов на всех этапах лечения и реабилитации.

Литература

1. Александровская, Э.М. Адаптированный модифицированный вариант личностного вопросника Р. Кеттелла / Э.М. Александровская, И.Н. Гильяшева // Метод. Рекомендации. – М., 1993. – С. 7–10.
2. Барабыкина, Е.В. Качество жизни и выживаемость больных молодого возраста, находящихся на лечении хроническим гемодиализом / Е.В. Барабыкина, И.А. Васильева,

- Л.М. Смирнова // Нефрология. – 2003. - № 7. – С. 41–45.
3. Бехтерева, Н.П. Здоровый и больной мозг человека / Н.П. Бехтерева – Л.: Наука, 1980. – 208 с.
 4. Васильева, И.А. Психическая адаптация больных хронической почечной недостаточностью к лечению гемодиализом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.А. Васильева. – СПб, 1992. – 20 с.
 5. Гордюшина, И.В. Клинико-лабораторные показатели в реабилитации больных с почечной патологией / И.В. Гордюшина, Р.П. Савченко, А.Ю. Петров // Восстановительная медицина и реабилитация. 1 межд. Конгресс. – М., 2004. – С. 90-91.
 6. Земченков, А.Ю. Качество жизни пациентов с хронической почечной недостаточностью, корректируемой заместительной терапией / А.Ю. Земченков, С.В. Кондуров, С.Л. Гаврик // Нефрология и диализ. – 1999. – Т.1, №2. – С. 118-127.
 7. Осадчих, А.И. Теоретические предпосылки структуры и содержания реабилитационно-экспертной диагностики / А.И. Осадчих // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 1998. - №3. – С. 3-7.
 8. Основные показатели здоровья и здравоохранения РФ // Статистические материалы. – М., 2005. – 31 с.
 9. Постановление Минтруда и социального развития РФ «Об утверждении положения об индивидуальной программе реабилитации инвалидов» от 19 декабря 1996 г. - №14.
 10. Петрова, Н.Н. Факторы, влияющие на реабилитацию больных, находящихся на лечении гемодиализом / Н.Н. Петрова // Тер. арх. – 1995. - № 67(8). – С. 22-23.
 11. Петрова, Н.Н. Тревожные расстройства у больных с хронической почечной недостаточностью в условиях лечения гемодиализом / Н.Н. Петрова // Нефрология. - 1997. - №2. – С. 61-66.
 12. Петрова, Н.Н. Эффективность гемодиализа и качество жизни больных / Н.Н. Петрова, М.М. Тимофеев, Б.Н. Челноков // Нефрология. – 1997. – Т.1, №3. – С. 77-82.
 13. Петрова, Н.Н. К вопросу о возникновении тревожных расстройств у больных в условиях лечения гемодиализом / Н.Н. Петрова, Н.П. Ванчакова // Обзорение психиатрии и мед. психологии им. В.М. Бехтерева. – 1998. - №1. – С. 42-43.
 14. Рябов, С.И. Качество жизни больных, находящихся на лечении гемодиализом / С.И. Рябов, Н.Н. Петрова, И.А. Васильева // Клини. мед. – 1996. - №8. – С. 29–31.
 15. Тимофеев, В.А. Психодиагностика цветопредпочтением / В.А. Тимофеев, Ю.И. Филимонов // Краткое руководство практическому психологу по использованию цветового теста М. Люшера – СПб., 1995. – С. 29.
 16. Шило, В.Ю. Трудовая реабилитация пациентов на программном гемодиализе / В.Ю. Шило, А.А. Горин, А.Ю. Денисов // Нефрология и диализ. – 2002. - №4. – С. 274-276.
 17. Blake, C. Physical function, employment and quality of life end-stage renal disease / C. Blake, M.B. Codd [et.al.] // J. Nephrol. – 2000. - №13(2). – P. 142-149.
 18. Eidemak, I. Self-rated health and employment status in chronic hemodialysis patients / I. Eidemak, S. Moelsted, M. Hadani // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002. - № 17. – P. 296.
 19. Holley, J.L. An analysis of factors affecting employment of chronic dialysis patients / J.L. Holley, S. Nespor // Am. J. Kidney Dis. – 1994. - № 23(5). – P. 661-685.
 20. Locatelli, F. How long can dialysis be postponed by low protein diet and ACE inhibitors / F. Locatelli, L. Del Vecchio // Nephrol. Dial. Transplant. – 1999. – Vol. 14. – P. 1360-1364.
 21. Oberley, E.T. Renal rehabilitation: obstacles, progress and prospects for the future / E.T. Oberley, J.H. Sadler, P.S. Alt // Am. J. Kidney Dis. – 2000. - № 35(4). – P. 141-147.
 22. Sadler, J.H. Health promotion for end-stage renal disease patients / J.H. Sadler // Advans Renal Replacemnt Ther. – 1998. - № 5. – P. 275-285.
 23. Zigmond A.S. The Hospital Anxiety and Depression Scale / A.S. Zigmond, R. P. Snaith // Asta Psychiat. Scand. - 1983. – Vol.67. – P. 361-370.
 24. Zung W. A self-rating depression scale / W. Zung, N. C. Durham // Arch. Gen. Psychiat. – 1965. – Vol.12. – P. 63 -70.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И ВЛИЯНИЕ ИХ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Н.В. АГРАНОВИЧ, Ю.П. РЕДЬКО

Изучен характер психологических нарушений у 98 больных хроническими заболеваниями почек в зависимости от степени тяжести заболевания, характера оказания медицинской помощи (гемодиализ). Исследовано влияние этих нарушений на качество жизни больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН).

Установлено, что уровень образования, трудовой деятельности и психическое здоровье являются значимыми факторами в определении уровня качества жизни больных с ХПН, находящихся на гемодиализе.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, психологические нарушения, качество жизни

COMPLEX ASSESSMENT OF PSYCHOLOGICAL DISORDERS AND THEIR INFLUENCE ON THE QUALITY OF LIFE IN CHRONIC RENAL FAILURE

AGRANOVICH N.V., REDKO J.P.

Psychological disorders subjected to the degree of the disease severity and therapy approach (hemodialysis) were studied in 98 patients with chronic renal diseases. Influence of the above disorders on the quality of life in patients with chronic renal failure (CRF) was investigated.

Educational grade, labour activity and mental health were determined as significant factors providing quality of life in patients with CRF under hemodialysis.

Key words: chronic renal failure, hemodialysis, psychological disorders, quality of life

© Коллектив авторов, 2007
УДК 616.89:616-008 (045)

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И НЕОБХОДИМОСТЬ ИХ КОРРЕКЦИИ

Л.А. Теммиева¹, Х.Х. Шакова¹, И.В. Боев², М.Н. Якушенко¹

¹Кабардино-Балкарский государственный университет

²Ставропольская государственная медицинская академия

Результаты клинических наблюдений, эпидемиологических исследований, проведенных в последние годы, заставили обратить внимание на так называемую группу психосоматических функциональных заболеваний как фактор риска хронизации патологии [4].

Термин «психосоматика» впервые был применен в начале XIX века М.А. Hamilton. К числу научных концепций, оказавших существенное влияние на развитие психосоматической медицины, принадлежат теория нервизма И.М. Сеченова, психофизиологическое учение И.П. Павлова, психосоматическая теория S.Freud, а также теория стресса Н. Selier.

Современная трактовка психосоматической патологии с позиции психоанализа не отличается в сравнении с остальными теориями. В современной медицине раздел «Психосоматика» представляют исследования (клинические, психологические, эпидемиологические, лабораторные), освещающие различные аспекты биологических и психосоциальных соотношений, роль стресса в этиопатогенезе соматических заболеваний, связь патохарактерологических и поведенческих паттернов с чувствительностью к определенным соматическим заболеваниям, влияние некоторых методов лечения на психическое состояние [7].

Функциональные заболевания характеризуются отсутствием изменений результатов лабораторных и инструментальных методов обследования. К психосоматическим заболеваниям относят бронхиальную астму, язвенную болезнь, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, эндокринную патологию, вегето-сосудистую дистонию [1, 5, 8].

Наиболее характерная черта ребенка - эмоциональность. Он очень живо откликается на негативные и положительные изменения в его окружении. Они имеют очень большое значение в приспособлении ребенка к изменяющейся жизни. Однако при определенных условиях чувства могут играть и отрицательную роль, способствуя возникновению функциональных сомати-

ческих расстройств [5, 6]. Если процесс психической адаптации недостаточно эффективен, то физиологические компоненты эмоций, взаимодействуя с психогенным стрессом, приобретают патогенетическое значение в формировании психосоматических нарушений [8].

Д.Н. Исаев [5] подчеркивает большую сложность патогенеза психосоматических расстройств: "...он складывается из неспецифической наследственности и врожденной отягощенности соматическими нарушениями и дефектами; наследственного предрасположения к психосоматическим расстройствам; нейродинамических сдвигов (нарушений деятельности центральной нервной системы); личностных особенностей, психического и физического состояния во время действия психотравмирующих событий; на фоне неблагоприятных семейных и других социальных факторов; особенности психотравмирующих событий".

Свойства нервной системы, тип нервной системы, темперамент, характер являются той природной конституциональной основой, которая позволяет проводить индивидуально-психотипологическое различие подростка, располагающегося в определенном диапазоне личностно-характерологического континуума [2].

К сожалению, методы психологического обследования и психотерапевтической помощи больным детям до сих пор не заняли должного места в педиатрической практике. Врачи чаще игнорируют психологические аспекты заболевания, которые могут оказывать существенное влияние на формирование клинической картины. Особенно это относится к субъективным переживаниям ребенка, его отношению к болезни и лечению. Как не вспомнить слова русского психолога В.Н. Мясищева: «Врач, который при лечении больного все свое внимание уделяет коме, игнорирует психику, уподобляется ветеринару» [6].

Основные идеи древнегреческого общества о психосоматических отношениях можно проиллюстрировать словами Сократа: "Неправильно лечить глаза без головы, голову без тела, так же как тело без души".

Нельзя забывать о том, что мы диагностируем, оказываем терапевтическую и психологическую помощь в первую очередь личности, страдающей тем или иным соматопсихическим или психосоматическим заболеванием. Личность как интегральная индивидуальность на всех уровнях реагирует на изменения внутри организма. Следует отметить, что за последние годы были изучены психологические особенности детей при различных соматических и психосоматических заболеваниях [5, 6].

Цель исследования. В настоящем научном клиническом исследовании авторы ставили целью изучить роль конституционально-типологических личностных основ в патогенезе психосоматических заболеваний.

Материал и методы. Для решения поставленной задачи было обследовано 526 детей, проживающих в Кабардино-Балкарской республике, из них 209 мальчиков и 318 девочек в возрасте 8-16 лет.

Обследованные дети составили 4 клинические группы. Первая группа больных включала 112 человек с психосоматическими расстройствами пищеварительной системы (холецистопатии, хронический гастродуоденит). Вторая группа с психосоматической патологией сердечно-сосудистой системы состояла из 113 человек с вегето-сосудистой дистонией. Третья группа - 98 детей с бронхиальной астмой. Четвертая группа - пациенты, страдающие психосоматическими расстройствами эндокринной системы (гипотиреоз). Контрольную группу представили 102 здоровых ребенка.

Пакет психологических методик обследования включал личностные опросники Айзенка, Леонгарда-Шмишека, определение типа темперамента ребенка, психологическое интервьюирование, тест Люшера, рисуночные задания («дом, дерево, человек», «мое хорошее и плохое настроение»), относящиеся к проективным методикам. Следует отметить большую целесообразность использования проективных методик по сравнению с личностными ввиду большей чувствительности и информационной наполненности показателей. Исследование проводилось на базе Республиканской детской клинической больницы, Республиканского эндокринологического центра и Республиканского аллергологического центра в период с 2002 по 2006 гг.

Результаты и обсуждение. Комплексный патогенетический психологический анализ полученных данных выявил следующие особенности конституциональных личностных характеристик пациентов.

У больных с холецистопатиями и хроническим гастродуоденитом наблюдались признаки невротизации, главным образом беспокойство, эмоциональная неустойчивость, недостаточная концентрация внимания. Преобладающее количество больных относились к истероидному личностному психотипу.

Многомерный патопсихологический анализ детей, страдающих соматическими расстройствами, показал повышение уровня агрессивности, формирование депрессивного состояния. Выраженные нарушения психоэмоциональной сферы не позволяют осуществить рациональную переработку психотравмы, которая при-

водила бы к адекватному восприятию ситуации и позволила наметить позитивные личностные перспективы.

Рисунки истероида на первый взгляд оптимистичны, однако на самом деле отражают тревогу и беспокойство, которые поселились в душе ребенка. Обращает на себя внимание тот факт, что при повышенном уровне конституциональной тревоги уровень ситуационной тревоги остается в рамках нормы. Столь своеобразное изменение в соотношении конституциональной и ситуационной тревоги подтверждает предположение И.В. Боева (1999) о том, что внешние патогенные факторы способны актуализировать механизмы эндогенной конституциональной личностной predisпозиции, что препятствует эффективности терапии.

Результаты проведенного психодиагностического анализа детей с вегето-сосудистой дистонией показали наличие невротического состояния. При этом наблюдается утрата интересов, недостаток на побуждения к активной деятельности, сосредоточенность на своих ощущениях. Наряду с вышеперечисленным отмечается повышенная раздражительность.

Среди больных с сердечно-сосудистой соматической патологией преобладали дети с эпилептоидным личностным психотипом, располагающиеся в диапазоне нормы конституционально-континуального пространства. Рисунки эпилептоидов отличаются наличием агрессивного оттенка, душевной напряженности, проявляющихся в виде багряно-черных тонов и жестких угловатых изображений. Душевная напряженность больного эпилептоида требует разрядки. Сюжет изображений гетероагрессивен, что указывает на попытку эпилептоида любой ценой справиться со сложившейся ситуацией.

У всех пациентов с бронхиальной астмой независимо от психотипа наблюдалось снижение энергетической активности, астении, наиболее выраженные у представителей циклоидного, истероидного и эпилептоидного психотипов, что указывает на глубину психотипологической декомпенсации конституциональных механизмов при бронхиальной астме. Ярко проявлялись дистимические реакции, определяющие генерализованность психоэмоциональных нарушений. Этим больных характеризовал высокий уровень тревожности, внутренняя напряженность, стойкие опасения за свое физическое благополучие, постоянная внутренняя «переработка» проявлений заболевания, неуверенность при общении с окружающими, нерешительность.

Для детей, страдающих гипотиреозом, характерны замкнутость, склонность к одиночеству, интроверсия, отчужденность и отгороженность от окружающей обстановки, которые они объясняют свои «плохим состоянием». Им свойственны невротические черты поведения в сочетании с инфантильностью. У данных больных наблюдается повышенная утомляемость, нарушение сна. Отмечается медлительность при выполнении школьных заданий, колебания в успеваемости.

Ярко выраженным оказывается ощущение внутренней напряженности, готовности к возникновению какой-либо неожиданности, неприятности. Анализ дан-

ных, полученных с использованием проективных методик, позволяет говорить о следующих особенностях: изображения размыты, малодифференцированы, преобладают депрессивные оттенки. Однако в некоторых рисунках прослеживается оптимизм, свойственный циклоидам.

Таким образом, проективные методики достаточно точно отображают личностно-психологические переживания у детей, страдающих психосоматическими заболеваниями.

Выводы

1. Полученные результаты исследования психологического статуса при различных психосоматических заболеваниях у детей могут рассматриваться в аспекте формирования так называемого «порочного круга», когда болезнь оказывает патологическое влияние на особенности личности, а сформированные личностные характеристики, в свою очередь, усугубляют течение заболевания.

2. Участие психотерапевта и использование психологических методов в диагностическом и лечебном процессе является необходимым фактором успеха терапии психосоматических заболеваний.

3. Воздействие на отдельные аномальные черты личности позволяет стабилизировать психотипологические механизмы адаптации, и, тем самым, способствует, как минимум, улучшению болезненного состояния ребенка.

Литература

1. Антропов, Ю.Ф. Соматизация психических расстройств в детском возрасте / Ю.Ф. Антропов. - Москва, 2005. - 425 с.
2. Боев, И.В. Пограничная аномальная личность / И.В. Боев. - Ставрополь, 1999. - 362 с.
3. Боев, И.В. Условия формирования пограничной личностной патологии / И.В. Боев, О.А. Ахвердова // Сб. науч. тр. Международного конгресса Юга России. - Ставрополь, 2003. - Т.2. - С. 54-62.
4. Геппе, Н.А. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» и ее реализация / Н.А. Геппе, С.Ю. Каганов // Пульмонология. - 2002. - №1. - С. 38-42.
5. Исаев, Д.Н. Психосоматические расстройства у детей / Д.Н. Исаев. - СПб, 2000. - 503 с.
6. Мясичев, В.Н. Психология отношений / В.Н. Мясичев. - Москва, 1995. - 287 с.
7. Смудевич, А.Б. Психические расстройства и сердечно-сосудистая патология / А.Б. Смудевич. - М., 1994. - С. 12-19.
8. Donner, C.F. Psychosomatic Medicine / C.F. Donner, M. De-gramer // European Respiratory Monography, 2002. - Vol .5. - 200 p.
9. Oudshoorn, D.N. (Оудсхоорн, Д.Н.) Детская и подростковая психиатрия / D.N. Oudshoorn. - Москва, 2003. - 319 с.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И НЕОБХОДИМОСТЬ ИХ КОРРЕКЦИИ

**Л.А. ТЕММОЕВА, Х.Х. ШАКОВА,
И.В. БОЕВ, М.Н. ЯКУШЕНКО**

В работе приведены результаты исследования конституционально-типологических характеристик 425 детей с различными психосоматическими заболеваниями. В группу обследованных включены дети с функциональной патологией дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, эндокринной систем. Выявлено наличие внутри каждой из клинических групп сходных патологических личностных характеристик, свойственных данному заболеванию.

Ключевые слова: психосоматика, психосоматические заболевания

PATHOGENESIS OF PSYCHOSOMATIC DISEASES AND NECESSITY OF CORRECTION

**TEMMOYEVA L.A., SCHAKOVA C.C.,
BOYEV I.V., YAKUSCHENKO M.N.**

Authors examined 425 patients aged 8–16 with psychosomatic pathology of respiratory, cardiovascular, gastrointestinal and endocrine systems. Psychological constitutional peculiarities were revealed in each group of patients.

Key words: psychosomatic diseases, personal psychological peculiarities

© Н.Ю. Котельникова, Е.Г. Бакулина, 2007
УДК 616-071:616.08

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ И НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ АСТЕНИЧЕСКОГО ТИПА КОНСТИТУЦИИ

Н.Ю. Котельникова, Е.Г. Бакулина
Ставропольский краевой клинический
консультативно-диагностический центр

Большинство методов измерения костной массы базируется на том факте, что кость и мягкие ткани поглощают ионизирующее излучение с разной интенсивностью. Количественная компьютерная томография используется для измерения плотности трабекулярной костной ткани позвоночника. Поскольку трабекулярная кость подвержена более быстрой трансформации по сравнению с кортикальной, именно в ней можно наблюдать более сильные изменения. Результаты измерений сравнивают со стандартным эталонным материалом. Результаты выражают в миллиграммах на кубический сантиметр костной ткани, отражая плотность кости в 3-х измерениях [1,2].

Цель исследования. Провести сравнительную оценку минеральной плотности костной ткани при дифференцированной и недифференцированной дисплазии соединительной ткани и у практически здоровых людей астенической конституции.

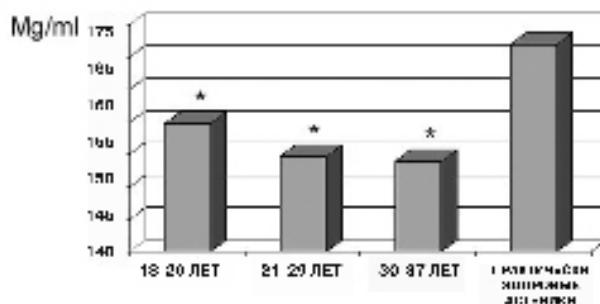
Материал и методы. Нами проведено клиническое обследование 15 пациентов с дифференцированной (синдром Марфана) и 54 пациентов с недифференцированной, представленной двумя вариантами (костно-висцеральным и костно-мышечным), соединительнотканной дисплазией костной ткани в возрасте 20-37 лет.

Для сравнения обследованы 35 практически здоровых мужчин астенической конституции. Количественная компьютерная томография костей выполнялась на стандартном клиническом томографе фирмы "Siemens". К нему прилагается специальный фантом для калибровки томографических измерений в соответствующих значениях и специальная компьютерная программа, позволяющая выбирать интересующие участки для измерений непосредственно в центре тел позвонков. Измерения минеральной плотности костной ткани проводилось в губчатом веществе тел 2-4 поясничных позвонков (L2-L4). Для компьютерной обработки использовались их средние значения, которые со-

поставлялись с нормативной базой данных, созданной для жителей России.

Обработка материала осуществлялась на базе СКККДЦ с использованием компьютерных программ "Microsoft Excel" и "Biostat". Для выявления межгрупповых и внутригрупповых различий использовали однофакторный дисперсионный анализ с вычислением: двухвыборочного t-критерия Стьюдента (при сравнении изменений между двумя группами), t-критерия с поправкой Бонферрони (при сравнении изменений между несколькими группами). Для оценки связи между показателями вычисляли парный коэффициент корреляции. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При клиническом обследовании установлено, что физическое развитие как при синдроме Марфана, так и у пациентов с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани было значительно ниже в сравнении с данными



* $p < 0,05$ в сравнении с показателем в группе практически здоровых мужчин астенической конституции.

Рис. 1. Сравнительная оценка минеральной плотности костной ткани у пациентов 18-20, 21-29 и 30-37 лет при наследственной дисплазии соединительной ткани и у практически здоровых людей астенической конституции.

группы мужчин астенической конституции. При этом у большинства из пациентов с дисплазией соединительной ткани (при синдроме Марфана – у 15, при недифференцированной соединительнотканной дисплазии – у 47 из 54) обнаружена персистирующая мышечная слабость, быстрая физическая утомляемость, слабое развитие мышечной системы, низкая масса тела, гипокинезия. Все обследуемые пациенты с дисплазией соединительной ткани (69 больных) были астенической конституции.

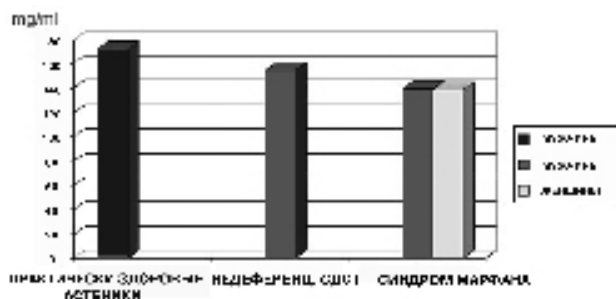
Состояние минеральной плотности костной ткани у пациентов с наследственной дисплазией соединительной ткани оценивалось в разных возрастных группах (18-20 лет и 21-29 лет) с учетом указанных выше факторов, в определенной степени влияющих на массу и минеральную плотность скелета (рис. 1).

Сравнительные данные, представленные на рисунке 1, характеризующие минеральную плотность костной ткани при наследственной соединительнотканной дисплазии в зависимости от возраста, свидетельствуют, что у пациентов 18-20 лет с незавершенным процессом биологического роста плотность кости позвоночника L2-L4 определялась наибольшей по отношению этого показателя контрольной группы ($p < 0,05$). Менее выраженное увеличение минеральной плотности костной ткани в сравнении с контролем выявлено у пациентов с наследственной дисплазией соединительной ткани 21-29 лет ($p < 0,05$), что обусловлено относительной стабилизацией ростового процесса и завершением формирования костной массы скелета.

Характерной особенностью минеральной плотности костной ткани при наследственной дисплазии соединительной ткани следует считать увеличение минерализации скелета в сравнении со здоровыми людьми, связанное с дефектами синтеза коллагена, а не процессом биологического возраста. Согласно данным Ю.И. Денисова-Никольского и соавт. [3,4], для развивающейся кости характерны низкие уровни минерального компонента (около 59%) и органической фазы (19,64 – 21,45%), что подтверждает правильность нашего суждения.

Известно, что у женщин молодого возраста минеральная плотность костной ткани выше, чем у мужчин аналогичного возраста. При изучении влияния пола на формирование минеральной плотности костной ткани у пациентов с наследственной дисплазией соединительной ткани нами выявлены некоторые отклонения от нормы (рис. 2).

Из данных рисунка 2 следует, что, по результатам компьютерной томографии, минеральная плотность костной ткани у мужчин с недифференцированной со-



* $p < 0,05$ в сравниваемых группах.

Рис. 2. Сравнительная оценка минеральной плотности костной ткани у мужчин и женщин при наследственной дисплазии соединительной ткани и у практически здоровых мужчин астенической конституции.

единительнотканной дисплазией существенно не отличалась от таковой у практически здоровых мужчин астенической конституции ($p > 0,05$). У женщин и мужчин с синдромом Марфана установлено достоверное снижение этого показателя по отношению группы практически здоровых людей астенической конституции ($p < 0,05$), отмечена незначительная разница между полами, которую объяснить не представляется возможным из-за малой количества исследованных пациентов.

Дифференцированная оценка минеральной плотности костной ткани у пациентов с синдромом Марфана, недифференцированными формами соединительнотканной дисплазии и у практически здоровых людей астенической конституции показала: наиболее доказательное снижение выявлено у пациентов с синдромом Марфана, менее – при недифференцированных вариантах ($p < 0,05$) по отношению этого показателя в группе практически здоровых мужчин астенической конституции. Выявленные отклонения от нормы плотности костной ткани при наследственных дисплазиях соединительной ткани связаны с рядом причин: генетически детерминированными нарушениями развития коллагеновых структур, гипокинезией, слабо развитой мышечной системой, низкой массой тела.

Общепризнанно, что гипокинезия является одним из существенных факторов риска развития остеопении и остеопороза. Неизбежным спутником научно-технического прогресса является значительное снижение физической активности. Различная по степени выраженности гипокинезия выявлена у большинства пациентов (57 из 69 человек), поэтому можно утверждать, что снижение минеральной плотности костной ткани при соединительнотканной дисплазии тесно ассоциирует с низкой физической активностью, которая в определенной мере ответственна за формирование остеопении у обследованных нами лиц.

Персистирующая мышечная слабость наблюдалась у всех пациентов с синдромом Марфана и у 47 пациентов с недифференцированной соединительнотканной дисплазией, что способствует развитию остеопении.

Bag D.G. [6] большое значение в формировании остеопении и остеопороза придает состоянию мышечной системы. Динамическое напряжение контролирует процесс минерализации скелета, костную массу и прочность. Механические нагрузки на кость вызывают появление напряжения кости, а мышечная сила, и отчасти масса тела многократно усиливают эти нагрузки. В наших исследованиях приведенные факторы риска влияния на минеральную плотность костной ткани имели место у всех пациентов с синдромом Марфана и недифференцированными вариантами соединительнотканной дисплазии.

При анализе результатов исследования установлено достоверное снижение минеральной плотности костной ткани при обоих исследуемых вариантах (костно-висцеральном, костно-мышечном) недифференцированной соединительнотканной дисплазии по отношению группы практически здоровых людей астенической конституции ($p < 0,05$). Выявлена единая направленность снижения минеральной плотности костной ткани при рассматриваемых вариантах недифференцированной соединительнотканной дисплазии, которая связана с онтогенетическим фактором.

С помощью компьютерной томографии исследована минеральная плотность костной ткани позвоночника на уровне L2-L4 у 54 пациентов с недифференцированными формами соединительнотканной дисплазии и у 15 пациентов с синдромом Марфана (табл.).

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют, что при наследственной дисплазии

Сравнительная морфометрическая оценка состояния минеральной плотности костной ткани при наследственной дисплазии соединительной ткани и у практически здоровых мужчин астенической конституции

	Здоровые мужчины астеники	Синдром Марфана		Недиффер. дисплазия соединительной ткани
		мужчины	женщины	мужчины
Стандартное отклонение до – 1 SD	35	1	1	36
Стандартное отклонение от -1 до – 1,5 SD	0	3	3	14
Стандартное отклонение от – 1,5 до –2,5 SD	0	6	1	4
Стандартное отклонение более -2,5 SD	0	0	0	0

соединительной ткани развивается остеопения, причем при синдроме Марфана, помимо остеопении (у 6 пациентов), обнаружены ранние проявления остеопороза (у 7 из 15 пациентов). У 18 из 54 пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани выявлены признаки отклонений минеральной плотности костной ткани, которые по данным стандартных отклонений (от -1 до -1,5 и от -1,5 до -2,5 SD) соответствуют остеопении различной степени выраженности. К особенностям нарушений минеральной плотности костной ткани следует отнести то, что наиболее выраженные изменения плотности костной ткани характерны для лиц с синдромом Марфана, т.е. генетически детерминированной формой соединительнотканной дисплазии, менее выраженные – при недифференцированных формах дисплазии соединительной ткани. Что касается половых различий, то у мужчин с синдромом Марфана в 2 раза чаще выявлялись нарушения минеральной плотности костной ткани, чем у женщин (9 и 4 соответственно).

Выводы

1. При наследственной дисплазии соединительной ткани развивается остеопения. При синдроме Марфана, помимо остеопении, возможны ранние проявления остеопороза.

2. Наиболее выраженные изменения плотности костной ткани характерны для лиц с синдромом Марфана, т.е. генетически детерминированной формой соединительнотканной дисплазии, менее выраженные – при недифференцированных формах дисплазии соединительной ткани.

3. При наследственной дисплазии соединительной ткани в формировании дефектов минеральной плотности костной ткани (osteopenia и osteoporosis) немаловажная роль принадлежит слабому развитию мышечной системы, которое проявляется низкой массой, сниженной силой и напряжением.

Литература

- Белосельский, Н.Н. Рентгенодиагностическое и рентгенометрическое исследование позвоночного столба при остеопорозе / Н.Н. Белосельский, О.Б. Ершова // Научно-практическая ревматология. – 2000. – №3. – С. 4-11.
- Белосельский, Н.Н. Рентгеновская морфометрия позвоночника в диагностике остеопороза / Н.Н. Белосельский // Остеопороз и остеопатия. – 2000. – №1. – С. 23-26.
- Денисов-Никольский, Ю.И. Механизмы регуляции процесса ремоделирования и репаративный остеогенез / Ю.И. Денисов-Никольский // В кн.: Биомедицинские технологии. Труды НИЦ БМТ.-1996. – Вып.5. – С. 5-9.
- Денисов-Никольский, Ю.И. Структура и функция костной ткани в норме / Ю.И. Денисов-Никольский, А.А. Докторов, И.В. Матвейчук // В кн.: Руководство по остеопорозу.

М.: Бинوم, 2003. – С.56-73.

- Яковлев, В.М. Соединительнотканная дисплазия костной ткани / В.М. Яковлев, Р.С. Карпов, Е.Г. Бакулина – Томск, 2004. – 103с.
- Barr, D.G. Bone deficiency in Turners syndrome measured by metacarpal dimensions/ D.G. Barr // J. Arch. Dis. Child. – 1997. – №49. – P. 821-822.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ И НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ АСТЕНИЧЕСКОГО ТИПА КОНСТИТУЦИИ

Н.Ю. КОТЕЛЬНИКОВА, Е.Г. БАКУЛИНА

На основании исследования минеральной плотности кости с помощью количественной компьютерной томографии у практически здоровых мужчин астенического типа конституции и пациентов с наследственной соединительнотканной дисплазией костной ткани у последних отмечено развитие остеопении. Наиболее выраженные изменения плотности костной ткани в виде ранних проявлений остеопороза характерны для генетически детерминированных форм (синдром Марфана). Отмечена роль слабого развития мышечной системы как фактора формирования дефектов минеральной плотности костной ткани при наследственной соединительнотканной дисплазии.

Ключевые слова: дисплазия костной ткани, остеопения, остеопороз, минеральная плотность костной ткани

COMPARATIVE EVALUATION OF THE BONE TISSUE MINERAL DENSITY IN THE CASES OF DIFFERENTIATED AND INDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA AND IN HEALTHY PEOPLE OF ASTHENIC CONSTITUTIONAL TYPE

KOTELNIKOVA N.J., BAKULINA E.G.

Study of bone mineral density by quantitative computer tomography in patients with hereditary dysplasia of bone tissue and in healthy people of asthenic constitutional type allowed to reveal osteopenia in the latter case. The marked changes of bone tissue density in the form of early osteoporosis featured for genetic forms of the disease (Marfan's syndrome). The role of poor development of muscular system was noted as a factor predisposing to defects of bone mineral density in the cases of hereditary connective tissue dysplasia.

Key words: bone tissue dysplasia, osteopenia, osteoporosis, mineral density of bone tissue

© Н.Е. Афанасьев, 2007
УДК 616.72-002.77:579.252.55.001.2

РАЗРАБОТКА МАГНОИММУНОСОРБЕНТНОЙ ТЕСТ-СИСТЕМЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Н.Е. Афанасьев
Ставропольская государственная медицинская академия

Ведущая роль в патогенезе ревматоидного артрита (РА) принадлежит иммунокомплексному поражению с выраженными гуморальными и клеточными реакциями организма. Взаимодействие ревматоидного фактора с иммуноглобулинами приводит к образованию иммунных комплексов, патогенетическое значение которых настолько существенно, что РА часто называют болезнью иммунных комплексов. Считается, что именно циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) вызывают ряд цепных реакций, индуцирующих и поддерживающих воспаление, определяющих прогрессирующее течение ревматоидного артрита [14, 12].

В последние годы медицина обогатилась новыми методами исследований, в которых используются новейшие достижения биотехнологии, одним из которых является разработка и внедрение твердофазных носителей, в том числе различных сорбентов. Приобретение последними биоспецифических качеств достигается путем иммобилизации на поверхности или в структуре матрицы различных лигандов белковой природы. Новый этап усовершенствования матриц связан с включением в них магнитного материала [4, 15, 7, 13, 5].

Цель данных исследований - конструирование магнитоуправляемой твердофазной иммунохимической тест-системы для определения циркулирующих иммунных комплексов в иммуноферментном анализе при ревматоидном артрите.

Материал и методы. Магноиммуносорбенты (МИС) получали согласно разработкам [1], корректируя и оптимизируя параметры синтеза.

В качестве сорбционного материала использовали алюмосиликат (ТУ 38-10267-84), который представляет собой тонкодисперсный продукт, содержащий в своем составе двуокись кремния алюминия (насыпная плотность – 320 кг/м³; влажность при температуре 110° С (массовая доля) – 3,5 %; содержание SiO₂ (массовая доля) – 85-89 %).

Биологическим сырьем служили ЦИК, выделен-

ные из крови больных РА в фазе обострения, процедура изолирования которых заключалась в осаждении ПЭГ-6000 по методике A.Polson, G.M Potgieter, J.E.Largier [18] в нашей модификации, а также гипериммунные сыворотки, полученные при иммунизации кроликов выделенными циркулирующими ИК по схеме, разработанной нами, с использованием иммунокорректора тимогена [2].

Активность ЦИК, иммунных сывороток, иммуноглобулинов определяли методом радиальной иммунодиффузии (РИД) по O.Ouchterlony [17]. Конъюгацию иммуноглобулинов, фракционированных из сывороток каприловой кислотой по G.Steibuch, R.Andran [19], с ферментом-пероксидазой хрена проводили по методу R.K.Nakane, A.Kawaai [16], очистку конъюгата от несвязавшегося фермента осуществляли гелем – фильтрацией с использованием сефадекса G – 100 на хроматографической установке «Minicoldlab» (LKB, Швеция).

Количественное определение белка проводили по методу O.Warburg, W.Christian [20] сравнением поглощения белков при 280 и 260 нм на спектрофотометре СФ-46.

Результаты и обсуждение. В современной биотехнологии широко используются различные материалы, область применения которых определяется их свойствами по отношению к клеткам и биомолекулам с определенной структурой. Среди пористых матриц особое место принадлежит высокодисперсным кремнеземам, которые представляют собой обработанную специальным образом двуокись кремния – SiO₂.

Кремнеземам присущ целый комплекс свойств, которые позволяют широко использовать их в биотехнологии, медицине, фармации, сельском хозяйстве, а также в лабораторной практике: они имеют низкую токсичность, практически не содержат примесей, обладают большой удельной поверхностью, имеющей гидроксильный покров и способной к замещению гидроксильных групп функционально активными, малые размеры частиц, высокие сорбционные свойства, устойчивость к воздействию температуры (выдержи-

Структурные характеристики МС в зависимости от количества Fe_2O_3 и времени гелеобразования

Массовое соотношение компонентов синтеза			Время гелеобразования, ч	Удельная поверхность, m^2/g	Объем пор, cm^3/g	Радиус пор, нм
Al – SiO ₂	декстран	Fe ₂ O ₃				
2,5	2,5	0,5	2	26	1,24	95,4
			8	28	1,24	93,2
2,5	2,5	1,0	2	25	1,23	98,0
			8	29	1,23	95,7
2,5	2,5	1,5	2	24	1,22	101,6
			8	32	1,22	99,7
2,5	2,5	2,0	2	23	1,21	105,2
			8	32,5	1,21	99,8
2,5	2,5	2,5	2	19	1,20	126,3
			8	33,7	1,20	101,6
2,5	2,5	5,0	2	18	1,19	132,2

вают нагрев до 200-300°С) и ультрафиолетовых лучей [6, 8, 11].

Используя известные принципы получения композиционных органокремнеземных сорбентов, нами впервые разработана тест-система магноиммосорбентная для определения ЦИК при ревматоидном артрите.

Химическое модифицирование поверхности сорбента осуществляли в присутствии полимера декстрана (полиглюкина) и поверхностно-активного вещества (ПАВ)- вторичного алкилсульфата натрия.

Механизм образования пористого кремнийорганического магносорбента в присутствии полиглюкина сопровождался формированием корпускулярной структуры кремнеземного скелета из непористых частиц кремнезема и включением в данный остов полимера (декстрана) за счет многоточечной адсорбции на катионообменных центрах поверхности кремнеземного носителя.

Для активирования твердофазного носителя мы использовали ПАВ - вторичный алкилсульфат натрия, образующий на поверхности частиц матрицы мономолекулярный адсорбционный слой, препятствующий сближению частиц, их агрегированию и образованию пространственных структур.

Процесс получения магносорбента (МС) осуществляли следующим образом: к 1 г алюмосиликатного наполнителя добавляли 40 мл 3 % водного раствора полиглюкина и магнитный порошок (Fe_2O_3) от 1 до 5 г, перемешивали и проводили гелеобразование при температуре $(22\pm 4)^\circ C$ в течение 2 часов. Значение pH гелеобразования составляло 7,0. Полученный сорбент высушивали при 100-110°С в течение 30 мин, измельчали и методом рассева выделяли фракции с размером частиц 80-120 микрон.

Для оптимизации структурных характеристик МС проведены исследования по варьированию соотношения компонентов синтеза (алюмосиликат, полиглюкин, Fe_2O_3), а также изучено влияние времени гелеобразования и pH среды на величину удельной поверхности сорбентов, объем и размер пор.

Удельную поверхность МС определяли по методу А.А. Клячко-Гурвича [10], а суммарный объем и радиус пор – по методу Н.В. Кельцева [9].

Исследования показали, что увеличение количес-

тва магнитного порошка не приводит к резкому изменению структурных характеристик, удельной поверхности, сорбционному объему пор.

При увеличении продолжительности времени гелеобразования при синтезе МС происходило увеличение значений удельной поверхности и уменьшение размера пор. Результаты исследований представлены в таблице.

На основе проведенных исследований рекомендованы следующие оптимальные условия получения алюмосиликатных МС: соотношение компонентов синтеза 1:1:2, соответственно алюмосиликат, декстран, Fe_2O_3 ; время гелеобразования 2 часа, значение pH гелеобразования – 7,0.

Алюмосиликатные магноиммосорбенты представляют собой высокодисперсные микрогранулы неправильной формы с выраженными магнитными свойствами, обладающие хорошей смачиваемостью и эффективным оседанием в растворе, отсутствием склонности к конгломерации.

Для химического активирования МС использован вторичный алкилсульфат натрия. Оно заключалось в следующем: к 1 г МС приливали 7,5 мл дистиллированной воды, содержащей 0,25 мл ПАВ. Смесь инкубировали 1-2 часа при температуре $(37\pm 1)^\circ C$, затем сорбент отмывали 100 мл 0,9 % раствора хлорида натрия и 100 мл дистиллированной воды.

Далее проводили иммобилизацию МС специфическими лигандами, которыми служили иммуноглобулины из гипериммунных полигрупповых сывороток, преципитированные ПЭГ. Иммобилизацию лиганда проводили следующим образом: к 0,4 мл 10 % взвеси МС приливали 1 мл лиганда, варьируя количеством белка от 0,5 до 10 мг/мл, временем инкубации от 1 до 24 час и температурой – $(4\pm 1)^\circ C$, $(22\pm 1)^\circ C$, $(37\pm 1)^\circ C$.

Исследования показали, что концентрация белка лигандов 2,5-3 мг/мл является оптимальной для полного насыщения сорбента в объеме 0,4 мл 10 % взвеси МС. При использовании белка с концентрацией больше 2,5 мг/мл адсорбционная емкость МС снижалась. При изучении кинетики процесса иммобилизации и оценке связывания белковых лигандов с сорбентом установлено, что для полного насыщения МС белком достаточно 2 часов при значении pH раствора белка

6-7 и температуре от 22 до 37°С.

Одним из факторов повышения чувствительности и специфичности иммуноферментного анализа (ИФА) является твердая фаза, а именно пористые носители. Не менее важный фактор – качество иммуноферментного конъюгата. Изготовленные нами иммуноферментные пероксидазные конъюгаты имели рабочую активность 1:800 – 1:1000.

Нами апробирован неконкурентный метод ИФА-«сэндвич»-вариант [3] с использованием магнимоносорбентов для обнаружения ЦИК в сыворотках крови больных РА, определены оптимальные параметры постановки ИФА, чувствительность и специфичность метода, проведено сравнение модифицированного метода МИС+ИФА с методом постановки реакции в полистироловых микроплатах. Время постановки ИФА с применением МИС составило 50-60 мин, а традиционным методом, учитывая 18 часовую сенсибилизацию микропланшетов – 20-21 час. При этом показание оптической плотности (ОП) сывороток крови у обследованных больных РА в активной фазе превышали величину ОП отрицательного контроля (сыворотки крови здоровых лиц) в 2-2,2 раза, что свидетельствовало о повышении содержания в крови ЦИК. Кроме того, при использовании МИС в ИФА для проведения реакции не требовались полистироловые планшеты, сокращалось время сенсибилизации твердой фазы в 15 раз, значительно увеличивался срок хранения сенсибилизированной твердой фазы от 20 дней до 1 года (срок наблюдения); время проведения собственно анализа сокращалось в 1,5 раза, с одновременным повышением чувствительности метода.

Выводы

1. Сконструированная магнимоносорбентная тест-система позволяет повысить специфичность и чувствительность ИФА при выявлении ЦИК.

2. Определение циркулирующих иммунных комплексов сочетанным методом МИС+ИФА свидетельствует о возможности его использования в качестве дополнительного информативного теста оценки степени активности иммуновоспалительного процесса, а также для осуществления контроля эффективности проводимой терапии у больных РА.

Литература

- Афанасьев, Е.Н. Научно-методические аспекты экспресс-диагностики возбудителей особо опасных зоонозных инфекций (чума, бруцеллез, сибирская язва): Автореф. дис. ... / Е.Н. Афанасьев. - Ростов-на-Дону, 2000. - 45 с.
- Афанасьев, Н.Е. Опыт получения гипериммунных сывороток против иммунных комплексов, циркулирующих при ревматоидном артрите / Н.Е. Афанасьев, И.С. Тюменцев // Материалы VII Межгосударственной научно-практической конференции «Чрезвычайная ситуация между народом значения в общественном здравоохранении в решениях Санкт-Петербургского Саммита «Группы восьми» и санитарная охрана территорий государств - участников Содружества Независимых Государств» - Оболонск, 2006. - С. 177-178.
- Дзантиев, Б.Б. Современное состояние и перспективы развития иммуноферментного анализа / Б.Б. Дзантиев, А.М. Егоров // Журн. Всесоюз. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева. - 1982. - Т. 27, № 4. - С. 82-89.
- Ефременко, В.И. Магносоорбенты в микробиологических исследованиях / В.И. Ефременко. - Ставрополь: «Ставрополье», 1996. - 131 с.
- Жарникова, И.В. Методологические подходы и разработка биотехнологии иммунобиологических препаратов для диагностики инфекционных особо опасных заболеваний и детекции их возбудителей – Автореф. дис. ... / И.В. Жарникова. - Ставрополь, 2004. - 39 с.
- Заугольников, С.Д. Экспрессные методы определения токсичности и опасности химических веществ / С.Д. Заугольников, М.Н. Коганов, О.А. Лойт, И.И. Ставчанский. - М.: Медицина, 1978. - 184 с.
- Зборовский, А.Б. Перспективы применения магнитоносорбентов в иммунодиагностике и лечении системной красной волчанки и ревматоидного артрита / А.Б. Зборовский, И.П. Готарь // Журн. «Клиническая медицина». - Том 79, №2. - 2002. - С. 42-45.
- Картель, Н.Т. Новые критерии оценки свойств сорбентов медицинского назначения / Н.Т. Картель, Е.Д. Молук, М.Е. Шор-Чудновский // IV Республ. конф. «Сорбенты межназначения ...». - Донецк, 1988. - С. 14-15.
- Кельцев, Н.В. Основы адсорбционной техники / Н.В. Кельцев. - М.: Химия, 1984. - С. 280.
- Клячко-Гурвич, А.А. Методы определения удельной поверхности / А.А. Клячко-Гурвич. - Из-во АН СССР. - 1964. - № 10. - С. 1885.
- Луцок, Н.Б. Медико-биологические свойства полисорбтов / Н.Б. Луцок, А.А. Чуйко, В.И. Богомаз и др. // Кремнеземы в медицине и биологии. Сборник науч. трудов под ред. академика А.Н.Украины А.А.Чуйко. - Киев - Ставрополь, 1993. - С. 89-97.
- Насонов, Е.Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? / Е.Л.Насонов // РМЖ. - 2002. - Т. 10. - С. 1009-1012.
- Покровский, В.И. Магнитоуправляемые сорбенты в клинике и диагностике инфекционных и ревматических заболеваний / В.И. Покровский, В.В. Малеев, В.И. Ефременко, А.Б. Зборовский, И.С. Тюменцева, Е.Н. Афанасьев, И.П. Гонтарь // Объединенный медицинский журнал. - 2002. - №2 (3). - С. 51-53.
- Салихов, И.Г. Показатели гуморального и клеточного иммунитета у больных ревматоидным артритом / И.Г. Салихов, Н.А. Мифтахов, М.М. Мангушева // Казанский мед. журнал. - 1987. - Т. 68, №1. - С. 9-14.
- Тюменцева, И.С. Научно-методические основы конструирования и усовершенствования производства диагностических тест-систем для выявления возбудителей особо опасных и других инфекций: Автореф. дис. ... / И.С. Тюменцева. - Саратов, 1996. - 57 с.
- Nakane, P.K. Peroxidase-labelled antibody-a new method of conjugation / P.R. Nakane, A. Kawaoi // J. Histochem. Cytochem. - 1974. - Vol. 22, N 4. - P. 506-508; 1084-1091.
- Ouchterlony, O. Antigen-antibody reactions in gel / O. Ouchterlony // Arkiv for Kemi. Mineral. O Ged. - 1949. - Vol. 26. - P. 507-515.
- Polson, A. The fractionation of protein mixtures by linear polymers of high molecular weight / A. Polson, G.M. Potgieter, J.E. Largier // Biochem. Biophys. Acta. - 1964. - Vol. 82. - P. 463-475.
- Steibuch, G. The isolation of IgG from imanalion serra with the acid of caprilic / G. Steibuch, R. Andran // Arch. Of Biochem. Stray and Biophys. - 1969. - Vol. 139. - P. 279-284.
- Warburg, O. Isolierung und Kristallisation – on des Garugs terments Enolas / O. Warburg, W. Christian // Biochemn. Z. - 1941. - Vol. 310. - P. 384-421.

**РАЗРАБОТКА МАГНОИММУНОСОРБЕНТНОЙ
ТЕСТ-СИСТЕМЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ
ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ
КОМПЛЕКСОВ У БОЛЬНЫХ
РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ****Н.Е. АФАНАСЬЕВ**

В задачу настоящего исследования входило конструирование магноиммуносорбентной тест-системы для определения циркулирующих иммунных комплексов у ревматоидных больных в ИФА. Используя известные принципы получения композиционных органокремнеземных сорбентов, разработана тест-система, позволяющая определять ЦИК в ИФА с предварительным концентрированием их на магноиммуносорбенте, что позволяет использовать новый иммунологический тест в качестве дополнительного для оценки степени активности иммунологического процесса, а также для осуществления контроля эффективности проводимой терапии у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, циркулирующие иммунные комплексы, магноиммуносорбент, иммуноферментный анализ

**DEVELOPMENT
OF MAGNETOIMMUNOSORBENT
TEST-SYSTEM FOR CIRCULATING IMMUNE
COMPLEXES DETECTION IN PATIENTS
WITH RHEUMATOID ARTHRITIS****AFANASYEV N. E.**

The aim of the present research was designing of magnetoimmunosorbent test-system for detection of circulating immune complexes (CIC) within immune-enzyme assay in rheumatoid arthritis (RA) patients. Using well-known principles of compositional organosiliceous sorbents preparation, authors developed the test-system allowing to determine CIC by prior concentration on magnetoimmunosorbent in ELISA. Besides, new immunologic test can be used for estimation of the immune process activity and RA treatment efficiency.

Key words: rheumatoid arthritis, circulating immune complexes, magnetoimmunosorbent, immune-enzyme assay

© Коллектив авторов, 2007
УДК 616.33-002.44:615.838.

ПРИМЕНЕНИЕ ТОКОВ НАДТОНАЛЬНОЙ ЧАСТОТЫ В КОМПЛЕКСНОМ КУРОРТНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ОРГАНОВ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Н.В. Ефименко, Ю.С. Осипов, А.С. Кайсинова
Пятигорский государственный научно-исследовательский
институт курортологии

Проблема эрозивно-язвенных поражений органов гастродуоденальной системы (ГДС), несмотря на значительные успехи современной фармакотерапии, остается до настоящего времени весьма актуальной. Обострения заболевания в течение года после медикаментозной терапии, проведенной согласно утвержденным стандартам, возникают более чем у 2/3 больных [2, 3]. Нередко рецидивы сопровождаются серьезными осложнениями, требующими оперативного лечения [6, 13]. Следовательно, применением только лекарственных препаратов трудно добиться кардинального решения этой проблемы, тем более что применение медикаментов вызывает целый ряд негативных эффектов вплоть до индивидуальной непереносимости. В связи с этим даже существует мнение, что хронический эрозивно-язвенный процесс в гастродуоденальной зоне практически не поддается общепринятой противоязвенной терапии [1, 11, 16].

Недостаточный прогресс в решении этой проблемы в определенной мере обусловлен также тем, что при подборе медикаментозного лечения гастродуоденальной патологии редко учитывается состояние оксидантного и антиоксидантного статуса организма. Между тем установлено, что пролиферативные и секреторные процессы в слизистой оболочке желудка (СОЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК) при патологии сопровождаются повышением активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижением антиоксидантной защиты [5, 9]. Ассоциация с хеликобактерной инфекцией также стимулирует липопероксидацию, способствуя тем самым длительному течению воспалительного и деструктивного процессов [10]. Поэтому консервативные методы терапии, направленные на снижение частоты рецидивов и предупреждение осложнений болезни, нуждаются в совершенствовании [7, 15, 17].

Известно, что наряду с медикаментозными, эндоскопическими, хирургическими методами лечения больных с эрозивно-язвенными поражениями органов

гастродуоденальной зоны немаловажную роль играет санаторно-курортная терапия, направленная на восстановление и нормализацию деятельности основных функциональных систем, мобилизацию защитных и компенсаторно-приспособительных механизмов [4, 7]. В аспекте влияния на перекисный гомеостаз, по данным исследований сотрудников Пятигорского государственного НИИ курортологии [5, 8], более всего этим критериям соответствуют слабосульфидные минеральные воды. Являясь донаторами сульфидрильных соединений, входящих в структуру основных антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидазы, глутатионтрансферазы, восстановленного глутатиона), сульфидные воды значительно тормозят процессы перекисного окисления липидов и повышают активность антиоксидантной защиты.

В настоящее время имеется ряд работ, свидетельствующих о том, что применение курортных факторов (слабосульфидных минеральных вод) в сочетании с медикаментозными (антисекреторными и антихеликобактерными) препаратами значительно повышает эффективность лечения больных с эрозивно-язвенными поражениями ГДС и, что главное, снижают частоту рецидивов болезни в течение года в 3-4 раза [5]. Учитывая, что у части пациентов с эрозивно-язвенными гастродуоденитами антисекреторные препараты вызвали побочные явления и были иногда малоэффективны, представляет определенный интерес выяснение возможности лечения больных с этой нозологической формой болезни без применения блокаторов желудочной секреции.

Целью настоящего исследования явилось изучение возможности и эффективности лечения больных с эрозивно-язвенными поражениями органов гастродуоденальной зоны с использованием курортных факторов и токов надтональной частоты для снижения риска развития рецидивов и осложнений, улучшения качества жизни.

Материал и методы. Наблюдалось 100 больных

с эрозивно-язвенными поражениями органов гастро-дуоденальной зоны - труднозаживающими и часто рецидивирующими язвами и эрозиями в условиях гастроэнтерологического отделения Эссентукской клиники Пятигорского государственного НИИ курортологии.

Больные были преимущественно в возрасте от 20 до 55 лет (94%) с длительностью заболевания до 10 лет (96%). Клиническая картина заболевания характеризовалась наличием болевого (91%), диспепсического (86%), астено-невротического (89%) синдромов. Более, чем у половины больных (59%) наблюдались изжога и отрыжка. При объективном обследовании у большинства пациентов (93%) отмечалась болезненность при пальпации в пилородуоденальной зоне.

По данным ЭГДС у всех 100 обследованных больных имелись эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной слизистой оболочки (ГДСО): эрозивный антральный гастрит (34 больных) и эрозивный бульбит (14), или их сочетание (12 больных), у 29 пациентов диагностирована дуоденальная язва и у 11 – эрозивно-язвенное поражение ГДСО.

У большинства обследованных (81%) кислотообразующая функция желудка, по данным интрагастральной рН-метрии, определялась повышенной – $1,46 \pm 0,12$ против $1,95 \pm 0,3$ в норме ($p < 0,05$) при одновременном снижении (79%) ощелачивающей функции антрального отдела желудка – $3,39 \pm 0,19$ против $6,52 \pm 0,22$ в норме ($p < 0,01$). Контаминация *Helicobacter pylori* (HP) выявлена у 74% больных. У 94% пациентов отмечено усиление процессов перекисного окисления липидов по данным уровня малонового диальдегида сыворотки крови $3,66 \pm 0,13$ против $1,93 \pm 0,9$ ммоль/л у здоровых лиц ($p < 0,01$). У 87% определено снижение антиоксидантной активности крови по уровню каталазы – $67,9 \pm 1,31\%$ против $75,6 \pm 1,95\%$ у здоровых людей ($p < 0,01$).

При исследовании уровня гормонов сыворотки крови у этой категории больных выявлена гиперкортизолемиа ($396 \pm 18,4$ нмоль/л против $285 \pm 17,8$ нмоль/л у здоровых лиц ($p < 0,01$) и гиперинсулинемия ($9,8 \pm 1,1$ мкМЕ/мл против $7,6 \pm 1,2$ мкМЕ/мл в группе здоровых ($p < 0,05$), что свидетельствовало о состоянии напряжения стрессмобилизирующих систем. При этом коэффициент инсулин/кортизол составил $2,5 \pm 0,15$.

У 76% пациентов определялся повышенный уровень гастрина в сыворотке крови – $63,3 \pm 1,8$ пмоль/л против $45,6 \pm 1,4$ пмоль/л у здоровых добровольцев ($p < 0,001$). Гипергастринемия может быть расценена в данном случае как адекватная трофическая реакция на дезорганизующие патогенетические факторы ulcerации, в том числе хеликобактериоз.

Для определения эффективности применения токов надтональной частоты в общем комплексе курортной терапии больные были разделены на 2 лечебных комплекса (ЛК) по 50 человек. Пациентам 1 ЛК (контроль) была назначена традиционно принятая на Эссентукском курорте терапия: внутренний прием питьевой углекислой хлоридно-гидрокарбонатной натриевой минеральной воды средней минерализации (6-8 г/л) – Эссентуки №4 в количестве 3-3,5 мл/кг массы тела за 30 минут до еды, 3 раза в день в теплом виде, слабосульфидные минеральные ванны с содержанием сероводорода от 10 до 20 мг/л, температурой 36-37°C продолжительностью 15 минут, через день, на курс лечения 8-10 процедур. С целью оптимизации курортного лечения больным 2 ЛК

(основного) дополнительно были назначены токи надтональной частоты (ТНЧ) (22 кГц) высокого напряжения (4-5 кВ) с максимальной мощностью до 10 Вт в течение 10 минут, через день, курс лечения 10-12 процедур на область гастродуоденальной зоны, которые вызывают в тканях физиологические реакции сходные с реакциями на тихий разряд при дарсонвализации. Они снимают спазм сосудов, увеличивают проницаемость, активизируют гемодинамику, фагоцитоз, трофику, уменьшают болевую чувствительность, воспалительные реакции, оказывают десенсибилизирующее и бактериостатическое действие, способствуют рассасыванию инфильтратов и спаек [12]. Обе группы больных по основным клиническим показателям были репрезентативны. Лечение больных проводилось на фоне базисной терапии – санаторно-курортного режима, ЛФК, диетического питания и приема антихеликобактерных препаратов (при наличии HP-инфекции).

Полученные в результате исследований данные статистически обрабатывались с использованием методов параметрической и непараметрической статистики: множественной корреляции, критериев Фишера, Стьюдента, Пирсона, хи-квадрат.

Результаты и обсуждение. После проведенного курортного лечения у большинства больных наблюдалась положительная динамика основных клинических и параклинических показателей, характеризующих общее самочувствие и состояние ГДС.

У пациентов, получавших комбинированную терапию с применением сульфидных вод и ТНЧ (2 ЛК), это выразилось в том, что прекратились или значительно уменьшились боли у 95,6% ($p < 0,01$), диспепсические явления – у 95,4% ($p < 0,01$), астено-невротические проявления – у 93,1% ($p < 0,01$), болезненность при пальпации пилородуоденальной зоны – у 95,5% больных ($p < 0,01$). У 78% больных улучшились показатели интрагастральной рН-метрии: уровень рН в теле желудка повысился с $1,46 \pm 0,12$ до $1,95 \pm 0,14$ ($p < 0,05$). Особо важным был факт улучшения ощелачивающей функции антрального отдела желудка у 70,3% больных с $3,39 \pm 0,19$ до $5,65 \pm 0,21$ ($p < 0,01$).

По данным ЭГДС, у 88% пациентов отмечалась положительная динамика морфофункциональных показателей ГДС, что выразилось в эпителизации эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки у 84% ($p < 0,01$), рубцевании язв – у 88,3% больных ($p < 0,01$).

В конце курса курортной терапии произошло достоверное снижение содержания малонового диальдегида в сыворотке крови как по частоте 86,2% ($p < 0,01$), так и по уровню – с $3,66 \pm 0,13$ ммоль/л до $2,12 \pm 0,11$ ммоль/л. При этом уровень каталазы, представляющей антиоксидантную систему крови, увеличился с $67,9 \pm 1,31\%$ до $73,7 \pm 1,49\%$ у 78,9% больных ($p < 0,01$).

Улучшение перекисного гомеостаза благоприятно сказалось на морфофункциональном состоянии эзофагогастродуоденальной системы, что нашло подтверждение в результатах корреляционного анализа. Установлена прямая корреляция между уменьшением воспалительно-деструктивных изменений в ГДС и уровнем малонового диальдегида ($r = +0,74$; $p < 0,001$) и обратная – между активностью процесса в слизистой оболочке и уровнем каталазы ($r = -0,72$; $p < 0,001$).

Особо отметим, что проведенный курс курортной терапии оказал положительное воздействие на содер-

Динамика эндоскопических показателей гастродуоденальной слизистой у больных с эрозивно-язвенным поражением в зависимости от применяемого лечебного комплекса

Показатель	I ЛК (n=50)	II ЛК (n=50)	Р		
	абс (%)	% улучшения	абс (%)	% улучшения	
Рефлюкс эзофагит	15 (30) 6 (12)	60	16 (32) 2 (4)	87,5	<0,05
Поверхностный гастрит	16 (32) 6 (12)	62,5	17 (34) 2 (4)	88,2	<0,05
Гастродуоденит	29 (58) 9 (18)	69	30 (60) 2 (4)	93,3	<0,05
Эрозии антрального отдела желудка	16 (32) 6 (12)	62,5	18 (36) 2 (4)	88,9	<0,05
Эрозии ДПК	8 (16) 3 (6)	62,5	6 (12) 1 (2)	83,3	<0,05
Эрозии желудка и ДПК	7 (14) 3 (6)	57,1	5 (10) 1 (2)	80	<0,05
Язва ДПК	14 (28) 5 (10)	64,3	15 (30) 1 (2)	93,3	<0,05
Эрозии и язвы ГДСО	5 (10) 2 (4)	60	6 (12) 1 (2)	83,3	<0,05
Всего	50 (100) 19 (38)	62	50 (100) 6 (12)	88	<0,05

Примечание: числитель – показатели до курортного лечения, знаменатель – после курортного лечения.

жение гастроинтестинальных гормонов крови. Отмечено повышение базального уровня инсулина в сыворотке крови у 92% пациентов с $9,8 \pm 1,1$ мкМЕ/мл до $15,2 \pm 1,3$ мкМЕ/мл ($p < 0,01$). При этом у 92,6% пациентов констатируется увеличение уровня кортизола с $396 \pm 18,4$ нмоль/л до $453 \pm 16,8$ нмоль/л ($p < 0,05$). Однако оно было менее значительным, чем повышение уровня инсулина, о чем наглядно свидетельствует повышение коэффициента инсулин/кортизол с $2,5 \pm 0,15$ до $3,3 \pm 0,11$ ($p < 0,05$). Этот факт отражает способность питьевых минеральных вод модулировать секрецию гормонов гастро-энтеро-панкреатической (ГЭП) нейроэндокринной системы и тем самым способствовать оптимизации метаболических реакций, переключая их с катаболического пути на анаболический [1, 14].

Уровень гастрин-17 в сыворотке крови также повысился у 91,7% больных с $63,3 \pm 1,8$ пмоль/л до $77,4 \pm 1,6$ пмоль/л ($p < 0,001$). Такое повышение уровня гастрин-17 в сыворотке крови указывает на усиление трофических и регенераторных процессов под влиянием физических факторов и способствует заживлению эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [14].

Общая эффективность курортной терапии с применением ТНЧ составила 86,5%.

В сравнительном аспекте результаты лечения этой группы больных (II ЛК) сопоставлялись с соответствующими показателями у пациентов, получавших такое же бальнеопитиевое лечение, но без ТНЧ (I ЛК – контроль). Результаты сравнительной оценки показали, что положительная динамика основных показателей, характеризующих патологический процесс (болевой, диспепсический, астено-невротический синдромы, показатели перекисного гомеостаза), была на 15–25% более выражена в группе больных, получавших ТНЧ и бальнеопитиевое лечение. Это можно объяснить спазмолитическим, противовоспалительным, регенераторно-трофическим эффектами ТНЧ [1, 3, 15]. По результатам интрагастральной рН-метрии у больных, получавших комбинированную терапию, показатели рН антрального отдела желудка в конце курса курортного лечения также были достоверно лучше, чем у больных из группы контроля (рН $5,65 \pm 0,21$ против $4,86 \pm 0,19$, $p < 0,05$). Показательными у больных сравниваемых групп были различия в эндоскопической картине (табл.). Так, уменьшение проявлений эзофагита, гастродуоденита,

эпителизация эрозий наблюдались у 84% больных при применении комбинированного метода терапии против 60,5% в контроле ($p < 0,05$). Соответственно, рубцевание язв отмечалось у 88,3% против 62,2% ($p < 0,05$).

В обеих группах отмечалось исчезновение (84%) и уменьшение (12%) хеликобактерной контаминации ($p > 0,05$). Снижение выраженности хеликобактериоза произошло не только за счет медикаментозной терапии, но и вследствие повышения резистентности СОЖ и ДПК в результате воздействия лечебных физических факторов и питьевого лечения.

У 56 пациентов изучены отдаленные результаты санаторно-курортного лечения путем повторного вызова на курорт. По данным этих наблюдений в течение года после курортного лечения, у большинства больных (86,2%), получавших сочетанную терапию с применением ТНЧ, количество рецидивов с наличием «открытой язвы» и/или эрозий уменьшилось в 2-2,5 раза, (в контрольной группе – в 1,7-2 раза) число дней временной нетрудоспособности сократилось в 3,5-4 раза (в контрольной группе – в 2,5-3 раза), что свидетельствовало не только о медицинской, но и экономической эффективности предложенного метода.

Для более полной оценки эффективности различных терапевтических подходов к лечению больных с эрозивно-язвенными поражениями органов гастродуоденальной зоны по данным отдаленных результатов наблюдения было проведено исследование качества жизни (КЖ) пациентов с применением опросника MOS SF-36. Статистически достоверные различия были получены только по шкалам боли, общего здоровья, социального и психологического здоровья. Суммарное психологическое здоровье у больных 2 ЛК с применением ТНЧ-терапии было значительно выше по сравнению с группой пациентов, получавших только курортное лечение (45,1±9,2 и 36,9±11,1 балла соответственно, $p < 0,01$ при норме 45,8±9,7 балла), а показатели суммарного физического здоровья достоверно не различались (48,6±8,2 и 45,1±7,9 балла соответственно, $p < 0,05$ при норме 55,9±8,7 балла).

Общая эффективность курортной терапии составила в первой группе больных 62,3%, а во второй – 86,5% ($p < 0,01$).

Выводы

1. Сочетанное применение питьевой углекислой слабосульфидной хлоридно-гидрокарбонатно-натриевой минеральной воды средней минерализации типа Эссентуки №4, слабосульфидных минеральных ванн и ТНЧ у больных с эрозивно-язвенным поражением ГДС повышает общую эффективность курортного лечения на 24,2%.

2. Учитывая ряд свойств ТНЧ, эта процедура может включаться в комплекс курортной терапии в качестве альтернативы грязелечению при наличии труднозаживающих язв и эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки.

Литература

1. Аруин, Л.И. Качество заживления гастродуоденальных язв, роль современных методов терапии / Л.И. Аруин // Тез. докл. симпозиума «Объединение усилий в лечении язвенной болезни». – М., 2004. – С. 1.
2. Григорьев, П.Я. Тридцатилетний опыт повышения эф-

фективности медикаментозной терапии и профилактики обострений и осложнений язвенной болезни / П.Я. Григорьев, Э.П. Яковенко, Н.А. Агафонова [и др.] // Рос. гастроэнтерологический журнал. – 1998. – Т. 34. – С. 11-12.

3. Ивашкин, В.Т. Рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, Е.К. Баранская [и др.]. – М., 2003. – 16 с.
4. Ефименко, Н.В. Применение токов надтональной частоты в комплексном курортном лечении больных с эрозивно-язвенным поражением гастродуоденальной зоны / Н.В. Ефименко, Ю.С. Осипов, А.С. Кайсинова [и др.] // Новая медицинская технология. – Пятигорск, 2005. – 22 с.
5. Ефименко, Н.В. Санаторно-курортное лечение больных с заболеваниями эзофагогастродуоденальной системы / Н.В. Ефименко, Ю.С. Осипов, М.П. Товбушенко [и др.] // Новая медицинская технология. – Пятигорск, 2006. – 246 с.
6. Оноприев, В.И. Позиция хирурга в лечении осложненных дуоденальных язв и новые технологии / В.И. Оноприев // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – №6. – С. 63-70.
7. Осипов, Ю.С. Современные принципы курортной терапии больных с утяжеленными формами гастродуоденальной патологии / Ю.С. Осипов, Н.В. Ефименко, М.П. Товбушенко [и др.]. – Пятигорск. – 2002. – 14 с.
8. Осипов, Ю.С. Консервативный метод лечения больных с эрозивно-язвенными поражениями эзофагогастродуоденальной системы с применением курортных факторов и медикаментов / Ю.С. Осипов, Н.В. Ефименко, Н.Г. Уварова [и др.] // Новая медицинская технология. – Пятигорск, 2006. – 16 с.
9. Пасечников, В.Д. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная ферментная система слизистой оболочки желудка при язвенной болезни / В.Д. Пасечников [и др.] // Тер. архив. – 1998. – № 2. – С. 30-33.
10. Пасечников, В.Д. Воспалительный и иммунный ответы слизистой оболочки желудка на инфекцию *Helicobacter pylori* / В.Д. Пасечников, С.З. Чуков // Клин. мед. – 2000. – №11. – С. 9-13.
11. Пиманов, С.И. Эзофагит, гастрит, язвенная болезнь / С.И. Пиманов. – М., 2000. – 378 с.
12. Пономаренко, Г.Н. Физические методы лечения / Г.Н. Пономаренко. – С-Петербург, 2002. – 299 с.
13. Попов, А.А. Восстановительное лечение на Эссентуком курорте больных, оперированных по поводу язвенной болезни / А.А. Попов, Н.В. Ефименко, Л.И. Новожилова [и др.]. – Эссентуки, 2004. – 260 с.
14. Полушина, Н.Д. Универсальные реакции гормональных блоков при действии различных факторов / Н.Д. Полушина, В.К. Фролков, Р.В. Гейм // Сб. тез. Первого международного конгресса «Восстановительная медицина и реабилитация-2004». – Москва, 2004. – С. 256-258.
15. Хавкин, А.И. Современные принципы терапии язвенной болезни / А.И. Хавкин, Н.С. Жихарева, Н.С. Рачкова // Лечащий врач. – 2005. – № 2. – С. 30-34.
16. Циммерман, Я.С. Хронические гастродуоденальные эрозии: клиничко-патогенетическая характеристика, классификация, дифференциальное лечение / Я.С. Циммерман, В.Е. Ведерников // Клин. мед. – 2001. – № 6. – С. 30-36.
17. Шептулин, А.А. Алгоритм лечения больных язвенной болезнью / А.А. Шептулин, Д.Р. Хакимова // Рус. мед. журн. – 2003. – № 2. – С. 59-61.

**ПРИМЕНЕНИЕ ТОКОВ НАДТОНАЛЬНОЙ
ЧАСТОТЫ В КОМПЛЕКСНОМ
КУРОРТНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
С ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ
ОРГАНОВ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ**

**Н.В. ЕФИМЕНКО, Ю.С.ОСИПОВ,
А.С. КАЙСИНОВА**

**APPLICATION OF SUPERSONIC
CURRENTS IN COMPLEX SPA
TREATMENT OF PATIENTS
WITH EROSIIVE-ULCER AFFECTION
OF GASTRODUODENAL AREA**

**EFIMENKO N.V., OSIPOV J.S.,
KAJSINOVA A.S.**

Цель исследования. Изучение эффективности лечения больных с эрозивно-язвенными поражениями органов гастродуоденальной зоны с использованием курортных факторов и токов надтональной частоты.

Материал и методы. 100 больных с эрозивно-язвенными поражениями органов гастродуоденальной зоны. Пациенты 1 ЛК (50 чел., контроль) получали: внутренний прием питьевой углекислой хлоридно-гидрокарбонатной натриевой минеральной воды средней минерализации Эссентуки №4, 3-3,5мл/кг массы тела, за 30 минут до еды, 3 раза в день, в теплом виде, слабосульфидные минеральные ванны, температурой 36-37°C, 15 минут, через день, № 8-10. Больные 2 ЛК (50 чел. – основная группа) дополнительно получали токи надтональной частоты на область гастродуоденальной зоны по 10 минут, через день, № 10-12.

Результаты. Общая эффективность курортной терапии составила в первой группе больных 62,3% , а во второй 86,5% ($p < 0,01$).

Выводы. Комбинированное применение питьевых минеральных вод типа Эссентуки №4, слабосульфидных минеральных ванн и токов надтональной частоты обеспечивает антиоксидантное, противовоспалительное, регенераторное, трофическое действие, способствующее эпителизации эрозий и язв и предупреждает их рецидивы.

Ключевые слова: эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, питьевые минеральные воды, углекислосероводородные ванны, токи надтональной частоты

The purpose of research: study of treatment efficacy in the cases of erosive-ulcer affection of gastroduodenal area treated using health-resort factors and supersonic currents.

Material and methods. Subjects were 100 patients with erosive-ulcer affection of gastroduodenal area. 50 controls received carbonic chloride-hydrocarbonate sodium mineral medium mineralized water - Essentuki № 4, (3-3,5 ml/kg of body weight), slightly sulfureted hydrogen mineral baths, № 8-10. 50 subjects of the basic group additionally received supersonic currents on the gastroduodenal area for 10 minutes daily, № 10-12.

Results. Total efficacy of spa treatment in the first group of patients came to 62,3 %, and in the second – 86,5 % ($p < 0,01$).

Conclusions. Complex application of drinking mineral waters Essentuki №4, slightly sulfureted hydrogen mineral baths and supersonic currents provided anti-oxidant, anti-inflammatory, regenerative and trophic action promoting epithelization of erosions and ulcers and warns relapses.

Key words: erosive-ulcer affection of gastroduodenal area, drinking mineral waters, sulfureted hydrogen mineral baths, supersonic currents

© Коллектив авторов, 2007
УДК: 616.37 – 002:616.127

ВЛИЯНИЕ СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНОГО ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ ЭРИТРОЦИТОВ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

П.С. Филипенко, Г.С. Ивченко, Г.В. Потапов
Ставропольская государственная медицинская академия

Острый панкреатит (ОП) сопровождается повышенным «уклонением» ферментов из поджелудочной железы в кровь и снижением активности основного ингибитора сериновых протеиназ $\alpha 1$ – антитрипсина [10]. Вследствие этого сыворотка крови становится токсичной для форменных элементов крови, в том числе эритроцитов. Другой возможной причиной повреждения эритроцитов может быть интенсификация свободнорадикальных процессов, связанная с генерацией нейтрофильными лейкоцитами в очагах воспаления активных форм кислорода (НОС \cdot , НО \cdot , НОBr) и со снижением активности антиоксидантной защиты эритроцитов, результатом чего является возрастание их чувствительности к перекисным процессам [9]. Роль сыворотки крови в этих процессах неясна. В связи с этим нами была поставлена задача изучить в опытах *in vitro* влияние сыворотки крови больных острым панкреатитом на антиоксидантную активность и перекисное окисление липидов (ПОЛ) эритроцитов и эритроцитарных мембран больных острым панкреатитом.

Материал и методы. Использовали кровь 21 здорового донора (контрольная группа) и 93 больных ОП. Исследовали отмытые 0,9% раствором NaCl эритроциты и очищенные мембраны эритроцитов. Активацию ПОЛ вызывали инкубацией эритроцитов и мембран эритроцитов здоровых людей с 0,5 мл плазмы крови больного ОП (диастаза 2480 ед.). Плазму с образцами эритроцитов инкубировали 30 мин. при 37°C. Мембраны выделяли методом дифференцированного центрифугирования при 35 000 g. Липиды экстрагировали смесью гексан-изопропанол (2:1) [7] с добавлением в экстрагируемую смесь 10⁻²M ионола для предотвращения спонтанной индукции ПОЛ. Содержание диеновой конъюгации (ДК) определяли по методу И.А. Волчегорского и соавт. (1989) [2], малонового диальдегида (МДА) по методу И.Д. Стальной [6]. Активность каталазы (КА) определяли кинетически по поглощению H₂O₂ в УФ-области [4], активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), глутатионредуктазы (ГР), глутатионпероксидазы (ГП) по Ф.Е. Путилиной (1982) [5]. Результаты

исследования обработаны методом корреляционного и вариационного анализа при $p < 95\%$.

Результаты и обсуждение. В остром периоде ОП в эритроцитах наблюдалось увеличение ДК и статистически незначимое повышение МДА. Это могло быть связано либо с меньшим накоплением МДА в эритроцитах или с утилизацией первичных продуктов ПОЛ на стадии зарождения цепей. Высказанное предположение подтверждено обратной корреляцией между названными показателями ($r = 0,817$, $p < 0,01$).

Изменение системы, сопряженной с окислением восстановленного глутатиона, сопровождалось торможением активности Г-6-ФДГ и ростом ГР и ГП. Максимальное увеличение активности среди исследованных ферментов отмечено для каталазы (4,6 раза). Ее активность при ОП прямо коррелировала с изменениями ДК ($r = 0,876$), МДА ($r = 0,942$), ГП ($r = 0,976$), ГР ($r = 0,891$) и обратное Г-6-ФДГ ($r = 0,831$). Аналогичное повышение активности КА, ГР, ГП, СОД отмечено при инкубации изолированных альвеолярных макрофагов, отмытых эритроцитов в атмосфере 95% кислорода под обычным давлением. Активация антиокислительных ферментов в этом случае является первой реакцией организма на увеличение интенсивности ПОЛ [1]. Наиболее чувствительным индикатором процесса следует считать КА [3].

Известно, что большая часть антиокислительных ферментов локализована в растворимой фазе клетки, в то время как процесс ПОЛ затрагивает в основном структурированные липиды мембранных образований [8]. Представлялось целесообразным выяснить возможность участия ферментов в регуляции ПОЛ на мембране эритроцитов. Работая с очищенными мембранами эритроцитов, мы обнаружили, что в некоторых образцах мембран больных ОП, в отличие от интактных эритроцитов, имело место достоверное накопление МДА после их контакта с плазмой крови больного ОП. Мы предположили, что определенное значение в торможении пероксидации могла иметь КА, поскольку активность фермента, связанного с мембраной, изменялась в широких пределах - от 6,50 до 75,78 ммоль H₂O₂

на мг белка за 1 минуту.

В то же время в интактных эритроцитах активность КА не изменилась в широких пределах после контакта с плазмой крови больного ОП. Наличие двух максимумов активности КА со средними значениями $74,121 \pm 4,276$ и $17,715 \pm 0,972$ мкмоль H_2O_2 на мг белка в мембранах послужило основанием для выделения двух типов мембран: с высоким (тип I) и низким (тип II) значением активности КА. Мембраны I типа были у 39 больных, а II типа у 54 больных. Активность Г-6-ФДГ в мембранах I типа была на 21 % ниже ($p < 0,05$), а в мембранах II типа на 19% выше ($p < 0,018$), чем в интактных мембранах эритроцитов. При изучении активности ГП, ГР отмечена более высокая активность ферментов в мембранах II типа, чем первого ($p < 0,01$). Таким образом, мембраны эритроцитов отличались не только по активности КА, но и по скорости включения антиокислительных ферментов в процесс детоксикации органических продуктов ПОЛ.

Изучение природы связи КА и других антиокислительных ферментов с мембраной эритроцитов показало, что при выделении ферментов количество отмывок не влияет на активность КА, Г-6-ФДГ, ГП, ГР. Мы предположили, что на активность ферментов, возможно, оказывает влияние их физико-химическое взаимодействие с мембраной, обусловленное глубиной погружения гидрофобной части фермента в липидный бислой. После обработки мембран 0,6 М раствором ионного детергента КСИ связанной с мембраной активности КА оставалось всего 10% от ее первоначальной величины ($p < 0,01$), ГП- 100%, ГР-80% ($p < 0,05$), Г-6-ФДГ-7% ($p < 0,01$). Экстракция же связанных с мембраной ферментов 1% тритоном X-100 приводила к солюбилизации 90% ферментов. Учитывая то обстоятельство, что КСИ солюбилизирует поверхностно расположенные и удерживаемые на мембране за счет ионных взаимодействий белки, а тритон X-100 модифицирует липидный бислой мембраны и вычлняет значительно больше, чем КСИ, гидрофобных белков из липидов, можно предположить, что КА и Г-6-ФДГ, в отличие от ГР и ГП, относятся к периферическим белкам эритроцитарной мембраны. Ферменты сорбируются и удерживаются на ней с помощью ионных взаимодействий; активность же ферментов определяется, вероятно, особенностями мембраны.

Выводы

1. В эритроцитах здоровых людей в присутствии плазмы крови больного ОП процесс ПОЛ обрывается на стадии зарождения цепей (ДК), а у больных острым панкреатитом принимает цепной свободнорадикальный характер с образованием МДА.

2. На уровне эритроцитарных мембран происходит более существенная активация процесса ПОЛ, степень которого зависит от структуры мембраны и первоначальной активности, связанных с мембраной ферментов.

3. КА и Г-6-ФДГ связаны с мембранами эритроцитов лабильно, а ГП и ГР более жестко.

4. В мембранах с высокой активностью КА антиокислительный процесс осуществляет каталазная реакция. В мембранах с низкой каталазной активностью это происходит за счет ферментов окислительно-восстановительного перехода глутатиона.

5. Низкая активность ГП при высокой активности КА служит показателем резистентности эритроцитов к повреждающему действию плазмы крови больного ОП,

в то время как низкая активность при высокой ГП указывает на низкую резистентность мембран к перекислению.

Литература

1. Арчаков, А.И. Модификация белков активным кислородом и их распад / А.И. Арчаков, Н.М. Мохосев // Биохимия. - 1989. - Т. 54, вып. 2. - С. 179-186.
2. Волчегорский, И.Н. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-пропанолильных экстрактах крови // Вопр. мед. химии. - 1989. - № 1. - С. 127-131.
3. Ивченко, Г.С. Зависимость изменения активности свободнорадикальных процессов от сроков развития острого панкреатита: Дис. ... к-та мед. наук / Г.С. Ивченко. - Ставрополь, 2006. - 135 с.
4. Метод определения активности каталазы / М.А. Королук, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова и др. // Лаб. дело. - 1988. - № 1. - С. 16-19.
5. Путилина Ф.Е. // Методы биохимических исследований / под ред. М.П. Прохоровой. Л., 1982. - С. 181 - 183.
6. Стальная, И.Д. // Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Орехович. - М., 1977. - С. 63-64.
7. Таранова, Н.П. Микрометод определения общих липидов в лимфоцитах и другом биологическом материале / Н.П. Таранова, Л.В. Говорова // Вопр. мед. химии. - 1987. - №2. - с. 132-136.
8. Филипенко, П.С. Механизмы повреждения и защиты поджелудочной железы при острым панкреатите : Дис. ... д-ра мед. наук / П.С. Филипенко. - Ставрополь, 1996. - 335 с.
9. Esierhauer, H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes / H. Esierhauer, R.J. Schaur, H. Zollner // Free Radic. Biol. Med. - 1991. - Vol. 11. - P. 81-128.
10. Wefers, H. Oxidation of glutathione by the superoxide radical to the disulfide and the sulfonate yielding singlete oxygen / H. Wefers, H. Sies // Eur. J. Biochem. - 1983. - Vol. 137, № 1-2. - P. 29-36.

**ВЛИЯНИЕ СЫВОРОТКИ
КРОВИ БОЛЬНОГО ОСТРЫМ
ПАНКРЕАТИТОМ НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ
ПРОЦЕССЫ ЭРИТРОЦИТОВ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ
И БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ****П.С.ФИЛИПЕНКО, Г. С. ИВЧЕНКО, Г.В. ПОТАПОВ**

Исследованы продукты перекисного окисления липидов (диеновая конъюгация ненасыщенных жирных кислот и малоновый диальдегид) и ферменты антиокислительной системы (каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа) в отмытых 0,9% раствором NaCl эритроцитах и эритроцитарных мембранах 21 донора и 93 больных ОП. Установлено, что в эритроцитах в присутствии плазмы крови больного острым панкреатитом активизируются процессы перекисного окисления липидов, возрастает активность антиокислительных ферментов. На уровне мембран происходит более существенная активация процесса, степень которой зависит от структуры мембраны и первоначальной активности, связанных с мембраной ферментов. Каталаза и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа связаны с мембраной эритроцитов лабильно, а глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза более жестко.

Ключевые слова: острый панкреатит, свободнорадикальные процессы, антиокислительные ферменты

**EFFECT OF BLOOD SERUM
IN ACUTE PANCREATITIS UPON
THE FREE RADICAL PROCESSES IN
N RED CELLS OF HEALTHY VOLUNTEERS
AND PATIENTS****FILIPENKO P.S., IVCHENKO G.S., POTAPOV G.V.**

Lipid peroxidation products (diene conjugation of nonsaturated fat acids and malonic dialdehyde) and enzymes of antioxidizing system (catalase, glutathione peroxidase, glutathione reductase and glucose 6-phosphate dehydrogenase) were studied in swept by 0,9 % NaCl solution red cells and erythrocytic membranes of 21 donors and 93 patients with acute pancreatitis (AP). Lipid peroxidation processes and antioxidizing enzymes in blood cells were evidently activated by plasma of acute pancreatitis patients. More essential activation of the above process was observed in cell's membranes and depended on the membrane structure and initial activity of the membrane-bound enzymes. Catalase and glucose 6-phosphate dehydrogenase binding with erythrocytic membranes was labile, while glutathione peroxidase connection with glutathione reductase was more stable.

Key words: an acute pancreatitis, free radical processes, antioxidizing enzymes

© М.М. Котович, А.И. Камзычаков, 2007
УДК 616-053.2/.5:616.36-002(045)

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У ДЕТЕЙ

М.М. Котович, А.И. Камзычаков
Новокузнецкий институт усовершенствования врачей

В настоящее время в России наблюдается увеличение частоты хронической инфекции вируса гепатита С у детей и лиц молодого возраста [1,2,5,7,9]. Слабая выраженность клинической симптоматики у большинства пациентов отдалает своевременную диагностику и лечение. В то же время единичные исследования педиатров указывают на возможность раннего формирования фиброза и развитие цирроза печени (ЦП) в детском возрасте [2,3,6,8,10,13]. Лечение хронического гепатита С (ХГС) у детей, особенно отдаленные результаты, являются еще недостаточно изученной проблемой. Целесообразность лечения детей обоснована более высокой, чем у взрослых, частотой ответа на противовирусную терапию (до 66% первичной ремиссии) и меньшими экономическими затратами семьи и общества [3,4,11,12]. Сравнительных проспективных клинико-морфологических исследований эффективности противовирусной терапии ХГС крайне мало.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния монотерапии интерферонами-альфа (Интроном А и Рофероном А) на течение и исходы ХГС на основании длительного (не менее 5 лет) клинико-морфологического мониторинга в сравнении с естественным течением болезни.

Материал и методы. За период 1995 – 2005 год диагноз ХГС был установлен у 159 детей в возрасте от 1 года до 16 лет. Наиболее часто ХГС встречался в возрасте 10–16 лет. У всех больных выявлены анти-НСV и РНК НCV, причем у 38 детей – ретроспективно (исследование замороженных сывороток). Количественное определение РНК НCV проведено у 74 (85,1%), генотипирование у 64 (79,0%) больных соответственно; РНК НCV в ткани печени исследована у 17 детей при повторных биопсиях. Пункционная биопсия печени (ПБП) выполнена всем 159 больным в процессе установления диагноза. Морфологическая активность от минимальной до высокой выявлена у 91 (77,7%) детей, за которыми продолжено наблюдение. Биоптат не соответствовал стандарту для получения гистологической информации у 2 (1,6%) детей. При динамическом наблюдении проведены 41 повторная и 33 – отдаленных (третьих) биопсий пече-

ни. Оценивался индекс гистологической активности (ИГА) Кноделля и гистологический индекс склероза (ГИС), Десмета.

Показания для проведения терапии интерфероном-альфа, согласно протоколу международных исследований, были у 67 детей, остальные (24) имели абсолютные или относительные противопоказания, включающие наличие аутоантител (4), эпилепсию (2), иммуноопосредованные заболевания (3), возраст до 5 лет (9) и отсутствие возможности регулярных наблюдений (6). Противовирусная терапия проведена 61 ребенку (1 группа). Группу сравнения (2 группа) составили 48 детей, которые имели равнозначные с пациентами 1 группы исходные анамнестические, клинико-лабораторные, вирусологические и морфологические параметры, но не получали противовирусного лечения, а периодически принимали гепатопротекторы. Препарат Интрон А или Роферон А в дозе 3 млн ЕД/м² три раза в неделю подкожно получили 34 и 27 больных, соответственно. Средняя продолжительность лечения составила 41,3±2,4 недели, 48 недель лечились 27 детей, 36 и 24 недели получали лечение 3 и 4 больных, соответственно. Сроки наблюдения за больными были от 3 до 7 лет.

Результаты и обсуждение. Анализ анамнестических данных исследуемых больных выявил преобладающие пути инфицирования: парентеральный и гемотрансфузионный у 13 (38,1%) и 12 (36,5%) детей основной группы и у 12 (35,1%) и 11 (33,5%) больных контрольной группы, соответственно. Длительность ХГС в обеих группах была до 5 лет у 51 (76,1%) больного. Среди сопутствующих заболеваний выделены дети с онкогематологической патологией в стадии ремиссии: 6 (17,6%) и 5 (15,2%) соответственно, у которых применяли высокие дозы метотрексата, что нельзя не учитывать как ко-фактор, влияющий на гистологические изменения и наступление ремиссии. Первично хронический процесс выявлен в 54% случаев как в основной, так и в контрольной группе больных.

Основные жалобы больных были на слабость, недомогание и снижение работоспособности. Внепеченочные проявления, выявленные у 7 (10,4%) из 67 детей были невыразительными и представлены кож-

Влияние ИФН-альфа на нормализацию уровня АЛТ и элиминацию РНК-НСV при ХГС у детей

На лечении:	Нормализация АЛТ		Элиминация РНК-НСV	
	12 нед	1гр. (n=34)	9(26,4%)	4(11,8%)
	2гр. (n=33)	*2(6,0%)	*0(0,0%)	
24 нед	1гр. (n=32)	13(40,6%)	5(15,6%)	
	2гр. (n=29)	*7(24,1%)	*0(0,0%)	
36 нед	1гр. (n=30)	17(56,9%)	6(20,0%)	
	2гр. (n=26)	*11(42,3%)	*1(3,8%)	
48 нед	1гр. (n=27)	18(66,6%)	7(25,9%)	
	2гр. (n=24)	*11(45,8%)	*1(4,2%)	
После лечения:				
6 мес	1гр. (n=26)	17(65,3%)	(n=25)	5(20,0%)
	2гр. (n=21)	*10(47,6%)	(n=19)	*2(10,5%)
12 мес	1гр. (n=24)	16(66,6%)	(n=23)	4(17,4%)
	2гр. (n=19)	*10(52,6%)	(n=18)	*2(11,1%)
5 лет	1гр. (n=18)	12(66,6%)		4(16,6%)
	2гр. (n=16)	11(68,7%)	(n=15)	*1(6,7%)

* $p < 0,05$ по сравнению с показателями у больных 1 группы.

ными симптомами у 4 детей, моноартритами (2), изолированным мочевым синдромом (1). Гепатомегалия выявлялась у половины, а спленомегалия – у трети больных в обеих группах.

Биохимические исследования выявили преимущественно минимальную активность АЛТ (в 75% и в 73% случаев у детей 1 и 2 групп, соответственно).

В то же время средние показатели суммарного ИГА соответствовали умеренному гепатиту, а показатели фиброза превышали уровень умеренного.

У всех больных выявлены анти-НСV; у большинства идентифицированы маркеры хронизации в виде наличия -NS₄, -NS₅. Репликативная активность РНК НCV была низкой у 19 (33,6%), умеренной – у 27

Таблица 2

Динамика гистологических изменений у детей с ХГС, получавших ИФН-альфа

Гистологический показатель	До лечения		После лечения	
	6 –10мес		3-5лет	
	(n=34)	(n=23)	(n=16)	
Индекс Кноделя, баллы				
-перипортальный некроз	3,05±0,92	1,91±0,56	*1,89±0,43	
-интробулярная дегенерация	2,12±1,01	1,87±0,34	*1,77±0,23	
-портальная инфильтрация	2,71±0,89	2,00±0,26	*1,84±0,62	
Суммарный балл	7,88±1,46	5,78±1,32	*5,50±1,06	
Индекс склероза	2,25±0,09	*1,96±0,21	2,00±0,43	

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

Сравнительная характеристика средних морфологических показателей у больных ХГС, получавших и не получавших ИФН-альфа

Показатели	Исходные		Через 5 лет	
	гр.1(n=34)	гр.2(n=32)	гр.1(n=16)	гр.2(17)
ИГА	7,85±1,56	7,89±1,43	*5,45±0,98	7,24±1,03
ГИС	2,23± 0,09	2,31±0,07	*1,82±0,67	2,53±0,32

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

(46,8%) и высокой – у 11 (19,6%) из 57 обследованных детей и характеризовалась практически равнозначная в сравниваемых группах. Преобладал генотип 1b у 22 (75,8%) и у 18 (69,2%) больных, соответственно.

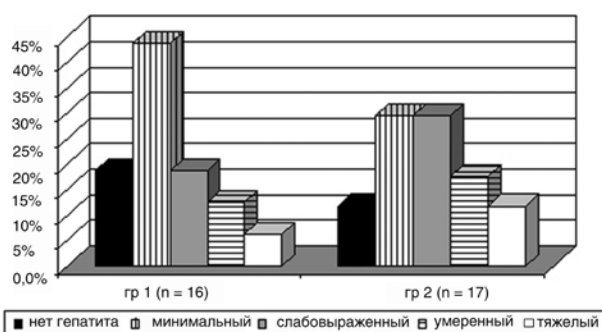


Рис. 1. Сравнительная характеристика морфологических вариантов ХГС у детей, получавших и не получавших ИФН-альфа (отдаленные наблюдения).

Следует отметить, что смешанные генотипы выявлены у больных, имевших в анамнезе многократные гемотрансфузии и большие хирургические вмешательства. Таким образом, в обследованных группах детей ХГС был малосимптомный с преимущественно минимальной активностью аминотрансфераз и со слабовыраженной и умеренной репликативной активностью HCV.

В то же время морфологический процесс при ХГС был представлен умеренным и тяжелым гепатитом у 32,5% и 11,7% детей 1 группы и у 31,3% и 9,4% больных 2 группы, соответственно; умеренным и тяжелым фиброзом – соответственно у 41,1% и 41,1% и у 41,6% и 40,6% больных. Фибротическая направленность оказалась более выраженной и преобладала над воспалением, но цирроз печени не был документирован ни у одного больного.

Сопоставление комплекса исходных клинических, биохимических, вирусологических и морфологических данных показало, что поражение печени при ХГС более выражено, чем это представлено только клинически.

Жалобы и клинические данные оценивали после 24 недель лечения во избежание фальсификации последних известными побочными эффектами терапии. На фоне лечения отмечено снижение частоты и степени выраженности жалоб с 83,3% до 22,2%. Внепеченочные проявления купировались за исключением изолированного мочевого синдрома. У большинства

детей уменьшились размеры печени и селезенки. Проводимые в динамике эндоскопические исследования выявили у 2 больных расширение вен пищевода 1 степени, уровень альфа-фетопротеина у этих пациентов не превышал 16–18 нг/л. Исходные показатели гемограммы были практически нормальными. Повторные исследования последних проводились с целью выявления побочных эффектов терапии. Снижение гемоглобина, лейкоцитов и особенно тромбоцитов отмечалось после 16–20 недели терапии, затем их количество постепенно возвращалось к исходным данным. Однако анемия легкой степени возникла у 4 (11,4%) больных, но уточнить ее связь с применением ИФН-альфа не представляется возможным. Лейкопения и тромбоцитопения была отмечена у 4-х (11,7%) и 7 (20,5%) детей соответственно.

К окончанию 12 недели лечения только у 9 (26,4%) больных, получавших ИФН-альфа, установился нормальный уровень АЛТ (табл. 1), к 24 неделе у 13 (40,6%), к 36 – у 17 (56,9%) и к 48 неделе – у 18 (66,6%) больных. У детей контрольной группы с 24-й недели наблюдения показатели АЛТ нормализовались к тем же срокам в 24,1%, 42,3% и 45,8% случаев, соответственно. Следовательно, отсутствие нормализации АЛТ в ранние сроки терапии не может являться критерием неэффективности лечения: чем продолжительнее терапия, тем у большего числа больных нормализуется АЛТ. В то же время при проспективных наблюдениях (через 5 лет) количество больных, имеющих нормальные показатели АЛТ в сыворотке крови, было сравнимо с таковым в контрольной гр.уппе. То есть частота нормализации АЛТ при ХГС в большей степени индуцирована терапией, но с течением

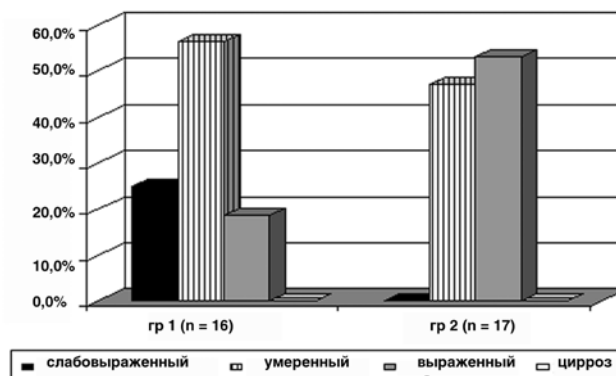


Рис. 2. Сравнительная характеристика фиброза у детей с ХГС, получавших и не получавших ИФН-альфа (отдаленные наблюдения).

времени преимущество проведенного лечения утрачивается.

Элиминация РНК-НСV через 24 недели монотерапии интерфероном-альфа произошла у 5 (15,6%) против 0 (0,0%) в контрольной гр.уппе, по окончании 48 недель лечения – у 7 (25,9%) против 1 (4,2%), через 6 и 12 месяцев после лечения – у 5 (20,0%) и 4 (17,4%) против 2 (10,5%) и 2 (11,1%) детей соответственно. При отдаленных наблюдениях стойкое исчезновение РНК-НСV отмечено у 4 (16,6%) из 18 больных, получивших лечение, против 1 (6,7%) из 15 детей контрольной группы (табл. 1).

Эффективность терапии ИФН-альфа у детей с ХГС заключается в достижении биохимической ремиссии у 66,6% больных, первичной ремиссии – у 25,9%, стабильной и длительной – у 20,0% и 17,4% детей, соответственно.

Невысокий процент санации, вероятно, обусловлен доминированием 1b генотипа НСV, степенью выраженности исходной морфологической активности. Следует отметить, что возобновление репликации вируса в течение 3–5 лет было у 3 детей. У всех 7 детей с первичной ремиссией при повторной биопсии была исследована РНК-НСV в ткани печени и выявлена у 2 их них. Причем, при 5-летнем наблюдении за этими детьми вирусологического рецидива и/или прогрессии гистологических изменений отмечено не было.

Динамика средних значений гистологических показателей у детей, получавших ИФН-альфа (табл. 2) заключалась в уменьшении перипортальных некрозов и портальной инфильтрации – тех компонентов индекса Кнодлера, которые наиболее выражены при ХГС. Поражения желчных протоков, выявленные при первой биопсии печени у 13 (38,2%) из 34 детей, при повторных биопсиях присутствовали у 4 (17,4%) и 1 (11,1%) пациентов. Жировая дистрофия гепатоцитов, выявленная у 16 (44,1%) детей до лечения, при отдаленных исследованиях сохранялась у 6 (23,1%) и 2 (22,2%) больных, соответственно.

Следовательно, лечение интерфероном-альфа больных ХГС позволило уменьшить степень воспаления в ткани печени. Так, у 3 (18,8%) пациентов отмечено исчезновение морфологической активности, кроме того, если до лечения умеренно выраженный и тяжелый гепатит имел место у 14 (41,2%) детей, то через 6–10 месяцев и через 3–5 лет после лечения – у 5 (22,0%) и 3 (18,8%) больных, соответственно. Цирроз печени за 5-7 летний период наблюдения не возник ни у одного больного. В динамике увеличилось количество больных со слабым фиброзом, а тяжелый фиброз, установленный у 13 (38,2%) детей до лечения, при повторных биопсиях печени выявлен у 5 (21,7%) и у 3 (18,8%) больных, соответственно. Даже у детей с сохраняющейся репликативной активностью РНК-НСV противовирусная терапия снижает воспаление в ткани печени и уменьшает степень выраженности фиброза.

Таким образом, средние морфологические показатели воспаления и фиброза, не имеющие различий в основной и контрольной группах при диагностической ПБП, в процессе динамического наблюдения оказались различными (табл. 3). Так, ИГА у детей, получавших лечение, снизился более, чем на 2 балла против 0,75 балла в контрольной группе, ГИС уменьшился на 0,41 балла против увеличения его на 0,22

балла в контрольной группе.

Для оценки эффективности проводимой терапии мы сравнили морфологические варианты гепатитов и динамику фиброза у больных, получавших интерферон-альфа и у детей контрольной группы при отдаленных (не менее 5 лет) наблюдениях. Данное сравнение показало преимущество проводимого лечения в отношении улучшения гистологических показателей и, прежде всего, в снижении фибротической направленности.

Так, отсутствие воспалительных изменений в ткани печени в динамике выявлено у 18,8% больных, получавших ИФН-альфа, против 10,7% у не леченных детей. Количество детей с тяжелым вариантом гепатита уменьшилось с 11,8% до 6,3% при отдаленных наблюдениях против увеличения последнего с 9,4% до 11,7% у детей контрольной группы (рис. 1).

Тяжелый фиброз, выявленный у 40,7% детей в обеих группах при диагностической ПБП, в отдаленных наблюдениях после проведенного лечения выявлен лишь у 18,8% больных против 52,9% у детей, не получавших ИФН-альфа (рис.2). Таким образом, морфологическое улучшение у детей с ХГС, получавших противовирусную терапию, более достоверно отражено в положительной динамике фиброза. Несмотря на определенные сомнения, касающиеся информативности его диагностики при ПБП, выявленные различия можно считать достоверными.

Заключение. Лечение ХГС в детском возрасте остается недостаточно изученной проблемой. Прежде всего это касается морфологического мониторинга противовирусной терапии. Проведенное исследование демонстрирует преимущества проводимого лечения в сравнении с пациентами, которые по причине высокой стоимости его не получали. Так, у детей, получавших Интрон А, достоверно чаще элиминировалась РНК-НСV, снижались воспаление и степень выраженности фиброза в ткани печени, что доказано динамическими морфологическими исследованиями. Улучшение гистологических показателей отмечено и у детей, у которых, несмотря на проводимое лечение, продолжает выявляться РНК-НСV в сыворотке крови. Лечение ХГС у детей является актуальной проблемой и требует поиска новых противовирусных препаратов или их комбинаций с другими средствами, что позволит улучшить показатели ремиссии, в том числе стабильной и длительной. Мы располагаем небольшим количеством длительных (не менее 3-х лет) наблюдений за детьми, которые с согласия родителей получали комбинацию Интрона А и Ребетол (7 пациентов в возрасте от 9 до 16 лет). У всех из них достигнута длительная клинико-лабораторная и вирусологическая ремиссия и, что наиболее важно, в повторных гистологических исследованиях документировано значительное улучшение показателей воспаления и фиброза. Создание медико-социальных программ является наиболее перспективным методом помощи детям, страдающим ХГС.

Литература

1. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации в 2000–2001 гг. / Информационный сборник статистических и аналитических материалов. - Москва, 2002. - 6 с.
2. Майер, К.П. Гепатит и последствия гепатита / К.П. Майер. - М.: Медицина, 1999.
3. Молочкова, О.В. Течение и исходы гепатита С у детей / О.В. Молочкова, М.О. Гаспарян, Г.В. Чаплыгина // Педиатрия.- 2001.- спец. вып. Инфекционные болезни у детей.- С. 33-37.
4. Рейзис, А.Р. Интерферонотерапия гепатитов В и С у детей – основа противовирусного лечения / А.Р. Рейзис // Гематол. и трансфузиол. - 1999. - Т. 44. - №6. - С. 50.
5. Учайкин, В.Ф. Гепатит С у детей / В.Ф. Учайкин, Т.В. Чередниченко, Б.А. Святский.- М, 1999.
6. Alter, H.L. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a prospective on long – term outcome / H.L. Alter, L.B. Seef // Semin. Liver Dis. – 2000. – Vol. 20. – P. 17-35.
7. Chang, M.H. Chronic Hepatitis virus infection in children / M.H. Chang // J. Gastroenterol.Hepatol. – 1998. - Vol. 13. - №5. – P.541-548.
8. Chang, M.H. Long – term clinical and virologic outcome of primary hepatitis C virus infection in children: a prospective study / M.H. Chang, Y.H. Ni, L.H. Hwang [et al.] // Pediatr. Infect.Dis. - 1994. – Vol. 13.– P. 769-772.
9. Conte, D. Prevalence and Clinical Course of Chronic Hepatitis C virus (HCV) Infection and Rate of HCV Vertical Transmission in Cohort of 15250 Pregnant Women / D. Conte, M. Fraquelli, D. Prati [et al.] // Hepatology. - 2000. – Vol. 31. – №3. – P. 751-755.
10. Garcia-Monzon, C. Chronic Hepatitis C in Children: A Clinical and Immunohistochemical Comparative Study With Adult Patients / C. Garcia-Monzon, P. Jara, M. Fernandez-Bermejo [et al.] // Hepatology. - 1998. – Vol. 28. - P. 1696-1701.
11. Marcellin, P. Long - term histologic and viral changes in patients with chronic hepatitis C who responded to alpha interferon / P. Marcellin, N. Boyer, C. Degott [et al.] // Liver. - 1994. - №14. - P. 302-307.
12. Matsuoka, S. Efficacy of interferons in treating children with chronic hepatitis C / S. Matsuoka, K. Mori, O. Naksano, [et al.] // Eur. J.Pediatr. – 1997. – Vol. 156. - №9. - P. 704-708.
13. Saadeh, S. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C / S. Saadeh, G. Cammell, D. Carey William [et al.] // Hepatology. - 2001. - Vol. 33. - P. 196-200.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У ДЕТЕЙ**М.М. КОТОВИЧ, А.И. КАМЗЫЧАКОВ**

Представлено длительное (не менее 5 лет) наблюдение за 109 детьми с хроническим гепатитом С (ХГ), имеющих показания для проведения этиотропной терапии. Из них 61 получали препараты интерферона–альфа и 48 – составили группу сравнения (не получали противовирусную терапию). Показано преимущество проводимого лечения в достоверно большем проценте элиминации РНК HCV и в улучшении гистологических показателей воспаления и фиброза.

Ключевые слова: хронический гепатит С, интерферон–альфа, элиминация РНК вируса С, индекс гистологической активности, фиброз, дети

THE LONG-TERM EFFECTS OF CHRONIC HEPATITES C TREATMENT IN CHILDREN**KOTOVICH M.M. , KAMZYCHAKOV A.I.**

The results of long-term (not less than 5 years) observation over 109 children with chronic hepatitis C (CHC) having evidence for etiotropic therapy are presented. 61 patients were treated with interferon-alpha, and 48 – (comparison group) did not receive antiviral treatment. Patients treated by interferon-alpha showed greater percent of HCV RNA elimination and improvement of histologic signs of inflammation and fibrosis.

Key words: chronic hepatitis C, interferon-alpha, HCV RNA elimination, histologic activity index, hepatic fibrosis, children

© Коллектив авторов, 2007
УДК 616 – 053.2/.5:616-007 (045)

ХАРАКТЕРИСТИКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ

А.С. Калмыкова, Н.В. Ткачева, Н.В. Зарытовская, О.С. Феодосиади
Ставропольская государственная медицинская академия

Физическое развитие детей – один из обобщающих параметров здоровья и индикатор социального благополучия общества. Именно развитие в детском возрасте определяет основные черты здоровья данного поколения в старших возрастах, включая потенциальное долголетие и передачу соответствующих качеств будущим поколениям. Уровень и гармоничность физического развития детских контингентов – это важные социально-гигиенические показатели, особенно при динамическом слежении за состоянием здоровья. Наиболее соответствующее детскому организму определение физического развития детей дает И. М. Воронцов: «Физическое развитие – это процесс обусловленного возрастом изменения размеров тела, телосложения, внешнего облика, мышечной силы и работоспособности детского организма» [3].

Расстройство здоровья неизменно затрагивает физическое развитие детей. Оценка физического развития, таким образом, служит средством определения состояния здоровья, а также косвенно определяет качество жизни всего населения [8]. По странам Европейского союза опубликованы данные, параллельно рассматривающие увеличение продолжительности жизни и длины тела подростков, как равноценные обобщающие параметры здоровья населения (The State of Health in the European Community-Brussels. Luxemburg, 1996). Оценка физического развития введена как один из критериев отклонения в состоянии здоровья в протокол индикаторов состояний, использованных для расчета патологического груза болезней населения мира. С высокой степенью вероятности установлено, что ухудшение физического развития согласуется, например, с неблагоприятными изменениями психического здоровья [1, 9].

Материалы о физическом развитии детей России в последние годы [2, 6, 10, 11] позволяют говорить не только о снижении приростов основных размеров тела по сравнению с предшествующими периодами, но и о тенденции к снижению абсолютных значений массы. Сложившаяся практика ВОЗ, использующая непара-

метрические методы исследования для оценки физического развития детей, определяет необходимость разработок региональных нормативов. Стандарты физического развития, полученные при суммировании данных однородных групп детей, служат основой для популяционного мониторинга на конкретной территории, а сами показатели физического развития являются основой для индивидуального анализа тех или иных отклонений в организме конкретного ребенка.

Последние годы в практику работы отечественных исследователей все шире внедряется центильный метод оценки индивидуального физического развития, который широко используется зарубежными авторами при разработке нормативов физического развития [12]. Центильные величины более просты в работе при индивидуальной и групповой оценке физического развития. Они могут быть использованы для слежения за динамикой индивидуального развития по показателям роста и массы тела в школах и детских поликлиниках. Центильный метод позволяет оценивать темпы развития ребенка в онтогенезе.

На протяжении ряда лет коллектив сотрудников кафедры пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии Ставропольской государственной медицинской академии занимается изучением вопросов физического развития детей разного возраста в регионе [4, 5, 7]. За это время проведено обследование 9867 детей в возрасте от 2 до 17 лет в детских поликлиниках и образовательных учреждениях г. Ставрополя и районах Ставропольского края. На основании полученных результатов разработаны, и внедрены в практическую педиатрию региональные центильные стандарты физического развития детей.

Показатели физического развития дошкольников, проживающих в г. Ставрополе, характеризуются процессами лептосомизации и грациализации. Современные дошкольники стали выше, но их масса тела и окружность грудной клетки относительно роста уменьшились. Средние показатели физического развития имеют 74,7% детей, посещающих детские сады, 6,9%

имеют физическое развитие ниже среднего, у 18,4% физическое развитие расценивается как выше среднего. Преобладающим темпом физического развития дошкольников является нормально-замедленный темп. При этом для них характерно преобладание мезоморфного типа с тенденцией к долихоморфии. Биологический возраст соответствует паспортному возрасту у 78,0% дошкольников. Гармонично развиваются только 75,7% детей. Практически каждый четвертый ребенок развивается дисгармонично. Дисгармоничность, в основном, обусловлена преобладанием роста с недостатком массы и узкой грудной клеткой.

Центильное распределение индекса массы тела по возрасту и полу показывает, что процесс уменьшения массы относительно длины тела ребенка в возрасте 2-6 лет непрерывен, но имеет различную интенсивность в зависимости от пола. У девочек в возрастном отрезке 3-4 года, а у мальчиков 2-4 года, рост тела в длину максимально преобладает над увеличением массы. По динамике индекса гармоничности прироста с возрастом можно говорить о том, что возраст от 2 до 4 лет оказывается объективно возрастом наиболее интенсивного и дисгармоничного вытягивания, на каждый сантиметр вытягивания приходится самое малое обеспечение по прибавке массы тела.

Основными особенностями физического развития школьников являются процессы замедления роста у мальчиков и девочек в возрасте 8-9 лет в среднем на 1,5-3 см с формированием ретардации роста, грациализации и лептосомизации детей. В возрасте 7-9 лет отмечается самая низкая прибавка массы тела. С 11 лет дети имеют более высокие темпы роста тела в длину с тенденцией к формированию низкой массы тела и узкой грудной клетки по сравнению с другими регионами страны, что обуславливает дисгармоничное развитие у 30,3% мальчиков и 37,3% девочек. В подростковом возрасте юноши выше на 4-5 см, девушки на 1,4-2 см, а масса тела и окружность грудной клетки ниже этих же показателей сверстников других регионов. Периоды замедления роста у мальчиков и девочек совпадают, и наступают в возрасте 7-8, 10-11 и 13-15 лет. Первый период вытяжения наблюдается у мальчиков в 9 лет, у девочек в 8 лет и продолжается до 10 лет. Начало второго периода вытяжения у детей обоего пола наблюдается в 11 лет. Установлены 3 перекреста в росте длины тела мальчиков и девочек: 7,5, 11 и 13 лет.

При выявлении особенностей физического развития сельских школьников Ставропольского края установлено, что современные сельские школьники выше своих сверстников 60-х годов. Разница в росте составляет 2,3-9,7 см у мальчиков и 1,3-6,9 см у девочек. Мальчики тяжелее своих ровесников 1964 года независимо от возраста, разница составляет 0,4-5,4 кг. У современных девочек масса тела выше, чем у школьниц 1964 года, до 14 лет. В 15-17 лет девочки весят меньше своих сверстниц 60-х годов, имеют более узкую грудную клетку. У современных мальчиков отмечается тенденция к сужению грудной клетки.

По сравнению с современными городскими школь-

никами сельские дети ниже ростом, за исключением возраста 8-9 лет. Сельские школьницы тяжелее своих городских сверстниц, грудная клетка у них шире. Масса тела сельских мальчиков выше, чем городских, в препубертатном периоде - 7-11 лет. Окружность грудной клетки у сельских мальчиков больше, чем у городских детей, за исключением возраста 13-14 лет.

Первый период стабилизации роста у мальчиков приходится на 7-8 лет, когда прибавка в росте составляет 3,2 см. Период I вытяжения охватывает возраст с 8 до 10 лет с прибавкой за 1 год 5,8 см. Период II вытяжения начинается с 12 лет и продолжается до 15 лет, при этом общее увеличение роста составляет 25,0 см, а среднегодовое - 8,3 см. В 15-16 лет выявлен новый период стабилизации роста, когда прирост составляет всего 0,5 см. В 16-17 лет ребенок прибавляет 4,5 см в год.

У девочек первый период стабилизации роста определяется с 7 до 9 лет, когда ежегодная прибавка составляет 2,5-3,0 см, второй - в 10-11 лет (прирост 4,8 см). С 13 лет фиксируется новый период стабилизации роста, прибавка составляет всего 1,5 см в год ($p > 0,05$). У девочек, в отличие от мальчиков, выявлено два периода вытяжения - в 9-10 и 11-13 лет. Ежегодная прибавка в эти возрастные периоды составляет 6,5 см и 7,6 см соответственно.

Представление о соотношении роста и массы тела детей и подростков дают данные о распределении массы тела при определенном росте. Эта зависимость наиболее корректно отражает фактические характеристики массы тела, уточняет ее нормальные параметры, и позволяет определить степень нарушения питания.

Таким образом, за прошедшие 40 лет произошло определенное изменение абсолютных значений и характера возрастной динамики антропометрических показателей детского населения Ставропольского края, отличающихся от общероссийских данных. Антропометрические показатели детей Ставропольского края за последние 40 лет характеризовались не только увеличением абсолютных значений, но и изменением темпов прироста в различных возрастных интервалах.

Несмотря на отличия показателей физического развития детей Ставропольского края по сравнению с общероссийскими данными, возрастная динамика процессов их увеличения в основном однотипна. На основании выработанных региональных стандартов установлено, что при наличии более высокого роста детей в регионе, в замедленном темпе развиваются 24,4% детей, в нормально-замедленном темпе - 49,8% и только 18,6% в нормально-ускоренном и 7,2% в ускоренном темпах. Это обстоятельство подтверждает тенденцию к уменьшению показателей физического развития школьников, сложившуюся в России.

Систематическое наблюдение за ростом и развитием детей является важным звеном в системе контроля за состоянием здоровья подрастающего поколения. Рост и развитие детей - главные индикаторы состояния и их здоровья. Снижение скорости роста, изменение соотношения массы и длины тела ребенка, остановка роста могут быть основными или даже единственными

ми проявлениями хронической болезни.

Естественным следствием нарушений физического развития в дошкольном и школьном возрасте является одна из психосоциальных проблем школьной медицины, так называемый «трофологический синдром» - снижение массы тела при нормальном росте. Низкая масса тела при нормальном росте в 5,3 раза повышает риск развития хронической патологии, в том числе психической.

Наблюдение за физическим развитием и состоянием здоровья детей позволяет своевременно наметить и осуществить как индивидуальные, так и массовые оздоровительные мероприятия. Без индивидуальной оценки физического развития невозможно составить обобщенную характеристику той или иной группы детей так же, как без знания средних показателей физического развития, свойственных данному возрасту и полу на конкретной территории, нельзя оценить физическое развитие каждого ребенка в отдельности.

Литература

1. Баранов, А.А. Фундаментальные и прикладные исследования по проблемам роста и развития детей и подростков / А.А. Баранов, Л.А. Щеплягина // Рос. педиатр. журн. – 2000. - № 5. – С. 5-12.
2. Баранов, А. А. Состояние здоровья детей и подростков в современных условиях: проблемы, пути решения / А.А. Баранов // Рос. педиатр. журн. – 1998. - № 1. – С. 5-8.
3. Евсигнеева, Ю.В. Физическое развитие детей дошкольного возраста г. Ставрополя / Ю.В. Евсигнеева // Метод. рек. – Ставрополь, 2002.
4. Закономерности физического развития детей // Препедвтика детских болезней / А. В. Мазурин, И. М. Воронцов – СПб.: «Фолиант». – 1999. – С. 82-135.
5. Зарытовская, Н.В. Физическое развитие и сроки появления вторичных половых признаков у школьников 7-15 лет, проживающих в йоддефицитном регионе (на примере г. Ставрополя) / Н.В. Зарытовская // Метод. рек. – Ставрополь, 2001.
6. Калмыкова, А.С. Состояние здоровья и медико-психологические показатели готовности к школе детей 6-7 лет. / А.С. Калмыкова, Н.В. Ткачева, Н.В. Зарытовская, Ю.В. Евсигнеева, М.Е. Остапенко // ГЦНМБ. – 2003. - № Д - 27338.
7. Мартинчик, А.Н. Рост и масса тела детей России по данным поперечного исследования 1994 – 1996 гг. / А.Н. Мартинчик, А.К. Батурич // Гигиена и санитария. – 2000. – № 1. – С. 68 – 71.
8. Русова, Т.В. Возрастные закономерности физического, интеллектуального развития, системной деятельности организма школьников 6-11 лет и их заболеваемость / Т.В. Русова // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. - Иваново, 1996.
9. Сауткин, М.Ф. Материалы для определения и оценки физического развития и общей физической работоспособности студентов / М.Ф. Сауткин // Метод. рек. - М., 1986.
10. Современные тенденции динамики состояния здоровья подростков / А. Г. Ильин, И.В. Звездина, М.М. Эльянов, И.К. Рапопорт // Гиг. и сан. – 2000. - № 1. – С. 59-62.
11. Уланова, Л.Н. Анализ состояния здоровья школьников г. Воронежа за 30 лет / Л.Н. Уланова, Н.Н. Володина, Е.К.

Сычева // <http://www.vsmsa.ac/ru/publ/1998/801vmsa/part/4.html>.

12. Ямпольская, Ю.А. Физическое развитие и адаптационные возможности современных школьников / Ю.А. Ямпольская // Рос. педиатр. журн. – 1998. - № 1. – С. 9-11.

ХАРАКТЕРИСТИКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ

**А.С. КАЛМЫКОВА, Н.В. ТКАЧЕВА,
Н.В. ЗАРЫТОВСКАЯ, О.С. ФЕОДОСИАДИ**

Проведено обследование 9867 детей в возрасте от 2 до 17 лет г. Ставрополя и районов Ставропольского края. Установлено, что за последние 40 лет произошло изменение абсолютных значений и характера возрастной динамики антропометрических показателей детского населения. Антропометрические показатели характеризовались не только увеличением абсолютных значений, но и изменением темпов прироста в различных возрастных интервалах. Основными особенностями физического развития детей являются процессы замедления роста с формированием дисгармоничности развития, ретардации роста, грациализации и лептосомизации детей. На основании полученных результатов разработаны и внедрены в практическую педиатрию региональные центильные стандарты физического развития детей.

Ключевые слова: дети, физическое развитие, региональные особенности

PHYSICAL GROWTH AND DEVELOPMENT OF CHILDREN – INHABITANTS OF STAVROPOL REGION

**KALMYKOVA A.S., TKACHEVA N.V.,
ZARYTOVSKAJA N.V., FEODOSIADI O.S.**

9867 children from Stavropol Territory population aged from 2 till 17 years were examined. The changes of absolute values and age-specific dynamics of anthropometric parameters were revealed in children's population during the last 40 years. Anthropometric parameters were characterized not only by increased absolute values, but also by change of growth rates in various age intervals.

The basic features of child's physical development were the following: growth impairment and retardation, disharmony development, gracification and leptosomization. On the basis of the data obtained regional standards of children's physical development were developed and applied in practical pediatrics.

Key words: children, physical growth and development, regional peculiarities

© Коллектив авторов, 2007

УДК 615.03: 615.33: 616-08: 616.322-002: 616.321-002

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТОВ

В.А. Батури¹, Е.В. Щетинин², В.И. Кошель¹, С.А. Ерофеев²,
И.Ф. Демиденко², М.В. Батурина², Е.В. Рябцева¹

¹Ставропольская государственная медицинская академия

²Ставропольский центр клинической фармакологии и фармакотерапии

Необходимость создания эффективного механизма оказания качественной и доступной медицинской помощи населению явилось основной предпосылкой к созданию государственной системы стандартизации в здравоохранении. Не вызывает сомнений, что применение фармакоэкономического анализа и медицины, основанной на доказательствах, необходимо для выбора оптимального решения при разработке протокола. Особенно это важно в обосновании включения дорогостоящих методик и препаратов с этиотропным типом действия [4,6,7]. Вопросы этиотропного лечения инфекционных заболеваний в настоящее время остаются столь же актуальными, как и в доантибиотическую эру.

Эффективность терапии во многом зависит от точности постановки бактериологического диагноза и правильного выбора антибактериального препарата [1,18,19]. Важный фактор, определяющий качество антимикробной химиотерапии, – тесное взаимодействие с микробиологической лабораторией, обеспечивающее полноценный диагностический процесс, начиная от запроса на проведение исследований и заканчивая интерпретацией данных и практическим использованием результатов [3,14,19,26]. Следовательно, ведущую роль в профилактике и лечении инфекций из всех параклинических служб должны играть микробиологические лаборатории и эпидемиологическая служба. В этой связи без качественной микробиологической диагностики говорить о создании протоколов ведения пациентов с инфекционными заболеваниями не представляется возможным [2,8,19]. Учитывая, что существуют определенные отличия в структуре возбудителей не только в различных регионах, но и в пределах одного города [5,12,17], единых Федеральных стандартов лечения инфекционных заболеваний для всех уровней создать не представляется возможным.

Инфекции респираторного тракта и ЛОР - органов легкой и средней степени тяжести, не требующие госпитализации, являются одним из ведущих показаний к назначению антибиотиков [21,22,23]. Интересно, что до 50% затрат на антибиотики, назначенные в амбулаторной практике для лечения инфекций дыхательных путей, расцениваются как необоснованные [34,35]. Одной из форм патологии, имеющей не только медицинское, но и социальное значение остается тонзиллофарингит. В соответствии с Международной классификацией болезней X пересмотра выделяют *стрептококковый фарингит* (J02.0) *стрептококковый тонзиллит* (J03.0). В зарубежной литературе широко используются взаимозаменяемые термины *тонзиллофарингит* и *фарингит*. Среди бактериальных возбудителей острого фарингита и тонзиллита наибольшее значение имеет бета-гемолитический стрептококк (*StrA*), на долю которого приходится только 5-20% всех этиологических причин фарингита и 50-60% - тонзиллита [1, 24, 25].

Для оценки региональной роли стрептококков в формировании тонзиллофарингитов было проведено эпидемиологическое исследование в г. Ставрополе. Обследованы 4926 пациентов с диагнозами острый тонзиллофарингит или хронический тонзиллит в стадии обострения (диагноз устанавливался направлявшими пациентами врачами). Бактериологическая диагностика включала в себя выделение из мазка зева *Streptococcus pyogenes* в качестве возбудителя инфекционного процесса, а также из мазка носа *Staphylococcus aureus* с определением чувствительности микроорганизмов в соответствии со стандартами NCCLS и утвержденными рекомендациями [9,30,31].

Установлено, что независимо от диагноза, *Streptococcus pyogenes* (*StrA*) выделялся в 20% случаев. Причем только у 2% пациентов с хроническим тонзиллитом одновременно высеяны бета-лактамазо-продуцирующие штаммы *Staphylococcus aureus*. При острых тонзилло-

Таблица 1

Структура возбудителей обострения при хроническом рецидивирующем тонзиллофарингите

Возбудитель	% от общего числа выделенных возбудителей (n=523)	% от общего числа больных с подтвержденным бактериологическим результатом (n=425)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	36,7%	45,2%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,3%	7,8%
<i>Enterococcus faecalis</i>	2,9%	3,5%
<i>Staphylococcus aureus</i>	21,8%	26,8%
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	12,4%	15,3%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	19,9%	24,5%

фарингитах стафилококки идентифицированы у 1,1% обследованных больных. В остальных случаях *StrA* не обнаружено.

Оценка чувствительности выделенных при тонзиллофарингитах микроорганизмов.

Изучение чувствительности *StrA* выявило их 100% чувствительность к бета-лактамам. Выделено 4,9% штаммов резистентных к эритромицину,

12,8% - к ко-тримоксазолу, 24% - к тетрациклину.

Staphylococcus aureus оказались в 95% случаев бета-лактамазопродуцирующими, резистентными к оксациллину идентифицированы 8,9% штаммов, к эритромицину, гентамицину и тетрациклину выявлено по 13,6% нечувствительных микроорганизмов, ципрофлоксацин проявил неактивность в отношении 7,2% штаммов стафилококков.

Таблица 2

Чувствительность к противомикробным средствам основных возбудителей рецидивирующих тонзиллофарингитов (% чувствительных штаммов)

Препараты	<i>StrA</i> (n-192)	<i>St</i> (n-114)	<i>M.p</i> (n-20)	<i>Ent</i> (n-65)	<i>S.p</i> (n-33)
Амоксициллин	100%	-	-	30,8%	97%
Амоксициллин/клавуланат	100%	87,7%	-	94,1%	97%
Цефотаксим	100%	87,7%	-	100%	100%
Гентамицин	-	90,3%	-	90,8%	-
Эритромицин	93,7%	78,9%	80%	-	84,9%
Ципрофлоксацин	-	90,3%	80%	100%	84,9% ⁺
Тетрациклин	71,4%	78,9%	90%	72,3%	60,6%
Левомецетин	71,4%	78,1%	-	72,3%	66,7%
Ко-тримоксазол	84,4%	70,2%	-	69,2%	72,7%

StrA - *Streptococcus pyogenes*; *St* - *Staphylococcus spp.*;

M.p - *Mycoplasma pneumoniae*; *Ent* - *Enterobacteriaceae spp.*;

S.p - *Streptococcus pneumoniae*.

⁺ - офлоксацин.

Структура выделенной микрофлоры у пациентов с рецидивирующими формами тонзиллофарингитов, включенных в исследование

Возбудители	% от общего числа пациентов
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	36%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> + StrA	50%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> + Str.pneumoniae	4%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> + S.aureus	10%

Таким образом, результаты свидетельствуют, что только около 2% обследованных больных требуют использования в течение 10 дней амоксициллин/клавулатана, как средства эрадикации и стафилококков, синтезирующих бета-лактамазы, и StrA. В остальных случаях возможно применение феноксиметилпенициллина или амоксициллина на 10 дней при выделении только StrA.

Оценка литературных данных свидетельствует, что при тонзиллофарингитах другие микроорганизмы чаще остаются в тени и не всегда учитываются при выборе тактики терапии. В этой связи представлялось интересным провести региональное изучение роли различных микроорганизмов в формировании инфекционного процесса при тонзиллофарингитах.

Обследовано 668 пациентов с диагнозами хронический рецидивирующий тонзиллофарингит в стадии обострения (диагноз устанавливался направлявшими пациентами врачами). У всех больных в анамнезе по 7 рецидивов за последний год, либо по 5 раз в год за последние 2 года, либо по 3 раза в год за последний 3 года [32]. Бактериологическая диагностика включала в себя выделение в мазках из зева всех возможных возбудителей инфекционного процесса. Пациенты были в возрасте от 2 до 80 лет (средний возраст 33,9 лет). Из 668 больных у 425 (63,6%) диагноз был подтвержден бактериологически, выделено 523 штамма микроорганизмов. У 98 пациентов было идентифицировано 2 возбудителя (23,1%) от числа больных, у которых был положительный результат бактериологической диагностики.

Установлено, что *Streptococcus pyogenes* (StrA) выделялся в более чем трети случаев (таблица 1), у почти половины пациентов. Важно, что у трети больных StrA был обнаружен в качестве единственного возбудителя. У каждого четвертого больного с хроническим тонзиллитом одновременно высеяны бета-лактамазо-продуцирующие штаммы *Staphylococcus aureus*. У 25% пациентов обнаружена *Mycoplasma pneumoniae* как в виде единственного возбудителя, так и в ассоциациях с другими микроорганизмами. Пневмококки и энтерококки идентифицированы в совокупности лишь в 10% случаев.

Оценка чувствительности к противомикробным средствам (ПМС) микроорганизмов, выделенных при тонзиллофарингитах.

Изучение чувствительности StrA выявило их 100% чувствительность к бета-лактамам препаратам (табл. 2). Выделено 6,3% штаммов резистентных к эритромицину, 15,6% - к ко-тримоксазолу, 28,6% - к тетрациклину.

Staphylococcus aureus оказались в 96,5% случаев бета-лактамазопродуцирующими. Резистентными к оксациллину идентифицированы 12,3% штаммов, к эритромицину и тетрациклину выявлено по 21,1% нечувствительных микроорганизмов, ципрофлоксацин и гентамицин проявили неактивность в отношении 9,7% штаммов стафилококков.

Таким образом, при рецидивирующих формах тонзиллофарингитов только треть обследованных больных требовала использования в течение 10 дней амоксициллина как средства эрадикации StrA. В остальных случаях выбор препарата может быть рациональным только после комплексной бактериологической диагностики и выявлением всех возможных возбудителей.

Учитывая существенную роль *Mycoplasma pneumoniae* в общей структуре выделенных микроорганизмов, проведено изучение эффективности антибактериальной терапии при рецидивирующих формах хронических тонзиллофарингитов у 150 пациентов, обратившихся в ЛОР-отделение детской краевой клинической больницы и Центр клинической фармакологии и фармакотерапии. Исследование проводилось в период с марта 2004 по июнь 2005 года. В исследование включались больные с обострением хронического тонзиллофарингита, в анамнезе у которых указывалось на 4 и более обострений за последние 2 года. Пациенты были рандомизированы по 2 группам с учетом результата бактериологического анализа мазка из зева. В первую группу вошли 30 детей (возраст от 6 до 14 лет) со стрептококковой этиологией процесса. Во вторую группу включались пациенты (возраст от 7 до 14 лет) при выделении в том числе смешанной флоры, но обязательном присутствии *Mycoplasma pneumoniae*. Третью (контрольную) группу составили 20 детей, которые по каким-либо причинам не были бактериологически обследованы в отделении, получили стандартную местную терапию и у которых удалось проследить в течение года возможные рецидивы.

Структура выделенных микроорганизмов у пациентов 2 группы представлена в таблице 3. Как оказалось, только у трети детей определялся только один микроорганизм - *Mycoplasma pneumoniae*, у половины больных выделены *Mycoplasma pneumoniae* и β -гемолитический стрептококк (StrA).

После обследования пациентам 1 группы была предложена терапия амоксициллином по 0,25 3 раза в день в течение 10 дней. Дети 2 группы получили кларитромицин по 0,25 2 раза в день в течение 10 дней. Выбор кларитромицина определялся фармакокинети-



Рис.1. Структура выделенных микроорганизмов у пациентов разных групп через 6 месяцев после терапии.

ческими характеристиками препарата, в частности, способностью накапливаться в высоких концентрациях как внутри-, так и внеклеточно [16]. Все пациенты получали одинаковую местную терапию. Использовали аппарат «Тонзиллор», с помощью которого проводили промывание раствором фурациллина с последующим фонофорезом с лизоцимом. Процедуры проходили 1 раз в день в течение 10 дней. Кроме того, пациенты получали местную терапию гексоралом в виде спрея 5-6 раз в день.

В дальнейшем, через 10 дней после окончания терапии и каждые 3 месяца пациенты вызывались для контрольного обследования либо обращались при наличии обострения в любой период времени. Производился контрольный забор материала из зева, оценивался общий и местный статус.

Исследование завершили 20 детей из 1 группы и 100 – из второй. Установлено, что у всех включенных в исследование детей терапия оказалась эффективной. Вместе с тем наличие микоплазм характеризовалось более поздним (на 1-2 дня) улучшением общего состояния детей. Так, применение амоксициллина приводило к улучшению как объективно, так и по субъективному мнению пациентов не позже 3-суток, тогда как у больных 2 группы положительная динамика в самочувствии отмечалась лишь к 5 дню терапии кларитромицином. Только у 1 ребенка, пролеченного амоксициллином, был повторно выделен пиогенный стрептококк, хотя клинических проявлений патологии не было. После терапии кларитромицином у 3 больных также были идентифицированы стрептококки, а у одного - *Mycoplasma pneumoniae*.

В течение первых трех месяцев рецидивы были выявлены у 2 (10%) детей 1 группы и 7 (7%) – второй. Причем у обоих пациентов 1 группы (один из кото-

рых был с персистенцией стрептококка после лечения) опять выделены *Str.A*. Во 2 группе обострение наблюдалось у всех четырех детей, у которых не добились эрадикации возбудителей (они и были выделены при рецидиве), а у 3-х удалось идентифицировать только штаммы *Str.A*, хотя терапия кларитромицином у них оказалась эффективной в плане эрадикации микроорганизмов. Всем больным со стрептококковой природой обострения была проведена терапия амоксициллином, остальным рекомендован повторный курс кларитромицином. Интересно, что через 10 дней после окончания лечения ни у одного больного не был высеян ни один микроорганизм.

В течение полугода в группах количество обострений составило 20% и 25% соответственно. Терапия в течение 6 месяцев в обеих группах оказалась практически одинаково эффективной с точки зрения противорецидивного действия. Однако характер выделенных возбудителей у пациентов в группах, а также возможные причины такого различия оказались неодинаковыми (рис. 1).

В обеих группах были пациенты, у которых обострения были связаны и с пиогенным стрептококком и *Mycoplasma pneumoniae*. Однако у детей 2 группы доля выделенных микоплазм была выше. Интересно, что у 7 пациентов без клинических проявлений были идентифицированы штаммы *Str.A*, а все случаи выделения *Mycoplasma pneumoniae*, в том числе в ассоциации со *Str.A*, сопровождалась признаками обострения хронического тонзиллофарингита.

В последующие полгода, которые пришлось на зимне-весенний период, обострения тонзиллофарингита выявлены у половины пациентов, но только у 12 детей (20% больных с обострениями и 10% - от всего количества участвовавших в исследовании) в мазках были выявлены микроорганизмы - *Str.A* (у 8 пациентов) и *Mycoplasma pneumoniae* (4 пациента).

В конце исследования в стадии ремиссии все больные были еще раз бактериологически обследованы, а в 40 случаях были обследованы и родственники пациентов, у которых были выявлены рецидивы за весь год исследования. Оказалось, что в 100% случаев у родственников (отец, мать, брат, сестра, бабушка, дедушка) таких детей были выделены подобные микроорганизмы. Причем в половине случаев в семьях выделялись стрептококки и/или микоплазмы у нескольких человек.

Изучение медицинской документации, а также непосредственное общение с родственниками, выявило, что все пациенты контрольной группы имели от 1 до 5 обострений за истекший год. Всего определено 52 рецидива, которые, впрочем, невозможно идентифицировать как бактериальные, поскольку микробиологический мониторинг не проводился.

Таким образом, за год наблюдения после проведенного курса антибиотикотерапии в разных группах независимо от назначенного препарата обнаружено одинаковое число обострений. Выявлено 48 случаев обострений хронического тонзиллофарингита, причем только у 8 детей за период наблюдения – по 2 рецидива бактериального происхождения (2 пациента из 1 группы и 6 – из второй). Окончательно установлено, что обострению хронического тонзиллофарингита в течение года после 10-ти дневного курса терапии оказались подвержены только 33,3% пациентов, хотя до этого у

всех больных было выявлено рецидивирующее течение патологии в течение 2-х лет. Рецидивы после лечения были связаны со стрептококковой этиологией в 90,9% случаев у пациентов первой группы и в 70,2% - у пациентов второй. В связи с этим можно говорить о важности выделения микоплазм при рецидивировании тонзиллофарингитов как возможного возбудителя. Важно, что у всех детей, у которых выявлены рецидивы после антибиотикотерапии, родственники являлись носителями таких же микроорганизмов, что ставит вопрос об обязательности комплексного бактериологического обследования всех членов семьи при установлении факта рецидивирования хронического тонзиллофарингита.

Полученные результаты свидетельствуют, что при острых и при рецидивирующих формах тонзиллофарингитов бета-гемолитический стрептококк выделялся у 20% обследованных больных. Это соответствует данным, полученным в других исследованиях [21,28].

Вместе с тем использование нами расширенного бактериологического подхода у пациентов с рецидивирующими тонзиллофарингитами с выявлением всех возможных возбудителей позволило выделить еще у практически 50% больных другие микроорганизмы. В частности, по 25% случаев пришлось на выявление *M.pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*. Если в отношении стафилококков как комменсалов, не участвующих в формировании инфекционного процесса, а вырабатывающих бета-лактамазы, препятствующие проявлению специфической активности БЛА, мнение уже утвердилось [10,15,20,24], то о микоплазмах однозначного суждения нет. В частности, в некоторых руководствах [24,27,33] указывается, что на долю микоплазм приходится до трети случаев нестрептококковых форм тонзиллофарингитов. Это делает необходимым включить в обязательный перечень диагностических процедур при любых формах инфекционных поражений глотки проведение экспресс-диагностики по выявлению *StrA* методом коагутинации, *M.pneumoniae* методом РИФ [11] и бактериологической диагностики с помощью коммерческих тест-систем, а также использовать классические бактериологические подходы по выделению и определению чувствительности всех возможных возбудителей.

Положительные экспресс-методики дают возможность уже в первые сутки начинать объективно обоснованную этиотропную терапию. При отрицательном результате начало антибиотикотерапии может быть отложено до выделения соответствующего возбудителя. В итоге стандартизация бактериологического подхода позволяет избежать необоснованного назначения, а также нерационального выбора противомикробного препарата, что является серьезной проблемой в лечении тонзиллофарингитов [28,29,35].

Для нашего региона вопрос обоснованности использования антибактериальных средств наиболее актуален ввиду высокой частоты их назначения именно при инфекционных процессах верхних отделов респираторного тракта. В частности, нами изучены 347 амбулаторных карт больных, обратившихся за медицинской помощью в поликлиники №№ 1, 6, 9, в том числе детские отделения, с болью в горле. Выявлено 532 случая тонзиллофарингита, из них 77,5% эпизодов у детей до 15 лет. В амбулаторных картах идентифицировано 2 диагноза – хронический тонзиллит в стадии обострения

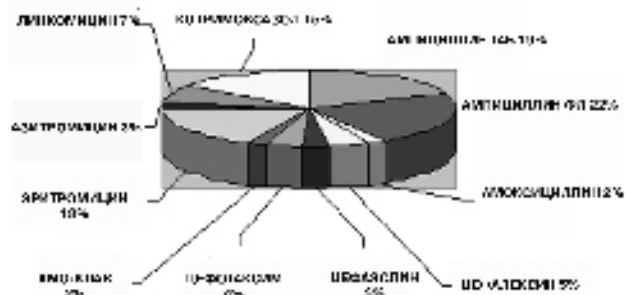


Рис.2. Структура назначений противомикробных средств резорбтивного действия при тонзиллофарингитах.

(68,6%) и ангина. У 36,3% больных выявлено рецидивирующее течение, причем у половины таких пациентов – 4 и более эпизодов в год.

Оценивалось качество бактериологической диагностики и адекватность рекомендаций по выбору и использованию антибактериальных препаратов. Установлено, что только в 73 случаях из 532 (13,7%) врачи рекомендовали пациентам пройти бактериологическое обследование на наличие стрептококка. Всем больным были рекомендованы антибактериальные препараты, при этом в 61,3% случаев это были препараты резорбтивного действия. Структура назначений представлена на рисунке 2.

Наиболее часто врачи рекомендовали пациентам лечение ампициллином (41% больных). 18% пациентов был рекомендован эритромицин, а 15% - ко-тримоксазол. Обращает внимание тот факт, что в 36% случаев врачи назначали парентеральные формы антибактериальных средств, а амоксициллин и амоксициллин/клавуланат были рекомендованы лишь у 4% больных.

Нарушения в технологии применения противомикробных средств резорбтивного действия были выявлены в 100% историй. Только 7 пациентам был рекомендован 10-ти дневный курс терапии ампициллином и 5 – пятидневный курс азитромицином. Во всех остальных эпизодах тонзиллофарингитов рекомендации ограничивались 5-7 днями назначения препаратов. Наиболее типичными были ошибки в рекомендациях дозировок и кратности использования применяемых препаратов, в частности, ампициллин и эритромицин внутрь пациентам старше 12 лет назначались по 0,25 3 раза в день, ко-тримоксазол – по 0,24 и 0,48, цефалексин по 0,25 2-3 раза в день, а цефазолин по 0,5 2 раза в день внутримышечно.

Интересным можно считать тот факт, что всем пациентам была рекомендована местная терапия противомикробными средствами. В половине случаев назначались 2 и более препарата. Чаще всего врачи рекомендовали пациентам полоскание с раствором фурацилина, леденцы с ПМС (фарингосепт, стрепсилс, фарингопилс, фалиминт), каметон, а также местное смазывание растворами иодиола и Люголя. Часто в назначениях присутствовали гексорал и биопарокс. Обращают на себя внимание единичные указания на применение стрептоцида.

Таким образом, экспертный анализ амбулаторных карт больных выявил низкий уровень бактериологической диагностики при тонзиллофарингитах, а также отсутствие рационального подхода к выбору и назначе-

нию противомикробных препаратов.

Учитывая современные данные, необходимо ставить вопрос о внесении в стандарты обследования больных с рецидивирующими формами тонзиллофарингитов проведение расширенных бактериологических методов по выделению и определению чувствительности в том числе респираторных микоплазм, причем не только у самих пациентов, но и у их близких родственников. Такой подход предложен и другими исследователями на основании ретроспективного анализа клинических случаев для детей с респираторным микоплазмозом или хламидиозом [13]. Полученные результаты свидетельствуют, что практически у 30% пациентов частые обострения при тонзиллофарингитах могут быть связаны с персистенцией или реинфицированием от родственников *M.pneumoniae*. Важно, что обязательное обследование с выявлением возбудителей в конечном итоге приводит к уменьшению частоты необоснованного назначения противомикробных препаратов, а проведение качественной антибактериальной терапии при каждом рецидиве – к снижению числа обострений за год.

Литература

1. Антибактериальная терапия. Практическое руководство // Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М. -2000.- 190 с.
2. Белобородова, Н.В. Алгоритмы антибиотикотерапии. Руководство для врачей / Н.В. Белобородова, М.Б. Богданов, Т.В. Черненко. - М., 1999.- 143 с.
3. Богданов, М.Б. Опыт стандартизации антибактериальной терапии в многопрофильном стационаре / М.Б. Богданов, А.Л. Подольцев, Т.В. Черненко // Клиническая фармакология и терапия. - 2000.- Т. 9, №2.- С. 26-30.
4. Гринхальх, Т. Основы доказательной медицины / Т. Гринхальх. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.- 240 с.
5. Козлов, Р.С. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II / Р.С. Козлов, О.В. Сивая, К.В. Шпынев // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.- 2006.- Т. 8, №1.- С. 33-47.
6. Королева, Н.Ю. Текущее состояние разработки клинических руководств на основе принципов доказательной медицины в Российской Федерации: аналитический обзор / Н.Ю. Королева, Я. Бульман, А.В. Короткова, Т.В. Карамышева // Проблемы стандартизации в здравоохранении.- 2004.- №9. – С. 10-14.
7. Лазебник, Л.Б. Опыт внедрения стандартов медикаментозного лечения в практику интерниста / Л.Б. Лазебник, Ш.М. Гайнулин, В.Н. Дроздов // Лекции для практикующих врачей. Диагностика и терапия в клинике внутренних болезней. - М., 2004.- С. 198-203.
8. Мыльникова, И.С. Организация рациональной антибиотикотерапии (из серии «Библиотека клинического фармаколога») / И.С. Мыльникова. - М.: ГРАИТЪ, 2001.- 104 с.
9. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Методические указания МУК 4.2.1890-04) // Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия. - 2004.- Т. 6, №4.- С. 306-357.
10. Плужников, М.С. Хронический тонзиллит. Клиника и иммунологические аспекты / М.С. Плужников, Г.В. Лавренова, М.Я. Левин, П.Г. Назаров, К. А. Никитин. - СПб., 2005.- 222 с.
11. Раковская, И.В. Лабораторная диагностика микоплазмозов человека / И.В. Раковская, Л. Г. Горина // Клиническая лабораторная диагностика. - 1999.- №11.- С. 6-7.
12. Решедько, Г.К. Механизмы резистентности к аминогликозидам у нозокомиальных грамотрицательных бактерий в России: результаты многоцентрового исследования / Г.К. Решедько // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2001.- Т. 3, №2. – С. 111-125.
13. Савенкова, М. С. Хламидийная и микоплазменная инфекции в практике педиатра / М.С. Савенкова // Consilium Medicum (приложение). - 2004. - С. 20-27.
14. Сидоренко, С. В. Антибактериальная терапия: кризис жанра или свет в конце тоннеля? / С. В. Сидоренко // РМЖ. - 2003.- Т. 11, №18. – С. 997-1002.
15. Страчунский, Л. С. Антибактериальная терапия инфекций в оториноларингологии / Л.С. Страчунский, Е.И. Каманин // РМЖ. - 1998.- Т. 6, №11. – С. 3-7.
16. Страчунский, Л.С. Макролиды в современной клинической практике / Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов. – Смоленск: «Русич», 1998.- 304 с.
17. Страчунский, Л.С. Рекомендации по оптимизации антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями в отделениях реанимации и интенсивной терапии / Л.С. Страчунский, Г.К. Решедько, Е.Л. Рябова. - М., 2002.- 22 с.
18. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск VII, М.: «Эхо», 2006.- 1000 с.
19. Ball, P. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence / P. Ball, F. Baquero, O.Cars // J. Antimicrob. Chemother.- 2002.- Vol. 49.- P. 31-40.
20. Bartlett, J.G. Pocket Book of Infections Disease Therapy / J.G.Bartlett. – William & Wilkins, 1998.- 357 p.
21. Bisno, A.L. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A Streptococcal pharyngitis / A. L. Bisno // Clin. Infect. Dis. - 2002.- №5.- P. 113.
22. Carbon, C. Regulating the use of antibiotics in the community / C. Carbon, R. Bax // Brit. Med. J. - 1998.- Vol. 317.- P. 663-665.
23. Cohen, R. The antibiotic treatment of acute otitis media and sinusitis in children / R. Cohen // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. - 1997.- Vol. 27.- P. 49-53.
24. Current Pediatric Diagnosis & Treatment, 17th Edition / Eds by W.W. Hay, M.J. Levin, J.M. Sondheimer, R.R. Deterding, // McGraw-Hill Education – Europe, 2005.- 429 p.
25. Dajani, A. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals / A. Dajani, K. Taubert, P. Ferrieri // Pediatrics. - 1995.- Vol. 96.- P. 758-764.
26. Gyssens, I.C. An audit of microbiology laboratory utilization. The diagnosis of infection in orthopedic surgery / I.C. Gyssens, C. Smits-Caris, M.V. Stolk-Engelaar, T.J.J.H. Slooff, J.A.A. Hoogkamp-Korstanje // Clin. Microb. Infect. - 1997.- №3.- P. 518-522.
27. Hammerschlag, M.R. Mycoplasma pneumoniae infections / M.R. Hammerschlag // Curr. Opin. Infect. Dis. - 2001.- Vol. 14. - P. 181.
28. Linder, J.A. Antibiotic treatment of children with sore throat / J.A. Linder, D.W. Bates, G.M. Lee, J. A. Finkelstein // JAMA. - 2005.- Vol. 294, №18.- P. 2315-2322.
29. Macfarlane, J. Influence of patients expectations on antibiotic

- management of acute lower respiratory tract illness in general practice: questionnaire study / J. Macfarlane, W. Holmes, R. Macfarlane, N. Britten // *BMJ.*- 1997.- Vol. 317.- P. 1211-1214.
30. NCCLS Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Ninth Informational Supplement. NCCLS document M100-S0. - 1999. - 19(1).
 31. NCCLS Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Eleventh Informational Supplement, M100-S11. - 2001. - 21(1).
 32. Paradise, J.L. Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children / J.L. Paradise, C.D. Bluestone, R.Z. Bachman // *N. Engl. J. Med.* - 1984, - Vol. 310.- P. 674-83.
 33. Principi, N. Emerging role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in pediatric respiratory tract infections / N.Principi, S.Esposito // *Lancet Infect. Dis.* - 2001.- №1.- P.334.
 34. Wang, C. Y. Pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients: clinical features, risk-factors and outcomes / C. Y. Wang, J. S. Jerng, K. Y. Cheng // *Clin. Microbiol. Infect.* - 2006.- Vol. 12.- P. 63-68.
 35. Wang, E. Antibiotic prescribing for Canadian preschool children: evidence of overprescribing for viral respiratory infections / E. Wang, T. Einarson, J. Kellner, J. Conly // *Clin. Infect. Dis.* - 1999.- Vol. 29. №1.- P. 155-160.

**МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ
И КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ
АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ
ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТОВ**

**В. А. БАТУРИН, Е. В. ЩЕТИНИН,
В. И. КОШЕЛЬ, С. А. ЕРОФЕЕВ,
И. Ф. ДЕМИДЕНКО, М. В. БАТУРИНА,
Е.В. РЯБЦЕВА**

Представлены современные данные об эпидемиологии и принципах антибактериальной терапии тонзиллофарингитов. С учетом данных собственных исследований приводятся рекомендации по проведению бактериологической диагностики с выявлением широкого спектра возбудителей для выбора рациональной тактики терапии. Обосновывается необходимость четкого соблюдения технологии выбора и назначения антибактериального препарата.

Ключевые слова: тонзиллофарингит, *Streptococcus pyogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*

**MICROBIOLOGICAL
AND CLINICOPHARMACOLOGICAL
ASPECTS OF STANDARDIZATION
OF TONSILLOPHARYNGITIS ANTIBIOTIC
THERAPY**

**BATURIN V.A., SHCHETININ E.V.,
KOSCHEL V.I., EROFEEV S.A.,
DEMIDENKO I.F., BATURINA M.V.,
RIABTSEVA E.V.**

Modern data on epidemiology and principles of tonsillopharyngitis antibacterial therapy are presented. In view of obtained results authors has developed guidelines for bacteriological diagnostics facilitating selection of rational therapy approach. Necessity of precise observance of antibacterial treatment choice and prescription has been proved.

Key words: tonsillopharyngitis, *Streptococcus pyogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*

© М.А. Долгашова, 2007
УДК 616.13:616.053:577.95(07)

АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСУДИСТЫХ ВЕТВЛЕНИЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ЛЮДЕЙ ПЕРВОГО И ВТОРОГО ПЕРИОДОВ ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА

М.А. Долгашова
Ставропольская государственная медицинская академия

Патология кровоснабжения сердца наиболее актуальная проблема практического здравоохранения и медицинской науки. Поэтому новые факты о структурной организации сосудистого русла сердца, несомненно, представляют большой интерес.

Анализ периодической литературы [2,3,4,5,6] показал, что практически отсутствуют данные о структурно-функциональной организации макрососудистых ветвлений венечных артерий (ВА) и их ветвей у людей первого и второго периодов зрелого возраста при различных вариантах ветвления венечных артерий (ВВВА).

Цель исследования - установить корреляции основных морфофункциональных показателей сосудистых разветвлений (длины основного ствола, «дочерних» ветвей, их углов разветвления и отклонения) на различных уровнях делений ВА при различных ВВВА в первом и втором периодах зрелого возраста.

Материал и методы. Материалом для исследования послужили субэпикардальные ветви венечных артерий 62 сердец, взятых при аутопсии мужских и женских трупов людей первого и второго периодов зрелого возраста, погибших в результате несчастных случаев или умерших от патологии не связанной с сердечно-сосудистой системой.

Для изучения артериальной ангиоархитектоники и поперечных срезов ВА и их ветвей применялись анатомические, морфометрические, гистологические, рентгенологические методы исследования. Изучение ВА, обработка полученных данных, их сравнительный анализ проведены с использованием специальных и оригинальных компьютерных программ.

Исследованы сердца с левовенечным (ЛВВВА), правовенечным (ПВВВА) и равномерным ВВВА (РВВВА) [1].

Углы разветвления различной величины были объединены в три группы:

1. менее 45°;
2. от 45° до 90°;

3. более 90°.

Артериальное русло человека рассмотрено в виде последовательно образующихся сосудистых разветвлений. В каждом из них выделялся основной ствол и образующиеся в результате деления правая и левая «дочерние» ветви, конечные отделы которых в последующем являлись основными стволами новых уровней ветвлений, либо погружались в миокард. Таким образом, в каждом исследованном участке артериального ветвления условно выделялись начальная и конечная точки основных стволов и их «дочерних» ветвей.

Результаты и обсуждение. Анализ углов ветвлений основных ветвей ВА при различных ВВВА у людей первого периода зрелого возраста показал, что угол разветвления левой ВА (ЛВА) на первом уровне деления максимален при ЛВВВА ($103^{\circ} \pm 2^{\circ}$), по сравнению с РВВВА ($99^{\circ} \pm 2^{\circ}$) и ПВВВА ($78^{\circ} \pm 2^{\circ}$).

При ПВВВА и РВВВА установлено равное количество ветвлений передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) с углами разветвлений 45° - 90° и менее 45°. При ЛВВВА – 60% ветвлений ПМЖВ с углами разветвления от 45° до 90° и 40% наблюдений с углами разветвления менее 45°. Все разветвления ПМЖВ при РВВВА превышают 45°.

Углы разветвлений огибающей ветви (ОВ) при ЛВВВА в 50% случаев от 45° до 90°, в 33,5% - менее 45° и в 12,5% случаев углы разветвления более 90°. Тогда как при ПВВВА число наблюдений с углами разветвления 45° - 90° составило 80%, а менее 45° - 20%. При РВВВА 71,4% ветвлений ОВ с углами от 45° до 90° и 28,6% случаев с разветвлениями менее 45°.

Большинство производных правой венечной артерии (ПВА) при ЛВВВА (66,7%) образуют углы разветвления 45° - 90° и лишь в 33,3% случаев – более 90°. При ПВВВА – 85,7% ветвлений ПВА с углами разветвления 45°-90° и 14,3% наблюдений с углами разветвления менее 45°. РВВВА характеризуется наличием 66,6% бифуркаций с ветвлениями ПВА 45°-90° и поровну с углами разветвления менее 45° и более 90° (по 16,7%).

На различных уровнях генераций ВА их «дочер-

ние» ветви, отклоняющиеся при ЛВВВА на больший угол в 70% случаях имеют меньшую площадь сечения (Sсеч.), по сравнению с ветвями, имеющими больший угол отклонения и большую площадь сечения (25%). В 5% случаев углы разветвления обеих «дочерних» ветвей равны. При ПВВВА в 17,6% наблюдений ветвь, отклоняющаяся на больший угол, имеет большую Sсеч. по сравнению с ветвью, отклоняющейся на меньший угол и обладающей меньшей Sсеч. Только в 82,4% бифуркаций ветви, отклоняющиеся в большей степени имеют меньшую Sсеч., по сравнению с ветвями, отклоняющимися на меньший угол и имеющих большую Sсеч. У сердец с РВВВА в 83,3% случаев ветвь, отклоняющаяся на больший угол имеет меньшую Sсеч., по сравнению с ветвями, отклоняющимися на меньший угол и имеющих большую Sсеч. В 16,7% разветвлений производная с большим углом отклонения обладает большей Sсеч., по сравнению с ветвями, отклоняющимися на меньший угол и имеющих меньшую Sсеч.

Установлено, что наибольшее число сосудистых генераций ВА и их ветвей в первом периоде зрелого возраста при ЛВВВА по сравнению с РВВВА и ПВВВА. Максимальной длины основной ствол ЛВА достигает на препаратах с РВВВА с последующим снижением при ЛВВВА и ПВВВА. При всех ВВВА левая «дочерняя» ветвь (ЛДВ), формирующая ОВ длиннее правой «дочерней» ветви (ПДВ), направляющейся в переднюю межжелудочковую борозду.

Сосудистые генерации ПМЖВ при ПВВВА и РВВВА характеризуются преобладанием длины ПДВ над ЛДВ, в отличие от сердец с ЛВВВА, при котором установлено преобладание длины ЛДВ над ПДВ. Сравнительный анализ сосудистых разветвлений ОВ при ЛВВВА установил равное число наблюдений с преобладанием длины ЛДВ и ПДВ, тогда как в сосудистых генерациях ОВ на препаратах с ПВВВА и РВВВА длина ПДВ > ЛДВ.

ПДВ всех сосудистых разветвлений ЛВА при ПВВВА и РВВВА длиннее ЛДВ, соответственно, в 70% и 58,3% случаев, в отличие от ЛВВВА, при котором в 51,7% наблюдений ПДВ короче ЛДВ.

Сосудистые разветвления ПВА на сердцах с ЛВВВА характеризуются равным количеством наблюдений с преобладанием длины ЛДВ и ПДВ. При ПВВВА и РВВВА определяется большее количество наблюдений с преобладанием длины ПДВ над ЛДВ, соответственно, в 57,1% и 66,7% случаев.

Изучение углов ветвлений основных производных ВА при различных ВВВА у людей второго периода зрелого возраста показало, что разветвление ЛВА на ПМЖВ и ОВ при ПВВВА и РВВВА происходит под углом более 90°, в отличие от ЛВВВА при котором их угол разветвления от 45° до 90°.

При этом углы разветвления при РВВВА и ПВВВА составили, соответственно, по $97^{\circ} \pm 2^{\circ}$, в отличие от ЛВВВА, при котором исследуемый показатель не превышает - $76^{\circ} \pm 2^{\circ}$.

Все углы разветвления ПМЖВ при ПВВВА от 45° до 90°, в то время как при ЛВВВА и РВВВА 80% ветвлений ПМЖВ с углом разветвления 45° - 90° и 20% с ветвлениями менее 45°.

Сосудистые бифуркации ОВ ЛВА при ПВВВА характеризуются во всех наблюдениях углами разветвления – от 45° до 90°. При ЛВВВА в 60% случаев

определены углы разветвления ОВ 45°-90° и в 40% с разветвлениями менее 45°. Однако, при РВВВА установлено равное количество генераций ОВ с углами разветвления от 45° до 90° и менее 45°.

Большинство «дочерних» ветвей бифуркаций ПВА при ЛВВВА (75%) образуют углы разветвления от 45° до 90° и лишь в 25% случаев – более 90°.

ПВВВА характеризуется наличием 55,6% наблюдений с ветвлениями ПВА от 45° до 90°, а также в равных количествах (по 22,2%) случаев с ветвлениями менее 45° и более 90°.

Половина всех изученных бифуркаций ПВА при РВВВА имеют углы разветвления от 45° до 90°, а также 34,5% случаев с углами разветвления более 90° и 12,5% - с углами менее 45°.

Все ветвления ВА при ПВВВА характеризуются формированием ветвей отклоняющихся на меньший угол, но имеющих большую площадь сечения, по сравнению с ветвями, отклоняющимися на больший угол, но имеющих меньшую площадь сечения. При ЛВВВА в 73,3% наблюдений венечные артерии и их ветви отклоняются на больший угол с меньшей Sсеч., а в 26,7% случаев установлены ветви с большим углом отклонения, имеющих большую Sсеч. У сердец с РВВВА в 60% случаев ветвь, отклоняющаяся на больший угол имеет меньшую Sсеч. и только в 40% разветвлений она с большей Sсеч., по сравнению с ветвями отклоняющимися на меньший угол и имеющих меньшую Sсеч.

Установлено, что минимальное количество сосудистых разветвлений ВА и их ветвей у людей второго периода зрелого возраста при ЛВВВА (28,3%), по сравнению с ПВВВА (34%) и РВВВА (37,7%). Наибольшая длина основного ствола ЛВА при РВВВА с последующим уменьшением длины при ПВВВА, ЛВВВА. ЛДВ формирующая ОВ, всегда длиннее ПДВ, направляющейся в ПМЖВ.

Сравнительный анализ основных сосудистых разветвлений ПМЖВ показал преобладание длины ПДВ над ЛДВ при ЛВВВА и РВВВА, в отличие от ПВВВА, при котором длина ЛДВ > ПДВ. Сосудистые генерации ОВ при ЛВВВА характеризуются тем, что их ПДВ, формирующая ЛКВ на боковой поверхности левого желудочка в большинстве случаев короче ЛДВ, расположенной в ВВ. На большинстве изученных объектов при РВВВА отмечено равное количество ветвей с большей длиной ПДВ и ЛДВ.

Определено, что 63,6% сосудистых разветвлений ЛВА при ЛВВВА и 75% генераций при ПВВВА характеризуются преобладанием длины ЛДВ, хотя при РВВВА определяется равное количество наблюдений с большей длиной ПДВ и ЛДВ.

ПДВ большей части сосудистых ветвлений ПВА при ЛВВВА длиннее ЛДВ, в отличие от ПВВВА, при котором длина ЛДВ > ПДВ. Однако при РВВВА установлено равное количество случаев с преобладанием длины ПДВ и ЛДВ.

Заключение. Установлено, что в изученных возрастных периодах при всех ВВВА общее количество сосудистых разветвлений ВА с углами от 45° до 90° преобладают над числом ветвлений с углами менее 45° и более 90°.

У людей первого периода зрелого возраста при ЛВВВА соотношение углов разветвления 45° - 90°, менее 45° и более 90°, составили, соответственно, 55%, 25%,

20% наблюдений. При ПВВВА углы разветвления «дочерних» ветвей от 45° до 90° отмечены в 76,5% случаев, и в 23,5% определены углы разветвления менее 45°. РВВВА характеризуется тем, что в 61,1% наблюдений отмечены разветвления с углами от 45° до 90°, в 27,8% случаев - менее 45° и в 11,1% - более 90°.

У людей второго периода зрелого возраста при ЛВВВА соотношения между углами разветвлений составили: 45°-90° – 73,3%; менее 45° – 20% и более 90° – 6,7%. При ПВВВА в 70,6% наблюдений отмечены углы разветвления от 45° до 90°, в 11,8% наблюдений – менее 45° и в 17,6% - более 90°. Однако, при РВВВА соотношения углов разветвлений от 45° до 90°, менее 45° и более 90°, составили, соответственно, 55%, 25%, 20% наблюдений.

При всех ВВВА максимальное количество разветвлений с ветвями отклоняющимися на больший угол и имеющих меньшую Sсеч., по сравнению с ветвями, отклоняющимися на меньший угол и имеющих большую Sсеч., составило в первом периоде зрелого возраста - 78,2%. Их несколько меньше во втором периоде зрелого возраста – 76,9%. Наряду с этим выделены сосудистые разветвления, у которых ветви с большим углом отклонения обладают большей Sсеч., по сравнению с ветвями, отклоняющимися на меньший угол и имеющих меньшую Sсеч. Их соотношение в первом и втором периодах зрелого возраста составило, соответственно, 20% и 23,1%. Сосудистые ветвления, у которых дочерние ветви отклоняются на равные углы с различной Sсеч. установлены только у людей первого периода зрелого возраста в 1,8 % случаев.

Литература

1. Коробкеев, А.А. Возрастная характеристика вариантной анатомии кровеносных сосудов сердца / А.А. Коробкеев, В.В. Соколов // Ставрополь. – 2004. – 156 с.
2. Кульчицкий, К.И. Сравнительная анатомия и эволюция кровеносных сосудов сердца / К.И. Кульчицкий, О.Ю. Романский. – Киев, 1985. - 176 с.
3. Михайлов, С.С. Клиническая анатомия сердца / С.С. Михайлов. – М.: Медицина, 1987. – 288 с.
4. Соколов, В.В. Сосуды сердца / В.В. Соколов. – Ростов-на Дону, 1997. – 90 с.
5. Шошенко, К.А. Архитектоника кровеносного русла / К.А. Шошенко, А.С. Голубь, В.И. Брод. – Новосибирск, 1982. – 182 с.
6. Clock, J. Les arteres de coeru. Rev. med. Toulouse. / J. Clock, C. Vaislic, G. Fournial. - 1982. - V.18. - №5. - P. 173-184.

АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСУДИСТЫХ ВЕТВЛЕНИЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ЛЮДЕЙ ПЕРВОГО И ВТОРОГО ПЕРИОДОВ ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА

М.А. ДОЛГАШОВА

Субэпикардальные ветви венечных артерий 62 сердец людей изучены при помощи анатомических, гистологических и рентгенологических методов исследования. Обработка полученных данных проводилась с использованием специальных и оригинальных компьютерных программ.

Установлены корреляции между основными морфофункциональными показателями (длина, углы разветвления и отклонения) и топографией сосудистого русла, а также динамикой изменения их суммарного просвета на различных уровнях ветвлений венечных артерий у людей первого и второго периодов зрелого возраста.

Ключевые слова: первый, второй периоды зрелого возраста; длина, углы разветвления и отклонения основных и «дочерних» ветвей венечных артерий, варианты ветвлений венечных артерий, площадь сечения

THE ANALYSIS OF THE PRINCIPAL MORPHOFUNCTIONAL PARAMETERS OF BRANCHING PATTERNS OF CORONARY ARTERIES IN THE FIRST AND SECOND PERIODS OF MATURE AGE

DOLGASHOVA M.A.

Subepicardial branches of coronary arteries in 62 human hearts were studied by means of anatomic, histologic and radiological methods of research. The data obtained were processed using special and original computer programs.

Correlations were revealed between the basic morphofunctional parameters (length, angles of branching and deviation), the coronary arterial tree topography and dynamics of its total cross section at various levels of coronal arteries branchings in subjects of the first and second periods of mature age.

Key words: the first and the second periods of mature age, length, angles of branching and deviation of the basic and “affiliated” branches of coronary arteries, branchings patterns of coronary arteries, cross-section area

© Н.И. Кучерко, 2007
УДК 616.36:591.4:615.9:546.815/.819:547.284.3

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ АЦЕТОНА И АЦЕТАТА СВИНЦА

Н.И. Кучерко, Б.Д. Минаев, В.А. Батурин
Ставропольская государственная медицинская академия

В условиях антропогенного загрязнения окружающей среды организм человека подвергается воздействию многочисленных чужеродных соединений и вынужден мобилизовать компенсаторно-адаптационные механизмы, направленные на выведение ксенобиотиков. При этом в реальных ситуациях приходится сталкиваться с воздействием разнообразных комплексов химических соединений, которые по своим характеристикам могут существенно различаться в зависимости от природы источников загрязнения. В связи с этим в эксперименте целесообразно моделирование условий, приближенных к реальным условиям.

В ряде регионов России имеет место весьма значительное загрязнение окружающей среды солями свинца и ацетоном [1,5]. Хроническое воздействие малых доз ацетона и ацетата свинца может вызывать нарушения в системе ферментативного дыхания, биоэнергетики, детоксикации [3]. Печень является местом метаболизирования химических соединений и биологических компонентов, поэтому она особенно подвержена их влиянию. Однако живые организмы приспосабливаются к токсическому действию, используя барьерно-ферментативные механизмы биотрансформации и дезинтоксикации. При сочетанном воздействии токсикантов имеют место модификации резистентности, что подтверждается имеющимися литературными данными [4]. Патоморфологические исследования печени экспериментальных животных позволяют судить о характере и степени биологической вредности ксенобиотиков, а также об активности адаптационных механизмов и компенсаторных резервах организма [6,13]. В связи с этим представлялось интересным в хроническом эксперименте изучить патоморфологические изменения печени у крыс, которых подвергали как изолированному воздействию малых доз ацетона или ацетата свинца, так и воздействию комбинаций этих соединений.

Материал и методы. Опыты были проведены на 350 белых нелинейных крысах. Хроническая ингаля-

ционная заправка ацетоном проводилась в течение пяти месяцев в дозах 0,005 и 0,025 мг/кг по пять раз в неделю. Ацетат свинца в дозе 0,0004 мг/кг – 1% и 5%, растворы вводились животным внутрь через зонд пять раз в неделю в течение пяти месяцев. При этом одни животные отдельно подвергались воздействию ацетона, другие ацетата свинца, третьим вводилась комбинация обоих веществ. Контрольные группы крыс получали физиологический раствор. По завершению пятимесячного этапа интоксикации был выделен один месяц восстановительного периода.

Животных опытных и контрольных групп последовательно забивали методом декапитации по общепринятой методике через 1, 3 и 5 месяцев от начала эксперимента, а также через месяц восстановительного периода.

Для выявления общетоксического действия проводилось взвешивание внутренних органов, затем делался пересчет на 100 г массы тела животных опытных и контрольной групп. При анализе полученных материалов принималось во внимание то, что уменьшение веса органов может быть связано с токсическим воздействием веществ, а увеличение – результат компенсаторной реакции организма [12].

Для последующего гистологического исследования органов их фиксировали в 10% нейтральном формалине. После парафиновой заливки готовили срезы толщиной 6-8 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином по Маллори, после чего заливали в канадский бальзам. Микроскопировали с помощью микроскопа марки МБИ-6 при увеличении $\times 100, 200, 400$.

Результаты, полученные в ходе исследования, подвергались вариационно-статистической обработке по стандартной методике критерия Стьюдента [2,8,10]. Различия считались статистически достоверными, начиная со значения $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В норме печень крысы состоит из долек, которые представляют фрагменты печеночной паренхимы многогранной формы. Долька

в свою очередь состоит из балок, образованных двумя рядами печеночных клеток – гепатоцитов. Печеночные балки разветвляются, могут соединяться между собой и образуют сеть. Между балками располагаются синусоидные капилляры. В центре дольки располагается центральная вена. Следует отметить, что дольковая структура печени у грызунов слабо выражена. Дольки отделены друг от друга междольковыми сосудами и выводящими протоками [4,7].

Гепатоциты полигональной формы, цитоплазма эозинофильная, зернистая, имеется 1-2 ядра. Форма гепатоцитов и состояние цитоплазмы зависят от функционального состояния клеток в течение суток. В цитоплазме гепатоцитов содержится гликоген, смесь жиров и липидов. Между двумя гепатоцитами, которые образуют балки, имеются округлые щели, то есть желчные капилляры. У желчных капилляров нет стенки и желчь течет от центра к периферии. Синусоидные капилляры внутри долек представляют собой очень мелкие сосуды, стенки их выстланы эндотелием. Между эндотелиальными клетками встречаются звёздчатые клетки Купфера, которые относятся к системе моноцитарных макрофагов [7]. У контрольных животных при микроскопии препаратов было обнаружена именно такая структура тканей печени.

Хроническая ингаляционная заправка ацетоном.

Установлено, что весовые коэффициенты массы печени у крыс, забитых через месяц после начала эксперимента, не выходят за рамки физиологических колебаний в контрольной группе. Однако спустя 3 месяца эксперимента в группе животных, получавших ацетон в дозе 0,025 мг/кг, обнаружены статически значимые отклонения по сравнению с контролем ($p < 0,01$). При оценке массы печени 5 пять месяцев интоксикации и в восстановительный период статически значимых различий в этих двух группах не было выявлено.

Морфологические исследования, выполненные через месяц после заправки, не обнаружили существенных изменений в структуре печени. Были выявлены перисинусоидальный отёк и сосудистые изменения в виде полнокровия, в цитоплазме гепатоцитов отмечалось уменьшение зернистости. Патологические изменения структуры печени не обнаружены. Через 3 месяца введения ацетона отмечено полнокровие центральных вен и синусоидных капилляров, единичные некрозы гепатоцитов, на периферии долек определялись отложения липидов, то есть имеются начальные признаки жировой дистрофии. Через 5 месяцев в печени обнаружено полнокровие центральных вен и прилежащих синусоидов, некрозы гепатоцитов, пылевидная жировая дистрофия гепатоцитов, которая наиболее выражена в центре долек (в III зоне), незначительный холестаз, отек портальных трактов и скопление макрофагов с примесью лимфоцитов. В восстановительный период сохранялась жировая дистрофия гепатоцитов, но воспалительные реакции затухали.

Вышеуказанные изменения более ярко выражены при заправках ацетоном дозой – 0,025 мг/кг.

Хроническое введение ацетата свинца.

Весовые коэффициенты массы печени после 1 и 3 месяцев заправки ацетатом свинца не выходили за рам-

ки физиологических колебаний контрольной группе. Впрочем, после 5 месяцев заправки было обнаружено явное увеличение этих показателей по сравнению с контрольной группой животных ($p < 0,05$). По завершению восстановительного периода значимых различий по сравнению с контролем уже не было обнаружено.

Цитологические исследования выявили, что через месяц от начала заправки ацетатом свинца отмечалось умеренное полнокровие центральных вен, синусоидных капилляров, мелких и крупных междольковых сосудов, умеренно выраженный перисинусоидальный отек. В цитоплазме гепатоцитов определялось уменьшение зернистости. Патологические изменения структуры печени не обнаружены. Через 3 месяца выявлены сосудистые нарушения, отёк перисинусоидальных пространств. Гепатоциты были увеличены в размерах, ядра набухшие. В строме печени обнаруживались лимфоцитарные инфильтраты. Через 5 месяцев заправки в печени экспериментальных животных отмечались дистрофические изменения в гепатоцитах, уменьшение зернистости и накопление вакуолей. В то же время прослеживались признаки адаптационных изменений: появление крупных и двуядерных гепатоцитов, особенно в централобулярных зонах. Спустя один месяц восстановительного периода, наряду с цитотоксическими изменениями (дистрофия), отчетливо видны процессы адаптационного характера и перипортальный фиброз. Выше указанные изменения клеток выражены более ярко при дозе ацетата свинца 0,002 мг/кг.

Комбинированное введение ацетона и ацетата свинца.

Величины весовых коэффициентов массы печени не выходили за рамки физиологических колебаний по сравнению с контрольной группой после 1 месяца заправки. Спустя 3 месяца комбинированной заправки ацетона и ацетата свинца в дозах 0,005 мг/кг и 0,0004 мг/кг выявили статически достоверные различия этих показателей по сравнению с контролем ($p < 0,05$). После 5 месяцев заправки и месячного восстановительного периода сохранялось увеличение весовых коэффициентов в этих группах опытных животных статически достоверно по сравнению с контролем.

Морфологическое исследование печени животных показало отчетливые изменения при комбинированных заправках уже спустя 1 месяц от начала введения ацетона с ацетатом свинца. В клетках печени отмечался умеренно выраженный перисинусоидальный отёк, неравномерное кровенаполнение центральных вен и синусоидных капилляров. В портальных трактах обнаруживали очаговые гистиолимфоцитарные инфильтраты с небольшой примесью нейтрофильных лейкоцитов. В цитоплазме гепатоцитов имеется накопление белковых зёрен. Через 3 месяца комбинированной заправки ацетоном и ацетатом свинца в печени выявили диффузную жировую дистрофию гепатоцитов (преимущественно крупнокапельную). В цитоплазме гепатоцитов и перисинусоидальных пространствах были обнаружены отложения белка типа гиалина. В перипортальной зоне наблюдали признаки усиления пролиферации фибробластов и увеличение количества крупных и двуядерных гепатоцитов, что обычно расценивается как адаптация

к хроническому токсическому воздействию. Через 5 месяцев комбинированной заправки морфологические изменения стали более глубокими и распространенными. Жировая дистрофия печени приобрела диффузный характер. Развился фиброз сетевидного типа. В восстановительный период отмечалось незначительное улучшение. Таким образом, при комбинированном воздействии ацетоном и ацетатом свинца гистологические изменения в печени были более распространенными и выраженными.

Морфологические изменения в печени экспериментальных животных имели однотипный характер, что находит выражение в дисциркуляторных расстройствах, дистрофических изменениях гепатоцитов, воспалительных процессах в строме печени. Описанные изменения в структурных элементах печени сопровождались нарушением детоксикационной функции органа.

Заключение. Выполненное исследование показало, что оба токсиканта вызывают в целом сходные изменения в печени. Однако степень нарушений четко зависит от дозы и сроков заправки. При комбинировании ацетона и ацетата свинца повреждение клеток печени усиливается. В восстановительный период наблюдаются адаптационные изменения в тканях печени, которые наиболее выражены при изолированном применении токсикантов и использовании их меньших доз.

Литература

1. Гичев, Ю.П. Загрязнение окружающей среды и здоровья человека / Ю.П. Гичев. - Новосибирск, 2002. - 230 с.
2. Гланц, С.А. Медико-биологическая статистика / С.А. Гланц - М., 1999. - 455 с.
3. Куценко, С.А. Основы токсикологии: научно- методическое издание / С.А. Куценко. - СПб, 2004. - 720 с.
4. Минаев, Б.Д. Токсикогенетическая оценка суммарного воздействия солей тяжелых металлов в условиях моделирования экологической ситуации г. Ставрополя / Б.Д. Минаев, М.Г. Гейвандова. - Ставрополь, 2004. - 130 с.
5. Онищенко, Г.Г. О санитарно-эпидемиологической обстановке в России / Г.Г. Онищенко // Гигиена и санитария. - 2003. - №1. - С. 3-10.
6. Пирузян, Л.А. Прогностический фактор риска развития патологических процессов, основанный на полиморфизме ферментов метаболизма ксенобиотиков / Л.А. Пирузян, В.А. Суханов, А.Н. Саприн // Физиология человека. - 2000. - Т. 26, № 2. - С. 115-123.
7. Радцева, Г.Л. Морфологическое изучение пограничного состояния внутренних органов белых крыс при воздействии веществ, содержащих металлы / Г.Л. Радцева, Л.И. Ерёмченко, В.П. Ершова // Морфология. - 1993. - №9. - С. 139.
8. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. М., 2002. - 305 с.
9. Ревич, Б.А. Последствие воздействие стойких органических растворителей на здоровье населения / Б.А. Ревич. М., 2000. - 48 с.
10. Рокицкий, П.Ф. Биологическая статистика / П.Ф. Рокитский. - Минск, 1998. - 320 с.
11. Трахтенберг, И.М. Проблема нормы в токсикологии / И.М. Трахтенберг, Р.Е. Сова, В.О. Шефполь, Ф.А. Оникиенко. - М., 1991. - 208 с.
12. Шафиркин, А.В. Компенсаторные резервы организма и здоровье населения в условиях хронических антропогенных воздействий и длительного психоэмоционального стресса / А.В. Шафиркин // Физиология человека. - 2003. - Т.29, №6. - С. 12-22.

**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ
ПЕЧЕНИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ
ЖИВОТНЫХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ
ВОЗДЕЙСТВИИ АЦЕТОНА
И АЦЕТАТА СВИНЦА****Н.И. КУЧЕРКО, Б.Д. МИНАЕВ, В.А. БАТУРИН**

Цель – изучение патоморфологических изменений в печени экспериментальных животных при хроническом воздействии ацетона и ацетата свинца.

Была проведена затравка 350 крыс в течение 5 месяцев ацетоном, ацетатом свинца и их комбинацией; по завершению был выделен 1 месяц восстановительного периода. Определены весовые коэффициенты внутренних органов и проведено их гистологическое исследование.

Отмечалось увеличение массы печени, дистрофические изменения в гепатоцитах и отек перисинусоидальных пространств. В восстановительный период наблюдались адаптационные изменения наряду с клеточной дистрофией.

Морфологические изменения в печени экспериментальных животных имели однотипный характер, однако степень нарушений зависела от дозы и сроков затравки. При комбинировании ацетона и ацетата свинца повреждение клеток печени усиливалось. Адаптационные изменения в ткани печени были более выражены при изолированном применении токсикантов и использовании их меньших доз.

Ключевые слова: гепатоциты, дистрофия, дисциркуляторные расстройства, компенсаторные резервы, детоксикация

**LIVER PATHOMORPHOLOGY
IN EXPERIMENTAL ANIMALS
CHRONICALLY EXPOSED
TO ACETONE AND LEAD ACETATE****KUTCHERKO N.I., MINAEV B.D., BATURIN V.A.**

The purpose: studying of pathomorphological liver changes in experimental animals undergone chronic influence of acetone and lead acetate.

Poisoning of 350 rats by acetone, lead acetate and their combination within 5 months was followed by one month rehabilitation period. Internal weighting coefficients were measured and internal histological study was carried out.

Increase liver weight, dystrophic changes in hepatocytes and perisinusoidal space edema were reported. Adaptive response along with cellular dystrophy was observed during the rehabilitation period.

Liver morphological changes in the experimental animals were similar; however the degree of liver damage depended on the doze and terms of poisonous effects. Combination of acetone and lead acetate intensify cell damage. Isolated exposure to toxic agents and reduced chemical dosing resulted in marked adaptive response of liver tissue.

Key words: hepatocytes, dystrophy, circulation impairment, compensatory reserves, detoxication

© Коллектив авторов, 2007
УДК 636.7:616.36:616.37-002 (045)

ВЛИЯНИЕ ИОНОЛА НА ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ПЕЧЕНИ СОБАК С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

П.С. Филипенко, И.С. Салий, Г.В. Потапов
Ставропольская государственная медицинская академия

При остром панкреатите (ОП) на фоне усиленного свободнорадикального окисления липидов происходит истощение системы антиоксидантной защиты, что вызывает неконтролируемое генерирование активных форм кислорода (АФК) и активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ). Степень недостаточности антиоксидантной системы (АОС) коррелирует с тяжестью деструктивных процессов в поджелудочной железе [1, 3, 11].

В настоящее время для стабилизации системы антиоксидантной защиты при ОП применяется два основных вида терапии – заместительная и корригирующая. Заместительная терапия предполагает применение препаратов, обладающих антиоксидантной активностью (ферменты антиоксидантной защиты, неферментные антиоксиданты). В группу неферментных антиоксидантов входят синтетические имитаторы ферментов и вещества, не имеющие ферментоподобного действия (природные и синтетические антиоксиданты). Таким образом, по-видимому, патогенетическая терапия ОП должна включать коррекцию антиоксидантной системы [2, 12].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния 2,6-ди-трет-бутил-4-метил-фенола (пространственно-затруднённый фенол), используемого в качестве стандарта при изучении антиоксидантной активности различных химических соединений, на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в печени собак с острым экспериментальным панкреатитом (ОЭП).

Материал и методы. В эксперименте ОП воспроизводили у 56 беспородных взрослых собак интрапе-

рационным введением в ткань поджелудочной железы, а затем внутривенно панкреоцитотоксической сыворотки (ПЦТС) [10]. Животные были разделены на две группы по 28 собак в каждой. В печени собак первой группы исследовали продукты ПОЛ в динамике развития ОП, во второй группе продукты ПОЛ определяли на фоне внутримышечного введения 5% раствора ионола из расчёта 5 мг на 1 кг массы животного в сутки. Для исключения влияния наркоза, операционной травмы и манипуляций с ПЖ на изменение активности процессов ПОЛ 8 собакам по вышеописанной методике в ткань железы вводили 0,9% раствор хлорида натрия (ложнооперированные животные). Показатели продуктов ПОЛ у этих животных были приняты за исходные и послужили отправной точкой при анализе результатов активации процессов ПОЛ у животных с ОЭП (табл. 1). Животных умерщвляли через 1, 8, 24 часа и на 3, 6, 10 и 20 сутки с момента введения ПЦТС. С учётом рекомендаций [5] проводили перфузию печени через сосуды 100 мл охлаждённого до 0°C 0,25 М сахарозы с 1мМ ЭДТА, pH 7,4 со скоростью 60-80 мл в минуту. Содержание диеновых конъюгатов (ДК) малонового диальдегида (МДА) определяли в гомогенатах печени и рассчитывали на 1 мг общих липидов [6-8]. Общие липиды исследовали по методу Н.П. Тарановой и Л.В. Говоровой [9]. Морфологические изменения в поджелудочной железе при развитии ОЭП у контрольных животных и под влиянием введения антиоксидантов определяли с окраской парафиновых срезов гематоксилином-эозином, пикрофуксином [4]. Во всех случаях был выявлен геморрагический панкреатит.

Результаты исследования обработаны методом кор-

Таблица 1
Концентрация продуктов ПОЛ в печени ложнооперированных собак (M±m)

Исследуемый показатель	Количество
Диеновые конъюгаты (ммоль/мг общих липидов)	0,828±0,019
Малоновый диальдегид (нмоль/мг общих липидов)	323,154±8,815

Таблица 2

Концентрации ДК (ммоль/мг общих липидов) в печени собак, леченных ионолом ($M \pm m$)

Исследуемые показатели	Сроки исследования						
	1 час	8 часов	24 часа	3 суток	6 суток	10 суток	20 суток
Контрольные собаки	29,720 $\pm 0,802^*$	34,980 $\pm 1,116^*$	0,888 $\pm 0,041$	21,561 $\pm 0,505^*$	12,720 $\pm 0,386^*$	9,750 $\pm 0,352^*$	11,667 $\pm 0,375^*$
Собаки, леченные ионолом	0,768 $\pm 0,054$	1,395 $\pm 0,060^{**}$	2,046 $\pm 0,168^{**}$	1,704 $\pm 0,098^{**}$	0,333 $\pm 0,034^*$	0,513 $\pm 0,064^*$	1,025 $\pm 0,068^{**}$

* $p < 0,05$ в сравнении с ложнооперированными животными;** $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

реляционного и вариационного анализа при P не менее 95%. Антиоксидантные свойства ионола (2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенола) были изучены при исследовании процессов ПОЛ в клеточных мембранах гепатоцитов при остром экспериментальном панкреатите. Эффективность ионола как ингибитора свободнорадикальных реакций была оценена по изменению концентрации ДК и МДА как первичных и промежуточных продуктов ПОЛ в гепатоцитах собак с ОЭП.

Результаты и обсуждение. Исследуя процессы ПОЛ клеток печени собак с ОЭП (контрольная группа) мы выявили четыре пика увеличения концентрации ДК в гомогенатах органа: 1-8 час, 3-и, 6-е и 20-е сутки (табл.2). Наивысшая концентрация ДК отмечена в 1-й и 8-й час развития заболевания (соответственно $29,720 \pm 0,802$ и $34,980 \pm 1,116$ ммоль/мг общих липидов, $p < 0,01$), причём наибольшая концентрация зафиксирована на 8-й час развития ОП. Через 24 часа концентрация ДК резко снижена в сравнении с предыдущими сроками. Начиная с 6-х суток, количество ДК в гомогенатах печени ниже, чем в предыдущие сроки, однако их концентрация ощутимо выше, чем у ложнооперированных животных ($p < 0,001$).

Концентрация МДА в мембранах печени собак с геморрагическим панкреатитом (табл.3) резко возрастает в 1-й час и через 8 часов развития заболевания с $323,154 \pm 8,815$ нмоль/мг общих липидов (лож-

нооперированные животные) до $839,972 \pm 45,501$ и до $775,223 \pm 48,341$ нмоль/мг общих липидов ($p < 0,01$). К исходу первых суток концентрация МДА в гомогенатах печени достоверно ниже, чем у ложнооперированных животных ($p < 0,05$). На третьи, шестые и десятые сутки развития ОП отмечено резкое увеличение концентрации МДА с пиком на шестые сутки ($1576,753 \pm 91,112$ нмоль/мг общих липидов, $p < 0,001$). С 10-х суток наблюдалась тенденция к уменьшению концентрации МДА, однако уровень последнего был выше, чем у ложнооперированных животных (соответственно $1133,781 \pm 66,101$ и $323,154 \pm 8,815$ нмоль/мг общих липидов, $p < 0,001$).

Таким образом, можно полагать, что обнаруженное нами неконтролируемое развитие процессов ПОЛ в печени собак с геморрагическим панкреатитом к концу первых суток многократно усиливает первичное повреждение печени циркулирующими в крови продуктами распада ПЖ.

При изучении влияния ионола на процессы ПОЛ в печени собак с ОП было обнаружено (табл.2,3), что при введении препарата отмечается нарастание концентрации ДК в клеточных мембранах печени к концу первых суток развития ОЭП с $0,768 \pm 0,054$ ммоль/мг общих липидов до $2,046 \pm 0,168$ ммоль/мг общих липидов, что достоверно выше показателей животных контрольной группы ($p < 0,001$). Во все остальные сроки наблюдения концентрация ДК в гепатоцитах значительно меньше,

Таблица 3

Концентрации МДА (нмоль/мг общих липидов) в печени собак, леченных ионолом ($M \pm m$)

Исследуемые показатели	Сроки исследования						
	1 час	8 часов	24 часа	3 суток	6 суток	10 суток	20 суток
Контрольные собаки	839,972 $\pm 45,501$	775,223 $\pm 48,341$	246,001 $\pm 20,972^*$	1520,522 $\pm 70,381$	1576,753 $\pm 91,112$	1133,781 $\pm 66,101$	726,820 $\pm 44,682$
Собаки, леченные ионолом	682,203 $\pm 62,921^{**}$	65,061 $\pm 2,852$	98,341 $\pm 7,860$	477,961 $\pm 34,921$	253,313 $\pm 34,391$	195,190 $\pm 23,462$	284,061 $\pm 19,941^*$

* $p < 0,05$ в сравнении с ложнооперированными животными;** $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

чем у животных контрольной группы ($p < 0,05$).

Анализируя влияние ионола на скорость перехода первичных продуктов ПОЛ в промежуточные (МДА), мы обратили внимание на тот факт, что антиоксидант наиболее интенсивно тормозит переход ДК в МДА в первые сутки развития ОЭП. На третьи сутки концентрация МДА достоверно ($p < 0,01$) увеличивается в сравнении с 24-м часом развития ОП. Увеличение концентрации МДА в этот срок совпадает с увеличением концентрации ДК.

Заключение. Таким образом, при введении ионола процесс ПОЛ в печени животных с ОП обрывается на стадии зарождения цепей, в связи с чем уменьшается переход диенкетонов в промежуточные продукты. Способность ионола подавлять свободнорадикальное ПОЛ может быть связана как с прямым химическим взаимодействием его с радикалами, так и с торможением окислительной модификации антиокислительных ферментов. По существующему мнению [10], мембраностабилизирующее действие ионола связано с угнетением фосфолипидной активности и, как следствие, с торможением гидролиза фосфолипидов клеточных мембран.

Литература.

1. Колесова, О.Е. Новый подход к лечению острого панкреатита и профилактика его осложнений / О.Е. Колесова, Г.В. Леонтьева, С.М. Чудных. – М., 1996. – 12 с.
2. Костюченко, А.Л. Неотложная панкреатология / А.Л. Костюченко, В.И. Филин. - СПб: «Питер», 2000. - С.15-19.
3. Крючина, Е.А. Антиоксидантная терапия острого панкреатита / Е.А. Крючина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.- 1999.- Т.9, №5.-С.78.
4. Меркулов, Г.А. Курс патогистологической техники / Г.А. Меркулов. – М., 1969. – С. 338.
5. Покровский, А.А. Лизосомы / А.А. Покровский, В.А. Тутельян. – М., 1976. – С. 262.
6. Путилина, Ф.Е. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / Ф.Е. Путилина, С.Д. Зоидзе. – Л., 1982. – С. 168-172.
7. Стальная, И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: «Медицина», 1977. - С. 63.
8. Стальная, И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных кислот / И.Д. Стальная // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: «Медицина», 1977. - С. 64.
9. Таранова, Н.П. Микрометод определения общих липидов в лимфоцитах и другом биологическом материале / Н.П. Таранова, Л.В. Говорова // Вопросы медицинской химии. – 1987. - №2. – С. 132-136.
10. Филипенко, П.С. Материалы к патогенезу и экспериментальной терапии острых цитотоксических панкреатитов: дис. ... канд. мед. наук. / П.С. Филипенко. – Ставрополь, 1986. – 319 с.
11. Черданцев, Д.В. Диагностика и лечение окислительного стресса при остром панкреатите / Д.В. Черданцев, Ю.С. Винник, Э.В. Каспаров, Р.М. Титова, О.В. Первова. - Красноярск, 2002.- С.148.
12. Яицкий, Н.А. Острый панкреатит / Н.А. Яицкий, В.М. Седов, Р.А. Сопия. - М.: Медпресс-информ, 2003. – С. 204-211.

ВЛИЯНИЕ ИОНОЛА НА ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ПЕЧЕНИ СОБАК С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ.

П.С.ФИЛИПЕНКО, И.С. САЛИЙ, Г.В. ПОТАПОВ

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния 2,6-ди-трет-бутил-4-метил-фенола (ионола) на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в печени собак с острым экспериментальным панкреатитом (ОЭП). Исследованы 56 взрослых собак с острым экспериментальным панкреатитом: 28 животным вводили 5% масляный раствор ионола, другие 28 собак служили контролем. Содержание первичных (ДК) и промежуточных (МДА) продуктов ПОЛ определяли в гомогенатах печени через 1, 8, 24 часа, на 3, 6, 10 и 20 сутки. Изучали эффективность ионола как ингибитора свободнорадикальных реакций.

В ходе исследования было установлено, что жирорастворимый антиоксидант ионол с умеренной активностью влияет на процессы ПОЛ в гепатоцитах, его введение животным с ОЭП обрывает процессы ПОЛ на стадии зарождения цепей, в связи с чем уменьшается переход диенкетонов в МДА.

Ключевые слова: острый панкреатит, перекисное окисление липидов, ионол

INFLUENCE OF IONOL ON LIPID PEROXIDATION IN THE LIVER OF DOGS WITH AN ACUTE PANCREATITIS

FILIPENKO P.S. SALY I.S., POTAPOV G.V.

The purpose of the present research was studying of ionol influence on lipid peroxidation (POL) in liver of dogs with an experimental acute pancreatitis (EAP).

56 dogs with EAP were examined. 28 animals undergone injection of 5 % ionol oil solution, other 28 dogs served as controls. The level of primary (DK) and intermediate (MDA) POL products were detected in liver homogenates at 1, 8 and 24 hours, and then at 3, 6, 10 and 20 days. Efficiency of ionol as inhibitor of free radical reactions was assessed.

Ionol - fat-soluble antioxidant with the moderate activity – was shown to influence POL processes in hepatocytes. Its injection to animals with EAP evidently broke POL at the stage of chains initiation decreasing diene ketones transformation to MDA.

Key words: an acute pancreatitis, lipid peroxidation, ionol

© А.С. Никитина, 2007
УДК 615.322.074:582.929.4

ПОЛИСАХАРИДЫ ИССОПА ЛЕКАРСТВЕННОГО, КУЛЬТИВИРУЕМОГО В УСЛОВИЯХ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ

А.С. Никитина
Пятигорская государственная фармацевтическая академия

Иссоп лекарственный – многолетний полукустарничек семейства яснотковых, издавна применяется в народной медицине как отхаркивающее, противовоспалительное средство при заболеваниях верхних дыхательных путей. Настой травы иссопа используют для лечения труднозаживающих ран [5].

Химический состав растения изучен недостаточно. В частности, отсутствуют сведения об углеводном составе травы иссопа лекарственного, хотя данная группа соединений приобретает в последнее время все большее значение. Исследования полисахаридов показали, что они обладают отхаркивающим, противовоспалительным, обволакивающим, противоязвенным действием [2, 3].

Иссоп лекарственный зарослей в природе не обрывает. Данный вид успешно интродуцирован на экспериментальном участке лаборатории лекарственных растений Ставропольского НИИСХ [4].

Цель исследования - выделение полисахаридов из надземной части иссопа лекарственного, определение их количественного содержания, а также моносакхаридного состава.

Материал и методы. Материалом для исследований являлась воздушно-сухая измельченная трава иссопа лекарственного, заготовленная в 2005 году.

Существует множество методов анализа полисахаридов. Нами использована методика выделения различных групп полисахаридов, предложенная Н.К. Кочетковым и М. Sinner, в которой измельченное сырье последовательно обрабатывают холодной и горячей водой, кислотой хлороводородной, натрия гидроксидом. С помощью данной методики можно последовательно выделить полисахаридные фракции: водорастворимые полисахариды, пектиновые вещества, гемицеллюлозу А и Б [1, 2].

Для выделения фракции водорастворимых полисахаридов (ВРПС) измельченное сырье, просеянное через сито с диаметром отверстий 7 мм, массой около 10,0 г (точная навеска), экстрагировали дистиллированной водой в соотношении 1:20 в течение 1 часа при постоянном перемешивании при температуре 20°С. Экстракцию

повторяли дважды, оставляя сырье с экстрагентом в соотношении 1:20 на 12 часов. Полученные извлечения объединяли, фильтровали, центрифугировали и упаривали до 1/5 первоначального объема. Водорастворимые полисахариды осаждали из охлажденных извлечений тройным объемом 96% спирта этилового при температуре 20°С. Раствор над осадком отделяли декантацией, осадок промывали 70% спиртом этиловым, высушивали на воздухе и взвешивали.

Выделение пектиновых веществ (ПВ) проводили из остатка сырья после отделения фракции ВРПС. Остаток сырья обрабатывали 0,5% раствором кислоты хлороводородной в соотношении 1:20 и нагревали в течение 30 минут на кипящей водяной бане. Извлечения фильтровали, упаривали до 1/3 объема, пектиновые вещества осаждали пятикратным объемом 96% спиртом этиловым. Осадок ПВ отделяли декантацией, центрифугировали, промывали спиртом этиловым, высушивали и взвешивали.

Остаток сырья после отделения ПВ заливали пятикратным объемом 10% водного раствора натрия гидроксидом при 20°С, оставляли на 5 часов, после чего фильтровали через четыре слоя марли. К полученному фильтрату прибавляли двойной объем 50% кислоты уксусной. Выделившийся осадок фильтровали. На фильтре получили осадок гемицеллюлозы А.

К фильтрату добавляли двукратный объем 96% спирта этилового для осаждения гемицеллюлозы В. Надосадочную жидкость декантировали и фильтровали. Полученный на фильтре осадок несколько раз промывали порциями по 20 мл 96% спиртом этиловым, высушивали до постоянной массы и взвешивали.

Для изучения моносакхаридного состава водорастворимых полисахаридных комплексов, пектиновых веществ и гемицеллюлоз А и В, проводили гидролиз в среде серной кислоты. Навески полисахаридных комплексов (0,05 г) помещали в ампулы емкостью 5 мл, прибавляли 2,5 мл раствора кислоты серной (1 моль/л), запаивали ампулы и проводили гидролиз при температуре 100-105°С в течение 6 часов для водорастворимых полисахаридов, 24 часа – для пектиновых веществ, 48

часов – для гемицеллюлоз [1]. Гидролизат нейтрализовали бария карбонатом до нейтральной реакции. Растворы фильтровали, осаждали спиртом этиловым 96%. Образовавшиеся осадки обрабатывали катионитом КУ-2 (H+) до кислой реакции по универсальному индикатору. Для хроматографического анализа углеводов использовали бумагу FN №1. Разделение и идентификацию нейтральных моносахаридов проводили методом восходящей хроматографии в системе н-бутанол-пиридин-вода (6:4:3) [3]. Для хроматографического изучения кислых моносахаридов применяли восходящую хроматографию в системе этилацетат-уксусная кислота-муравьиная кислота-вода (18:3:1:4) [2]. Проявитель – анилинфталат, температура проявления 100-105°C в течение 10-15 минут.

Результаты и обсуждение. Проведенный гравиметрический анализ позволил впервые выделить из травы иссопа лекарственного водорастворимые полисахаридные комплексы, пектиновые вещества, фракции гемицеллюлоз А и В.

В водорастворимых полисахаридах содержится 5 веществ моносахаридного характера: глюкоза, галактоза, рамноза, арабиноза и глюкуроновая кислота, преобладающими моносахаридами являются арабиноза и глюкоза.

Выход пектиновых веществ составил около 4,37-4,80% от массы воздушно сухого сырья. Полученные пектиновые вещества – аморфный бежево-серый порошок хорошо растворим в воде. В пектиновых веществах травы иссопа лекарственного обнаружены 5 веществ моносахаридной природы: глюкоза, арабиноза, ксилоза, рамноза и галактоза.

В траве иссопа лекарственного установлено достаточно высокое содержание гемицеллюлозы А (8,09-7,73%) и гемицеллюлозы В (3,05-3,97%). Фракция представляла собой коричневатого-желтый аморфный порошок.

Гемицеллюлозы А и В представлены следующими моносахарами: арабиноза, ксилоза, рамноза и глюкуроновая кислота, преобладающими из которых являются ксилоза и глюкуроновая кислота.

В результате проведенных исследований из сырья иссопа лекарственного, культивируемого в условиях Ставропольского края, впервые были выделены и изучены комплекс водорастворимых полисахаридов, пектиновые вещества, гемицеллюлоза А и В.

Выводы

1. Впервые изучен полисахаридный состав травы иссопа лекарственного. Установлено количественное содержание различных групп полисахаридов: водорастворимых полисахаридов, пектиновых веществ и гемицеллюлозы А и В.

2. Изучен моносахаридный состав всех фракций полисахаридов травы иссопа лекарственного. Преобладающими моносахаридами комплекса водорастворимых полисахаридов травы являются арабиноза и глюкоза. Основу пектиновых веществ составляет галактоза. Основными веществами гемицеллюлозы А и В иссопа лекарственного являются ксилоза и глюкуроновая кислота.

Литература

1. Бубенчикова, В.Н. Содержание и состав углеводов (*Hyssopus officinalis* Linn) / В.Н. Бубенчикова, Т.В. Сень, Н.Ф. Гончаров // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: материалы 8-го междунар. съезда «Фитофарм-2004», Миккели, Финляндия 21-23 июня 2004 г. – СПб., 2004. – С. 240-242.
2. Изучение химического состава и фармакологической активности полисахаридов листьев липы сердцевидной / Н.А. Криштанова [и др.] // Актуальные проблемы создания новых лекарственных средств природного происхождения: материалы 7 междунар. съезда. – СПб., 2003. – С. 59-61.
3. Комиссаренко, С.Н. Пектины – их свойства и применение / С.Н. Комиссаренко, В.Н. Спиридонов // Раст. ресурсы. – 1998. – Т. 34, Вып. 1. – С.111-119.
4. Никитина, А.С. Изучение основных групп биологически активных веществ травы змееголовника молдавского (*Dracoscephalum moldavica* L.), культивируемого в условиях Ставропольского края / А.С. Никитина // Санкт-Петербургские научные чтения: международный молодежный медицинский конгресс 7-9 декабря 2005 г. – СПб., 2005. – С. 74.
5. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Hippuridaceae-Lobeliaceae. - СПб., 1991. – С. 29-31.

**ПОЛИСАХАРИДЫ ИССОПА
ЛЕКАРСТВЕННОГО, КУЛЬТИВИРУЕМОГО
В УСЛОВИЯХ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ****А.С. НИКИТИНА**

Цель исследования - выделение полисахаридов из надземной части иссопа лекарственного, определение их количественного содержания, а также моносахаридного состава.

Материалом для исследований являлась воздушно-сухая измельченная трава иссопа лекарственного, заготовленная в 2005 году. Для выделения различных групп полисахаридов, использована методика предложенная Н.К. Кочетковым и М. Sinner, в которой измельченное сырье последовательно обрабатывают холодной и горячей водой, кислотой хлороводородной, натрия гидроксидом. С помощью этой методики можно выделить фракции полисахаридов: водорастворимые полисахариды, пектиновые вещества, гемицеллюлозу А и Б.

В результате проведенных исследований из сырья иссопа лекарственного, культивируемого в условиях Ставропольского края, впервые были выделены и изучены водорастворимые полисахаридные комплексы, пектиновые вещества, гемицеллюлоза А и В. Изучен моносахаридный состав выделенных групп полисахаридов иссопа.

Ключевые слова: полисахариды, иссоп лекарственный

**CARBOHYDRATES OF HYSSOPUS
OFFICINALIS L. CULTIVATED
IN STAVROPOL REGION****NIKITINA A.S.**

The aim of the present research was to study the content and composition of carbohydrates of *Hyssopus officinalis* L. cultivated in Stavropol Region. The object of investigation was air-dried powdery herb of *Hyssopus officinalis* L. Water-soluble polysaccharide complex was extracted by water heating up to 95°C, evaporated and precipitated by ethyl alcohol. Pectin's were extracted from the herb by the mixture of 0,5 % solutions of hydrochloric acid with the following alcohol precipitation. Hemicelluloses A and B were extracted by the 10% aqueous potassium hydroxide solution with the following alcohol and acetic acid precipitation. The qualitative monosaccharide composition of polysaccharide complex, pectin's and hemicelluloses A and B were estimated by the paper chromatography. It has been found out that monosaccharide composition of water-soluble polysaccharide complex consists of 5 substances: glucose, galactose, arabinose, rhamnose, and glucuronic acids, with arabinose and glucose prevailing. The base of pectin's was composed of glucose and xylose. The base of hemicelluloses was composed of xylose and glucuronic acids.

Key words: carbohydrates, *Hyssopus officinalis* L

© Ю.А. Краснокутский, Т.А. Долженко, 2007
УДК 616 – 006.3. 03: 616. 382

ГИГАНТСКАЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ МЕЗЕНХИМОМА САЛЬНИКОВОЙ СУМКИ

Ю.А. Краснокутский, Т.А. Долженко
Ставропольский краевой клинический центр
специализированных видов медицинской помощи

Мезенхимома является смешанным новообразованием, состоящим из нескольких «опухолепревращенных» зрелых дериватов плюрипотентной мезенхимы [1,5,9]. Термин «мезенхимома» внедрили Gilmour (1942) и Stout (1948). Опухоли мезенхимальной природы имеют дисэмбриогенетическое происхождение [1,3]. На ультраструктурном уровне доброкачественная и злокачественная мезенхимомы отличаются главным образом различной степенью полиморфизма и степенью дифференцировки опухолевых клеток [3,9].

Излюбленной локализацией мезенхимом являются мягкие ткани бедра, забрюшинная клетчатка, средостение, урогенитальные органы, молочная железа [1–3]. Доброкачественные мезенхимомы, являясь неорганическими опухолями, представляют собой округлые, овальные или дольчатые инкапсулированные образования, хорошо отграниченные от окружающих тканей [1–3], растущие медленно месяцы и годы, не причиняя болей [2,7]. Большие опухоли часто имеют множественные поля некроза, а иногда и кисты [1,7]. Диагностические ошибки при неорганических опухолях брюшной полости и забрюшинного пространства составляют 37 – 40%, а клиницистами диагноз мезенхимомы обычно не устанавливается [4,6–8]. В доступной литературе наблюдений мезенхимомы больших размеров, исходящей из сальниковой сумки, мы не обнаружили. Приводим наблюдение.

Больной Д. 59 лет, поступил в отделение гнойной хирургии 19 января 1994 года с жалобами на наличие опухолевидного образования в животе и упорную изжогу. Больным себя считает в течение 1 года, когда заметил появление медленно растущего опухолевидного образования в животе. В течение последних месяцев появилась нарастающая изжога. Анамнез жизни без особенностей. Объективно: состояние удовлетворительное, кожные покровы и видимые слизистые чистые. Больной среднего роста, избыточного питания. В

лёгких и сердце без патологии. АД 150/90 мм рт. ст., пульс 76 в 1 минуту. Язык влажный, обложен зеленоватым налетом у корня. Локальный статус: в эпигастрии и мезогастррии визуально и пальпаторно определяется тугоэластической консистенции опухолевидное образование 25 x 22 см, мало смещаемое, мало болезненное. Кожа над «опухолью» не изменена.

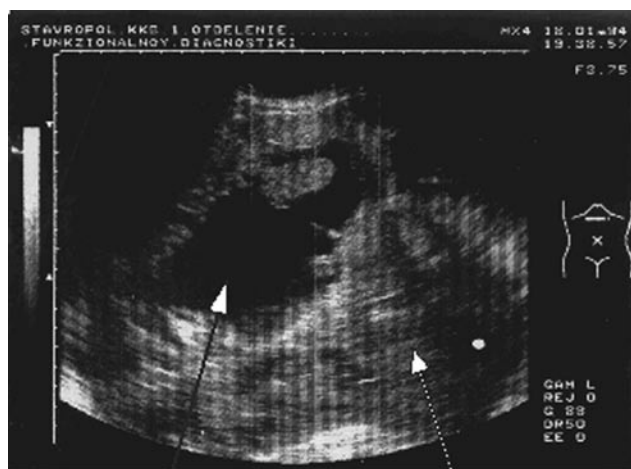
Рентгенологическое исследование: легкие и органы средостения без патологии. Пищевод не изменен. Желудок дислоцирован кпереди и антральным отделом прилежит к передней брюшной стенке. Ретрогастральное пространство значительно расширено. Натошак желудка пуст. Луковица и дуга двенадцатиперстной кишки без особенностей. Перистальтика желудка вялая, эвакуация замедленная, малыми порциями, через удлиненные промежутки времени. Заключение: объемное образование брюшной полости, вероятнее всего, исходящее из тела и хвоста поджелудочной железы с компрессией желудка.

Ультразвуковое исследование: печень и селезенка обычных размеров и эхоструктуры, в верхнем этаже брюшной полости лоцируется многокамерное жидкостное образование очень больших размеров (рис.).

ЭКГ: ритм синусовый, нарушение внутрижелудочковой проводимости. Анализы крови: эр. $4,2 \times 10^{12}/л$; Нб 140 г/л; лейкоц. $7,6 \times 10^9/л$; тромбоц. $151,6 \times 10^9/л$; СОЭ 14 мм/ч; глюкоза 4,8 ммоль/л; общий белок 70 г/л; холестерин 3,9 ммоль/л; билирубин 11,97 мкмоль/л; диастаза крови 28 г/л; креатинин 92 мкмоль/л; мочевины 4,6 ммоль/л; ПТИ – 90 %.

С диагнозом: псевдокиста поджелудочной железы, внеорганный эхинококкоз брюшной полости больших размеров? 25 января 1994 года больной оперирован (хирург Ю.А. Краснокутский).

Выполнена верхне-срединная лапаротомия: к ране предлежит туго-эластическое образование размерами 25 x 22 x 30 см, занимающее верхний и средний этажи брюшной полости, исходящее из сальниковой сумки.



ЖИДКОСТНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ
(ОБЪЕМОМ 2,5 Л)

ТКАНЬ
МЕЗЕНХИОМЫ

Рис. Мезенхимома брюшной полости (ультразвуковое исследование).

Желудочно-ободочная связка растянута; желудок оттеснен опухолью кверху, а поперечно-ободочная кишка – книзу. Широко рассечена желудочно-ободочная связка. Стенка кисты матового цвета, местами утолщена, в нескольких местах – истончена. В месте истончения киста пунктирована, содержимое её напоминает измененную, бурого цвета кровь, эвакуировано 2,5 литра жидкости, диастаза в жидкости – 64 ед. Стенка кисты рассечена, содержимое её представляет собой аморфные массы белесоватого цвета. Тупым и острым путем киста отделена от задней стенки желудка, поперечно-ободочной кишки и мезоколон, свободно удалена, вес её – 1620 граммов. Поджелудочная железа при ревизии не изменена. Ушиты десерозированные участки задней стенки желудка и ободочной кишки. В полость сальниковой сумки введена широкопросветная дренажная трубка, в подпеченочное пространство – силиконовый дренаж. Операционная рана послойно ушита наглухо. Операционный диагноз: гигантская киста сальниковой сумки. Организованная гематома?

Гистологическое исследование препарата: по периферии фиброзной капсулы располагается опухолевая ткань из полиморфных звездчатых, веретенообразных клеток, заключенных в миксоматозную субстанцию. Содержимым кисты является некротизированная ткань с обширными кровоизлияниями, с сохранившимися ангиоматозными и миксоматозными участками; в фиброзной стенке обнаружен участок кости. Заключение: картина мезенхимомы с очагами катаплазии, обширными некрозами и кровоизлияниями.

Послеоперационный период протекал гладко. Заживление раны первичным натяжением. В удовлетворительном состоянии выписан домой 5 февраля 1994 года. Осмотрен через год и через 12 лет – жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта не предъявляет, ощущение изжоги прекратилось сразу же после операции.

Цель нашего наблюдения – обратить внимание кли-

нистов и патоморфологов на редкость заболевания и сложность клинической и операционной диагностики опухолей мезенхимального происхождения.

Литература

1. Вихерт, А.М. Опухоли мягких тканей / А.М. Вихерт, Г.А. Галил-Оглы, К.К.Порошин. - М., 1969. - 176 с.
2. Вишневский, А.А. Хирургия средостения / А.А. Вишневский, А.А. Адамян. - М., 1977. - 400 с.
3. Гольберг, З.В. Опухоли и кисты средостения / З.В. Гольберг, Г.А. Лавникова. - М., 1965. - 272 с.
4. Кулик, В.В. Мезенхимома желудка / В.В. Кулик, Д.А. Александров, В.А. Расторгуев, О.В. Камаюрова // Вестник хирургии. - 1992. - № 7-8. - С. 44-45.
5. Лавникова, Г.А. Некоторые критические замечания к понятию и употреблению термина «мезенхимома» / Г.А. Лавникова // Архив патологии. - 1973. - № 9. - С. 63-65.
6. Литовка, В.К. Мезенхимома большого сальника / В.К. Литовка, И.П. Журило // Хирургия. - 1986. - № 8. - С. 141-142.
7. Раков, А.И. Злокачественные опухоли мягких тканей конечностей и туловища / А.И. Раков, Е.А. Чехарина. - Л., 1968. - 215 с.
8. Рентгенодиагностика опухолей пищевода, органов брюшной полости и забрюшинного пространства / Под редакцией И.С. Петровой и Л.Г. Розенфельда. - Киев, 1979. - 355 с.
9. Ультроструктура опухолей человека. / Под редакцией Н.Т. Райхлина, Г. Давида, К. Лапиша. - М., 1981. - 552 с.

© Л.М. Курилова, Н.Г. Куликова, 2007
УДК 616 – 007.16:616-055.2 (045)

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ КАРДИАЛЬНЫХ ДИЗРЕГУЛЯЦИЙ У ЖЕНЩИН В ИНВОЛЮЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Л.М. Курилова¹, Н.Г. Куликова²

¹Городская клиническая больница №3, г. Ставрополь

²Ставропольская государственная медицинская академия

Информация инволюционного содержания определена программой, заложенной в зиготе развивающегося организма человека. Однако ни зигота, ни геном, ни генотип не являются субъектом развития, определяющим и регулирующим целенаправленное развитие и преобразование его в определенные сроки. Геном как исполнитель закодированной информации, осуществляя через эффекторы (гормоны, гуморы, метаболиты) ее программу, не содержит конкретных временных параметров наступления болезни, старости, смерти. Человек с индивидуально-закодированной генной программой развивается, одновременно инволюционируя. Специалисты считают, что процесс инволюционной перестройки организма начинается и продолжается на протяжении всей жизни человека, в виде спирали или пружины [1,5,10].

На характер разворачивания спирали и ее дальнейший внешний вид у каждого индивидуума влияют внешние и внутренние факторы, позволяющие делать выводы о фенотипическом развитии организма. Последнее свидетельствует о влиянии на онтогенез инволюционных изменений организма не только физиологических, но и медико-социальных факторов. В связи с этим следует согласиться с авторами, утверждающими, что старость не есть болезнь, а закономерный этап онтогенеза [2,11,13,16,17,20].

Развивающиеся при этом кардиальные инволюционные дизрегуляции усиливают единый процесс старения, направленный на дезинтеграцию биосистемы в потоке времени [32].

По мере старения организма комплекс кардиальных инволюционных дизрегуляций формируется на фоне метаболического синдрома, иммунодефицита, дизрегуляторных висцеропатий и их осложнений. Последние являются фактором риска «болезней» старости: атеросклероза, онкологических заболеваний, хронических инфекций, аутоиммунной патологии, инфаркта миокарда и ИБС. При этом происходит перестройка, которая осуществляется для сохранения внутреннего гомеостаза и приспособления организма к окружающим факторам.

Прежде всего, речь идет о трех системах внутренней среды организма: энергетической, адаптационной и репродуктивной [1,12,26,27,29,31,33,34,35].

Многие изменения системы гомеостаза в инволюционный период могут стать неадекватными для нормального развития организма и усугубиться не только внутренними, но и внешними факторами, в том числе медико-социального характера [13,23,24].

Полагают, что в силу того, что гипоталамус является регулятором гонадотропной функции гипофиза и вегетативных процессов в организме, изменения в нем приводят к развитию вегетативно-сосудистых, обменно-эндокринных, трофических, инволюционных и других дизрегуляций [3,37].

Немаловажным является параллельное развитие инволюционных изменений в структурах, тесно связанных с гипоталамусом, в первую очередь в лимбической и ретикулярной формациях, являющихся нервным субстратом эмоционального и мотивационного мозга [1,2,38].

Учитывая то, что гипоталамическая область связана афферентными путями со спинным, продолговатым и другими отделами мозга, участвующими в регуляции функций внутренних органов, деятельности эндокринной и сердечно-сосудистой систем, метаболических процессах обмена жизненно важных структур, высокая его доля в формировании кардиальных дизрегуляций [1,2,3,21].

Рассогласование деятельности гипоталамических структур головного мозга, обеспечивающих координацию кардиоваскулярных, респираторных и температурных реакций с эмоционально-поведенческими реакциями организма, также является основой формирования кардиальных дизрегуляций в инволюционном периоде. При этом нарушается синтез и пульсирующий выброс нейропептидов гипоталамуса (люлиберина, тиреолиберина, кортиколиберина и др.), участвующих в регуляции секреции тропных гормонов гипофиза, деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также в коррекции и управлении эмоционально-поведенческими реакциями.

По данным разных авторов, развивающиеся в процессе возрастного онтогенеза вторичные соматические нарушения в виде вегетативных нарушений (сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, психогенных и т.д.) не всегда сопутствуют так называемому климактерическому синдрому, что вызывает сомнения в правильности отнесения инволюционно обусловленных висцеропатий только лишь к угасанию генеративной функции организма [3,14,30,40].

Указывается на высокую частоту развития кардиальных дизрегуляций: до 22,7% в виде климактерической миокардиодистрофии, до 30%-60% в виде вегетативно-сосудистых моно-дизрегуляций, а также возникающих на фоне психосоматических, нервно-психических, обменно-эндокринных, урогенитальных и других расстройств, до 30-35% в виде симпато-адреналовых кризов, до 22% в виде функциональных кардиалгий, до 30-70% - на фоне соматоформных расстройств и т.д. [3,4,7,14,19,22].

Нужно отметить, что термин кардиальная инволюционно обусловленная патология установился по многим причинам. До настоящего времени отсутствует классификация степени тяжести климактерического синдрома у женщин, в которой были бы учтены все его проявления, в том числе кардиальные дизрегуляции (не только климактерическая миокардиодистрофия), не всегда поддающиеся классической терапии климактерического синдрома. Кроме того, довольно широко распространение кардиальных дизрегуляций без характерного для климактерического синдрома комплекса в виде приливов различной степени тяжести. Присутствует однотипность клинических проявлений кардиальных дизрегуляций в инволюционном периоде у мужчин и женщин, когда устанавливать корреляцию их степени тяжести с менструальным циклом некорректно. При отсутствии органических сердечно-сосудистых заболеваний достаточно сложно бывает выявить начало развития инволюционных дизрегуляций – как правило, они разворачиваются в процессе инволюционной перестройки постепенно и сопровождаются суммой других инволюционно-зависимых проявлений (кожно-трофические расстройства, психогенные реакции, связанные с чувствами и мыслями о старении, тревожно-депрессивные проявления и т.д.) [9,13,15,41].

Таким образом, развивающиеся кардиальные дизрегуляции в инволюционный период имеют один генез в виде эволюционной висцеро-метаболической перестройки жизненно важных органов и систем, в том числе структур головного мозга, миокарда, сосудистых компонентов и т.д. [1,43].

Инволюционные изменения гипоталамических структур мозга, среди которых немаловажную роль играют лимбическая и ретикулярная формация, практически у всех пациентов сопровождаются расстройствами настроения. В настоящее время подтверждена связь между расстройствами настроения (депрессивными, ипохондрическими, тревожно-депрессивными нарушениями и т.д.) и заболеваниями сердечно-сосудистой системы различного генеза, в том числе в инволюционном периоде [28]. Подтверждена коморбидность (сосуществование) этих форм патологии, что приобретает особое значение в связи с широкой распространенностью тревожных и депрессивных расстройств как в популяции (2,5–11,3%), так и, в большей степени, среди пациентов

старших возрастных групп, проходящих лечение в амбулаторных и специализированных кардиологических отделениях (22–47%) [13,15].

Если рассматривать механизм формирования кардиальных инволюционных дизрегуляций, то следует указать на многомерность кардиальной боли согласно многоуровневой концепции Karoly (1985): 1-й – чувственный (восприятие, соматическая перцепция), 2-й – нейрофизиологический (автономно-биохимический), 3-й – аффективно-мотивационный, 4-й – поведенческий (вербально-моторный), 5-й – интерперсональный, 6-й – информационно-процессуальный (центральный контроль). Сложность и отсутствие единого взгляда на механизм развития функциональных кардиалгий объясняют сохранение интереса к нему исследователей и в настоящее время. Это нашло отражение в большом количестве гипотез возникновения кардиалгий. При этом центральному механизму, а не чувственному компоненту, M. Levental (1984) придает основополагающее значение. Согласно предположению этого автора, боль может возникать и без физиологической активации расстройства. Таким образом, в настоящее время наиболее распространенными являются теории многофакторного и многоуровневого возникновения и восприятия боли, согласно которым восприятие и передача болевых ощущений зависят не только от стимула рецептора, но и от состояния воспринимающего центра, нейровегетативной регуляции, эмоциональной, когнитивной (мыслительной) сферы [1,10,11].

Существуют различные гипотезы взаимосвязи сердечно-сосудистых и депрессивных расстройств. Возможны варианты сочетания этих заболеваний. Депрессивные, тревожно-депрессивные расстройства могут быть первичными, т.е. предшествовать заболеванию сердечно-сосудистой системы, могут сопутствовать ему или же развиваться вторично на его фоне, что наиболее характерно для лиц старших возрастных групп. Формирование аффективных нарушений при кардиальной дизрегуляции может быть связано как с осознанием факта исходного заболевания, так и с его длительностью, выраженностью клинических проявлений, тяжестью кардиального болевого синдрома и другими особенностями индивидуума [4,6,7,8,14,43].

Если учесть, что в период онтогенеза человека существенные изменения претерпевают все биохимические, нейрхимические, нейроэндокринные, иммуно-эндокринные процессы (изменяется состояние моноаминовых нейромедиаторных структур за счет модуляции опиоидов, синтезируемых в гипоталамо-гипофизарной системе, усиливается эстрогенная модуляция синтеза проэнкефалина в гипоталамусе, активизируется опиоидергическая регуляция синтеза ЛГ клетками гипофиза, развивается гормональный дисбаланс между тиреоидными, гонадотропными и половыми стероидными гормонами, происходит пульсирующий выброс нейропептидов гипоталамуса: люлиберина, тиреолиберина, кортиколиберина и др.), становятся более понятными сложные биологические взаимосвязи кардиальных дизрегуляций различного генеза и практически всегда сопровождающих их депрессивных или психосоматических расстройств [39]. Отмечается обязательное присутствие при кардиалгиях повышенной гиперактивности симпатoadреналовой системы, сниженной вариабельности частоты сердечных сокращений, изме-

нений реактивности тромбоцитов и тромбоцитарной серотониновой системы (усиление агрегации тромбоцитов), желудочковой нестабильности в ответ на любой эмоциональный стресс [9,15].

Вегетативные сдвиги в психической сфере наиболее часто проявляются в неустойчивости эмоциональной сферы, психической активности и работоспособности, влечениях (аппетит, половое чувство и др.), в развитии сенесто-ипохондрических нарушений, расстройствах сна и др. [42].

Нередко кардиальные дизрегуляции у женщин в инволюционном периоде сопровождаются приступами тахикардии, нарушением ритма и проводимости, артериальной гипотензией (в случаях преобладания парасимпатического отдела вегетативной нервной системы) и гипертензией (в случаях преобладания симпатического отдела), брадикардией, угнетением дыхания в покое, ощущением замирания сердца, тошнотой, головокружением, резкой слабостью [4,6,22].

Несмотря на интенсивный характер кардиалгий инволюционного генеза, купирующихся седативными препаратами, достоверной зависимости между кардиальной картиной и изменениями на электрокардиограмме не выявляется. На ЭКГ у таких больных регистрируется изменение вольтажа зубцов Т в грудных отведениях (сглаженный, изоэлектричный, двухфазный зубец Т), инверсия сегмента ST (депрессия/элевация), удлинение или укорочение QT, нарушение возбудимости (экстрасистолия, мерцательная аритмия), нарушение функции автоматизма (синусовая тахикардия или брадикардия), нарушение проводимости (ускорение AV-проводения, блокада ножки пучка Гиса).

Метаболические инволюционные расстройства в организме женщин приводят к нарушению координационного сосудистого ответа, что проявляется повышением тонуса резистивных сосудов, уменьшением интенсивности кожного кровообращения, нарушением процессов теплопродукции и теплоотдачи. Перерождение гипофиза и гипоталамуса сопровождается формированием извращенного сосудистого тонуса и кожного кровообращения по вазодилатационному типу. Так, сопровождающие кардиальную дизрегуляцию инволюционного генеза приливы расценивают как следствие нарушения равновесия нейромедиаторов, участвующих в кардиоваскулярной, терморегуляторной, психоэмоциональной и метаболической коррекции гонадотропинов. При этом нередко регистрируются повышенные цифры систолического и диастолического АД, снижение параметров ЧСС, сердечного и ударного индекса. Как следствие выраженных вегетативно-сосудистых дизрегуляций может регистрироваться сдвиг систолических и диастолических цифр артериального давления [4,8,18,22,40].

Статистические данные последних лет свидетельствуют о прогрессирующем росте сердечно-сосудистых заболеваний, как в структуре первичной заболеваемости и инвалидизации, так и среди причин смерти [25].

В нашей стране, как и во всем мире, первое место среди причин смерти занимает сердечно-сосудистая патология. За последние 10-15 лет сердечно-сосудистая патология значительно «помолодела», в ее структуре возросла доля женщин 40-50 лет. При этом, рост сердечно-сосудистой патологии и кардиальных дизрегуляций у женщин 40-50 лет и старше в определенной степени

может быть обусловлен формированием у них общего метаболического синдрома на фоне осложненного инволюционного периода [8].

Литература

1. Айвазов, В.Н. Синдром дизрегуляции нейро-эндокринно-иммунной системы / В.Н. Айвазов // Сб. научн. тр-в Пятигорского НИИ курортологии и физиотерапии.- Пятигорск, 1999.- С.10-14.
2. Бабичев, В.Н. Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы / В.Н. Бабичев. - М., 1999.-37 с.
3. Бабушкина, Г.В. Вегетативно-сосудистая дистония / Г.В. Бабушкина, Л.Г. Шаймухаметова, И.М. Корочкин [и др.] // Кардиология.-1999.-№2.- С. 12-15.
4. Бардин, В.В. Дифференциальная диагностика стенокардий и кардиалгий у женщин в климактерическом периоде / В.В. Бардин, Е.Н. Остапенко // Здравоохран. Белоруссии.- 1987.- №1.- С. 28-30.
5. Березовский, В.А. Биофизические характеристики тканей человека: Справочник / В.А. Березовский, Н.И. Колотилова.- Киев, 1990.- 43 с.
6. Веселова, Н.И. Нарушение ритма при климактерической кардиопатии, их лечение / Н.И. Веселова, А.В. Лирман // Клиническая медицина.-1981.-№3.- С. 44-46.
7. Винницкая, С.Г. О взаимоотношении функциональных и органических изменений при климаксе, артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца / С.Г. Винницкая, С.И. Котихин, Л.Н. Мерензон [и др.] // Функциональные болезни сердца: сб. науч. тр. МИСИ. - М., 1999.- С. 85-87.
8. Виноградова, Д.А. Особенности метаболизма эстрогенов и андрогенов при дисгормональной кардиопатии и атеросклерозе коронарных сосудов у женщин : автореф. дис... канд. мед. наук. - М., 1999. - 27 с.
9. Виш, Н.М. Основные критерии разграничения климактерических псевдоневротических состояний и неврозов / Н.М. Виш, В.Я. Романюк, Г.Е. Романюк // Клинические и социальные вопросы реабилитации психических больных. - Ижевск, 1999.- С. 184-187.
10. Вогралик, В.Г. Дизрегуляторные висцеропатии и патология обмена веществ / В.Г. Вогралик. - Горький., 1975.- 126 с.
11. Вогралик, В.Г. Патогенез вторичного дизрегуляторного тимусзависимого иммунодефицита, его рефлексодиагностика и рефлексотерапия / Информационное письмо Горьковской обл. клинич. б-цы им. Н.А.Семашко. - Горький, 1986.- 48 с.
12. Возрастная физиология сердечно-сосудистой системы / Сб. научн. трудов РМИ. - Рига., 1999.-156 с.
13. Гаркави, Л.Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процесс самоорганизации / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, Т.С. Кузменко. - М., 1998.-109 с.
14. Довженко, Т.В. Кардиалгический синдром при сердечно-сосудистых заболеваниях различного генеза. Клинические, психопатологические, терапевтические аспекты / Т.В. Довженко, Е.Ю. Майчук. - М., 2000.-230 с.
15. Зозуля, А.А. Психосоматика у больных с вегетативной дистонией / А.А. Зозуля, М.Р. Шурин., В.И. Дикая [и др.] // Невропатол. и психиатр. - 1994. - № 1. - С. 61-65.
16. Дильман, В.М. Элевационный механизм старения и возрастная норма / В.М. Дильман // Физиологические понятия возрастной нормы: сб. научн. тр. Всесоюзного сим-

- поз. с участием иностранных уч-х. - Ленинград, 1974. - С. 77-82.
17. Дильман, В.М. Корреляция между иммунологической реактивностью и эндо-углеводным обменом. Влияние феноформина // Вопросы онкологии.-1976.- №2.- С. 13-17.
 18. Иванов, С.Г. Стимулирующее влияние заместительной гормональной терапии на опиоидную систему больных с климактерической миокардиодистрофией как один из возможных механизмов кардиопротекторного действия терапии / С.Г. Иванов, Н.Е. Гальцова, А.А. Зозуля.- М., 2002.- 40 с.
 19. Коваленко, В.Н. Анализ взаимосвязи вегетативных расстройств и изменений сердечно-сосудистой системы в климактерический период / В.Н. Коваленко, А.Д. Старцева, Л.А. Шумленский. – Днепропетровск, 1999.- 4 с.
 20. Козинец, Г.И. Физиологические аспекты старения организма человека, основные показатели / Г.И. Козинец. - Санкт-Петербург, 2000. - С. 23-38.
 21. Колесник, Ю.М. Взаимоотношения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у женщин с экспериментальным сахарным диабетом / Ю.М. Колесник, А.В. Абримов, О.В. Мельникова // Проблемы эндокринологии.-1996.- Т.42, №1.- С.34-37.
 22. Кротова, Н.Е. Климактерическая миокардиодистрофия. Клиника, диагностика и лечение: дис....докт. мед. наук. - М., 1989.- 330 с.
 23. Куликова, Н.Г. К вопросу о социально-гигиенических и клинических аспектах климактерической миокардиодистрофии // Проблемы социальной медицины и история медицины.-1997.-№1.-С. 39-40.
 24. Куликова, Н.Г. Социально-гигиенические и клинические подходы в дифференциальной диагностике климактерической миокардиодистрофии / Н.Г. Куликова.- М., 1998.- 6 с. - Деп. журн. Тер. архив, №25838.
 25. Коробкеев, А.А. Сосуды и околососудистое русло сердца людей старших возрастных групп. Дисс. ...канд.мед. наук. / А.А. Коробкеев.- Ставрополь, 1992.-222 с.
 26. Меерсон, Ф.З. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита организма / Ф.З. Меерсон, И.Ф. Мальшев. - М.: Наука., - 1993. - 158 с.
 27. Меерсон, Ф.З. Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам / Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшенишкова. - М., 1988.- 45 с.
 28. Метелица, В.И. Нарушение ритма / В.И. Метелица, Е.В. Копурина, Е.В. Бочкарева [и др.] // Кардиология.-1996.- №2.- С. 4-16.
 29. Орехов, К.В. Онтогенез человека и цивилизации / К.В. Орехов // Бюллетень СО АМН СССР. - 1982.- №3.- 45 с.
 30. Разумов, А.Н. Здоровье здорового человека / А.Н. Разумов. - М.: Медицина, 1999.-39 с.
 31. Разумов, А.Н. Гомеостатическая адаптация человека / А.Н. Разумов, В.А. Матихин. – М., 1999.-С. 45-76.
 32. Разумов, А.Н. Здоровье здорового человека. (Основы восстановительной медицины) / А.Н. Разумов, В.А. Пономаренко, В.А. Пискунов, В.С. Шинкаренко.- М., 1996. - С. 59-64.
 33. Фролькис, В.В. Физиологические механизмы старения / В.В.Фролькис, Д.Ф. Чеботарев.- Л.: Наука,1979.-679 с.
 34. Фролькис, В.В. Кровообращение и старение / В.В. Фролькис, В.В. Безруков, В.Г. Шевчук. - Л.: Наука, 1984.-215 с.
 35. Хмельницкий, О.К. Функциональная морфология эндокринной системы при атеросклерозе и старении / О.К. Хмельницкий, А.С. Ступина.- М.,1989.-53 с.
 36. Arab, D. Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system / D. Arab, A. Lopes-Candales, V. Valeti., H.J. Shunemann // Am. J. Cardiol.-2000.-Vol.85.- P.764-766.
 37. Arcaro, G. Balneotherapie – new Aspekte / G. Arcaro, M. Zenere, D. Travia [et al.] // Eur. J. clin. Invest. - 1993. - Vol. 231. - P. 116 - 118.
 38. Bos, J.D. Bioelectric Responses of Smooth and skeletal Muscles to a Double Stimuli Pulsed Magnetic Field / J.D. Bos // Clin. exp. - 1997. - Vol. 93., Suppl. - P. 35-39.
 39. Boesgaard, S. Ambulatory cardiology diseases / S. Boesgaard, J. Alderskvite, E. Poulsen [et al.] - // Circ. Res. - 1994. - Vol.74. - P. 115-120.
 40. Bellossi, M. Ultrasound diagnosis / M. Bellossi, V. Gullien, M. Rocker Ruellossi // Abstracts 3-rd. International Bioelectric congress of European. - Nancy. - 1996. - P. 15-17.
 41. Okin, P.M. Progression of chronic disease. Mechanisms, risk factors, and testing of interventions/ P.M. Okin, R.B. Devereenx, B.V. Howard [et al.] //Circulation.-2000.- Vol.101. – P. 61-66.
 42. Vincent, G.M. Long-term effects of hormone therapy / G.M. Vincent, K. Fimothy, J. Fox., L. Zhang // Cardiol. Rev.- 1999.- Vol.92, №7. - P. 44-45.

© В.А. Батулин, Е.В. Щетинин, 2007
УДК 616.99: 579.88 (075)

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕСПИРАТОРНОГО МИКОПЛАЗМОЗА

В.А. Батулин, Е.В. Щетинин
Ставропольская государственная медицинская академия

Одними из основных проблемных возбудителей с середины прошлого столетия стали считать представителей так называемых атипичных заболеваний. Термин “атипичный” появился впервые в пульмонологии, а затем укоренился в других областях медицины. Им обозначали заболевания, протекающие без привычной клинической симптоматики - со скудными клиническими, рентгенологическими, аускультативными и лабораторными показателями, без выраженного лейкоцитоза и не поддающиеся обычной терапии антибиотиками пенициллинового ряда. Определенную роль в изучении данных инфекций сыграли также многочисленные попытки выделить возбудителей и опыты по заражению различных видов животных и эмбрионов, а также посевы на известные среды, которые не давали положительных результатов. Поэтому вполне справедливо возникло предположение о вирусной природе этих возбудителей. Однако по мере пополнения и накопления сведений была определена их структура и морфология, выявлены факторы патогенности, исследовано таксономическое положение, изучены клинические варианты течения, принципы терапии. К таким заболеваниям в первую очередь были отнесены хламидиозы, микоплазмозы, легионеллезы, пневмоцистозы.

Поскольку изучение “атипичных” инфекций началось с микоплазм, вполне естественно, что на сегодняшний день накопился огромный клинический опыт, освещены основные этапы диагностики и лечения заболеваний ими вызванных.

Эпидемиология

Микоплазма является внутриклеточным паразитом и в прежние годы наиболее часто рассматривалась в связи со способностью вызывать вялотекущее поражение урогенитального тракта, а также верхних или нижних дыхательных путей. Сегодня микоплазменная инфекция прочно заняла ведущее место в спектре возбудителей пневмоний после пневмококка. При этом пневмонии, вызываемые *M. pneumoniae*, нередко имеют тенденцию к хронизации (74%) и тяжелому течению с летальными исходами (12,9%) [5,9]. *M. pneumoniae* инфицирует детей всех возрастов, но инфекции нижних дыхательных путей встречаются в основном у школьников и у взрослых молодого возраста. Серологическое обследование дошкольников продемонстрировало

наличие инфекции при отсутствии анамнеза, который позволял бы заподозрить заболевание нижних дыхательных путей [10,22]. Этиологическая значимость *M. pneumoniae* возрастает у детей школьного возраста, достигая приблизительно 20% при внебольничной пневмонии у школьников и 50% - у студентов и военнослужащих [10,12,13]. Эпидемиологические исследования у военнослужащих продемонстрировали, что перенесенная инфекция обеспечивает по крайней мере краткосрочную защиту от последующих *M. pneumoniae*-инфекций и что иммунитет после пневмонии длится дольше, чем после бессимптомного течения заболевания. Вероятность развития инфекций увеличивается в 2-3 раза при неблагоприятных социально-экономических условиях, в 4-5 раз при циркуляции возбудителя в семье и рецидивующем их течении.

Эпидемические вспышки *M. pneumoniae* встречаются с интервалом 3 - 7 лет. Они начинаются осенью и могут длиться в течение нескольких месяцев. Источником *M. pneumoniae*-инфекции в семьях часто являются дети. Инкубационный период длится около 3-4 недель.

Наиболее частым клиническим синдромом *M. pneumoniae*-инфекции является трахеобронхит с гриппоподобными системными проявлениями. Системные признаки заболевания, как правило, умеренно выраженные. Менее 2% детей с пневмонией требуют госпитализации.

Эрадикация *M. pneumoniae* из респираторного тракта может происходить через несколько недель или месяцев после начала симптомов заболевания. Антибиотикотерапия, по мнению некоторых специалистов, более полезна для облегчения симптомов заболевания, чем для эрадикации микроорганизма [11].

Патогенез

M. pneumoniae поражает эпителиальную ткань респираторного тракта. Экспериментальные модели на животных показывают перибронхиальную воспалительную инфильтрацию. Микроорганизм передается аэрозольно-капельным путем. Происходит специфическое взаимодействие между эпителиальными клеточными рецепторами и связывающим протеином Р1 микроорганизма - поверхностным антигеном *M. pneumoniae*. Происходит накопление цитотоксических продуктов (пероксид водорода и супероксид-анион), которые, вероятно, определяют клеточную токсичность патогена. Паралич ресничек респираторного тракта, другие пос-

лествия *M. pneumoniae*-инфекции могут вызывать кашель, который часто персистирует в течение нескольких недель после полного выздоровления [10,15].

В прошлом невозможность выделить *M. pneumoniae* культуральным способом из респираторных клинических образцов приводила к мнению, что распространения микроорганизма вне респираторного тракта не происходит. Предполагалось, что экстрапульмональные осложнения могут быть результатом накопления перекрестно-реагирующих антител, приводящих к аутоиммунным феноменам. Однако использование ПЦР позволило подтвердить диссеминацию микроорганизма: *M. pneumoniae* обнаружены в ликворе и сыворотке крови. Эффекты перекрестно-реагирующих антител предположительно объясняют механизм развития гемолиза и кожных проявлений.

Клиническая картина заболевания

В начале заболевания больные обычно предъявляют жалобы на общее недомогание, миалгии, боли в горле, ретроульбарную головную боль и повышение температуры тела. Боль и напряжение в области параназальных синусов, оталгия описывается у подростков и у взрослых. Вышеуказанные симптомы не отличаются от таковых при респираторных вирусных инфекциях. Часто затянувшийся кашель на фоне трахеобронхита (микоплазменной этиологии) при отсутствии пневмонии иногда имитирует коклюш.

Заболевание респираторного тракта

Бронхопневмония – наиболее часто распознаваемый клинический синдром, ассоциированный с *M. pneumoniae*-инфекцией [10,22]. Обычно начало заболевания постепенное, проявляется недомоганием, головной болью, лихорадкой, фарингитом. При дальнейшем прогрессировании заболевания и вовлечении в патологический процесс нижних дыхательных путей отмечается осиплость голоса и кашель. Проявления острого ринита не характерны для микоплазменной пневмонии и обычно позволяют заподозрить вирусную этиологию.

Хотя клиническое течение заболевания у пациентов, не получавших лечение, варьируемо, отмечается усиление кашля в течение 2 недель заболевания, затем все симптомы постепенно разрешаются в течение 3-4 недель. В начальной стадии кашель непродуктивный, но у старших детей и у подростков выделяется пенистая белая мокрота. Степень выраженности жалоб обычно выше по сравнению с объективными клиническими признаками, которые проявляются позже. Сухие и влажные хрипы выслушиваются хорошо и похожи на одноименные аускультативные феномены при бронхиальной астме и бронхолите. С прогрессированием заболевания повышается температура тела, кашель становится мучительным и у некоторых пациентов может возникнуть диспноэ.

Рентгенологические признаки микоплазменной пневмонии неспецифичны. Пневмония обычно описывается как интерстициальная или бронхопневмония; в большинстве случаев вовлекаются нижние доли; унилатеральная пневмония с более выраженным уплотнением в центре инфильтрата описывается в 75% случаев. Реже описываются лобарные пневмонии. Выраженный плевральный выпот не характерен, но у больных с большим плевральным выпотом, вызванным *M. pneumoniae*, заболевание протекает тяжелее и дольше по сравнению с пациентами без экссудативного плеврита. Количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула обычно в пределах нормы, СОЭ, как правило, повышается.

Имеются сообщения о тяжелой и фатальной пневмонии, вызванной *M. pneumoniae*, как у детей, так и у взрослых [21,23]. Фоновая патология в виде иммунодефицита (особенно гипогаммаглобулинемия), синдром Down, серповидноклеточная гемоглобинопатия, сердечно-легочная патология предрасполагают к повышенной восприимчивости к *M. pneumoniae*. При гистопатологическом анализе фатальных случаев обнаруживается десквамативная интерстициальная пневмония, иногда сопровождающаяся фокальным альвеолярным поражением и облитерирующим бронхолитом. У большинства пациентов с тяжелыми легочными проявлениями отмечается поражение ЦНС и гемолиз с холодowymi агглютинами.

Имеются некоторые отличительные признаки и детали, позволяющие дифференцировать микоплазменную пневмонию от вирусного или бактериального поражения легочной паренхимы. Типичны пятнистый, односторонний, сегментарный или субсегментарный варианты консолидации, но может быть диффузное, двустороннее интерстициальное поражение.

M. pneumoniae может вызывать ОРЗ, фарингит, синусит, круп и бронхолит. *M. pneumoniae* часто выступает в роли триггера приступов бронхиальной астмы у детей [10, 22]. Средний отит, вызванный *M. pneumoniae*, как правило, ассоциируется с инфекцией нижних дыхательных путей.

У детей *M. pneumoniae*-инфекция неотличима от ОРВИ, возможна микст-инфекция. У детей, инфицированных *M. pneumoniae*, могут отсутствовать клинические проявления; возможны ринорея, фарингит, средний отит. Рентген-подтвержденная пневмония обнаруживается у 60%-85% проконтактировавших членов семьи младше 15 лет, клиническое течение легкое. Хотя исследования в США продемонстрировали низкую частоту встречаемости инфекций нижних дыхательных путей, вызванных *M. pneumoniae*, у детей младше 5 лет в исследованиях, проведенных в Японии, показано более высокая частота встречаемости *M. pneumoniae* в аналогичных возрастных группах, у которых свистящее дыхание было основным проявлением [18,19].

Внелегочные поражения

Внелегочные осложнения, ассоциированные с *M. pneumoniae*, представлены в таблице.

Случайное выделение *M. pneumoniae* из крови, ликвора, синовиальной жидкости и из участков кожного поражения (у больных с иммунодефицитом) указывает на диссеминацию микроорганизма. Молекулярная идентификация микроорганизма методом ПЦР подтверждает роль *M. pneumoniae* в следующих патологических состояниях: энцефалит и поперечный миелит, плевральный выпот и бактериемия. Вовлечение головного мозга в патологический процесс может проявляться тяжелой дистонией и двигательными нарушениями. Неврологические осложнения включают менингоэнцефалит, поперечный миелит, асептический менингит, мозжечковую атаксию, паралич Белла, глухоту, синдром поражения ствола мозга, острый демиелинизирующий энцефалит и синдром Гийена-Барре. Неврологические осложнения возникают на 3–28 дни (в среднем на 10 день) после респираторного заболевания, но могут и предшествовать ему в 20% случаев. Энцефалит, возникающий в течение 5 дней от начала продромальных симптомов, может вызываться прямой инвазией *M. pneumoniae* в ЦНС; в случае проявления энцефалита в сроки более 7 дней от начала продромальных признаков более вероятен аутоиммунный механизм. Причиной от 1 до 15%

Внелегочные заболевания, ассоциированные с *Mycoplasma pneumoniae*

Заболевание	Характеристики
Экзантема/энантема	Дискретный макулопапулез Полиформная эритема Синдром Stevens-Johnson Крапивница Кореподобная экзантема Везикулы/буллы Язвенный стоматит Erythema marginatum
Гемолиз	Комплемент-зависимый, Coombs-положительный, анти-I антиген, Ig M антитела
Заболевания ЦНС	Энцефалит/менингоэнцефалит Поперечный миелит Синдром Guillain-Barry Фокальный энцефалит Полирадикулит Паралич Белла Асимметричный паралич Мозжечковая атаксия Психоз Инфаркт мозга
Артрит	Остро/хронического течения Моно-/мигрирующий/полиартрит
Заболевания сердца	Перикардит Миокардит Нарушение проводимости Инфаркт миокарда Застойная сердечная недостаточность
Печеночная дисфункция	Умеренное повышение печеночных ферментов
Панкреатит	Острое воспаление
Заболевания глаз	Конъюнктивит Отек диска зрительного нерва Ирит

всех форм энцефалита у детей, судорог, задержки умственного развития, дефицитом лицевой мимики, атаксия является *M. pneumoniae*.

Диагноз устанавливается на основании положительных результатов ПЦР ликвора и мазка из зева или диагностического титра антител. На МРТ определя-

ются фокальные ишемические изменения, вентрикуломегалия, диффузный отек или мультифокальное воспалительное поражение белого вещества, совпадающие с демиелинизирующим энцефаломиелитом. Неврологические осложнения встречаются у 20-30% больных.

По современным данным, некоторые внелегочные

заболевания развиваются по инфекционному механизму (т.е. за счет прямого действия микроорганизма), в то время как другие – за счет иммунных механизмов.

Поражения кожи включают различные экзантемы, из них наиболее часто встречаются макулопапулезная сыпь, многоформная эритема и синдром Stevens-Johnson [11]. Синдром Stevens-Johnson, ассоциированный с *M. pneumoniae*, обычно развивается на 3–21 дни после начала проявлений респираторных симптомов, длится менее 14 дней и редко сопровождается серьезными осложнениями.

Слабовыраженный гемолиз с положительной пробой Кумбса или умеренный ретикулоцитоз появляются на 2-3 неделе от начала заболевания. Тяжелый гемолиз, который ассоциируется высокими титрами холодовых агглютининов (=1:512), тромбоцитопения и коагулопатия возникают редко.

Гастроинтестинальные осложнения: гепатит с умеренной активностью, панкреатит и протеин-теряющая гипертрофическая гастропатия, - встречаются редко.

Миокардит, перикардит и ревматоидный синдром – редкие осложнения микоплазменной инфекции, но аритмии, изменения ST- сегмента и Т-зубца, дилатация миокарда с сердечной недостаточностью, - чаще определяется у взрослых, чем у детей. Транзиторный моноартрит был описан у 1% пациентов.

Диагноз

Вследствие отсутствия специфических клинических, эпидемиологических и лабораторных данных точное диагностировать заболевание в начале клинических проявлений не представляется возможным. При наличии пневмонии у школьников и у взрослых молодого возраста, особенно если кашель является ведущим признаком, можно заподозрить микоплазменную этиологию [10,17,22].

Историческая справка и таксономическое положение

В 1942 г. Итону из мокроты больного удалось выделить агент размерами 180–250 нм, который пассировался при инокуляции на куриных эмбрионах. В 1963 г. этот агент был признан микоплазмой (*Mycoplasma pneumoniae*), которую отнесли к грамтрицательным бактериям. По существующей современной классификации микоплазмы относятся к микроорганизмам класса *Mollicutes*, который подразделяется на три порядка, 4 семейства, 6 родов и включает в себя около 100 видов.

Наиболее изучено на сегодняшний день семейство *Mycoplasmataceae*, которое включает 2 рода: род *Ureaplasma* (3 вида) и род *Mycoplasma* (около 100 видов). Человек является естественным хозяином по крайней мере 12 видов микоплазм. Все известные подвижные микоплазмы патогенны для человека и животных. *M. pneumoniae* – возбудитель респираторного микоплазмоза, *M. incognitis* – генерализованного малоисследованного инфекционного процесса. *M. fermentans* играет определенную роль в развитии СПИДа. *M. hominis*, *U. urealyticum* являются возбудителями воспалительных заболеваний урогенитального тракта.

Микоплазмы - группа характерных по морфологии микроорганизмов способных к репликации на бесклеточных средах. Отличительными признаками микоплазм являются отсутствие клеточной стенки и способность персистировать на мембране клеток хозяина.

Все микоплазмы представлены клетками, ограниченными только трехслойной цитоплазматической мембраной. В цитоплазме клеток имеются нуклеотид, диффузно распределенный в виде нитей ДНК, рибосо-

мы и иногда внутрицитоплазматические мембранные структуры. Клетки могут быть полиморфны по форме: глобулы, нитевидные, грушевидные и т.д. Встречаются и более мелкие структуры, приближающиеся по размерам к вирусам. Микоплазмы грамтрицательны, обладают крайне низкой чувствительностью к большинству красителей. Хотя по размеру микоплазмы очень близки к вирусам, они, как и бактерии, содержат обе нуклеиновые кислоты - РНК и ДНК, способны размножаться в условиях искусственных питательных сред.

Интересно отметить, что структура колоний микоплазм чрезвычайно разнообразна и по своей форме может быть представлена многочисленными элементами: мелкими палочками, коккоподобными клетками, шаровидными телами различной оптической плотности, нитевидными и ветвистыми структурами различной длины. Очевидно, благодаря разнообразию форм микоплазмы могут адсорбироваться практически на любых клетках эукариот, размножаться на их поверхности и в межклеточных пространствах. Прикрепляются микоплазмы к мембранам клеток организма хозяина с помощью актиноподобного белка. Способность мембраны микоплазм к тесному слиянию с мембраной клеток хозяина следует рассматривать как фактор патогенности, поскольку нарушается движение ресничек мерцательного эпителия, изменяется не только нормальная физиология клетки, но и архитектура мембран [6,7].

Микоплазмы могут длительно размножаться и персистировать в макроорганизме, изменять метаболизм инфицированных клеток, нарушать нормальные регуляторные механизмы стволовых, иммунокомпетентных и других клеток. Было доказано, что микоплазмы могут размножаться не только внеклеточно, но и внутриклеточно. Микоплазмы являются факультативными мембранными паразитами.

Наиболее изученными с точки зрения экспериментатора и клиника оказалась *M. pneumoniae*. В условиях эксперимента этот штамм вызывал иннапарантную инфекцию дыхательного эпителия. Однако появились работы, свидетельствующие о том, что штаммы *M. pneumoniae* были также обнаружены в цервикальном канале у женщин и их сексуальных партнеров, что свидетельствовало о половом, либо оральном пути передачи инфекции.

Наибольшей степенью патогенности, согласно С. В. Прозоровскому (1995), обладают штаммы, способные вызывать пневмонии с явлениями перифронхита и продуктивного васкулита. При исследовании секционного материала новорожденных, умерших от микоплазменной инфекции, была выявлена генерализованная инфекция с поражением жизненно важных органов: центральной нервной системы, перикарда, почек, легких. В последние годы у трех видов микоплазм (*M. pneumoniae*, *M. gallisepticum*, *M. laidlawii*) выявлена самая высокая гемолитическая активность. Гемолизины обладают повреждающим действием на ткани и клетки реснитчатого эпителия. Прикрепляясь к эритроцитам, микоплазмы вызывают их гемолиз, что может приводить к нарушению микроциркуляции, васкулитам и тромбам. У *M. pneumoniae* и *M. neurolyticum* в культуральной жидкости были обнаружены нейротоксины.

Антитела (АТ), связываясь с гомологичными тканевыми антигенами, образуют иммунные комплексы, присоединяют компоненты комплемента, обладая действием повреждающим мембраны клеток и вызывая местные и генерализованные иммунные реакции. Прикрепляясь к эритроцитам и вызывая их гемолиз, микоплазма обнажает скрытые антигены, к которым синтезируются

холодовые агглютинины. Агглютинация эритроцитов и гемолиз приводят к нарушениям микроциркуляции, образованию тромбов. В процессе участвуют также и циркулирующие иммунные комплексы способные прикрепляться к стенкам сосудов [7].

Диагностика

Благодаря многочисленным исследованиям, проведенным в течение последних десятилетий, удалось подробно изучить морфологию, антигенную структуру, особенности цикла развития и патогенные свойства внутриклеточных возбудителей. Прорыв в исследованиях хламидийной и микоплазменной инфекций произошел после внедрения в практику методов серологической диагностики, полимеразной цепной реакции (ПЦР) и гибридизации ДНК (дот-гибридизации). К сожалению, на практике эти методы исследования нашли свое применение преимущественно для диагностики урогенитального хламидиоза, передаваемого половым путем. Значительно реже, и в первую очередь по причине своей высокой стоимости, они применялись при бронхолегочной патологии у взрослых и реже – у детей. Прежде всего, недоступностью для широкой практики современных методов диагностики инфекций может быть объяснена сложившаяся ситуация, при которой такие важные вопросы, как реальная распространенность и последствия респираторных внутриклеточных заболеваний у детей, остаются не до конца изученными.

Перечисленные проблемы легли в основу исследования, проводимого Центром клинической фармакологии и фармакотерапии на протяжении 10 последних лет по изучению эпидемиологической структуры респираторных инфекций. За это время существенно менялись взгляды на возбудителей инфекций и постоянно совершенствовались методы лабораторной диагностики.

Одной из задач, поставленных в настоящей работе, было определение реальной значимости возбудителей инфекций респираторного тракта, их чувствительности к противомикробным средствам, а также отбор клинических, лабораторных и функциональных методов для диагностики и контроля эффективности лечения инфекции респираторного тракта. Особое значение придавалось определению качества отечественных лабораторных тест-систем, которые появились и начали применяться на практике в последнее десятилетие.

Бактериологические исследования проводились в соответствии с установленными правилами [1-4,20]. Диагностика микоплазменной инфекции выполнялась с помощью реактивов ЗАО «Ниармедик-плюс» для *M. pneumoniae* («МикопневмоФлюоскрин»). Культуральный метод диагностики микоплазмоза обеспечивался наборами диагностических сред, выпускаемых отечественными предприятиями. Наиболее полно объединил в себе возможности комплексной диагностики набор питательных сред для диагностики *M. pneumoniae* и определения чувствительности к антибиотикам, выпускаемый ООО НПО «Иммунотэкс» (Россия). В состав набора входят дифференциально-диагностическая среда для выделения и идентификации микоплазм (*M. pneumoniae*). Производителем предлагается возможность определения чувствительности микоплазм к достаточно широкому кругу антибактериальных средств: макролиды (эритромицин, азитромицин и кларитромицин), тетрациклины (доксицилин) и фторхинолоны (офлоксацин, ципрофлоксацин и левофлоксацин).

Результаты исследования еще раз подтвердили необходимость проведения микробиологической диагностики, направленной на выявление возбудителя в местах

колонизации. Оптимальным является исследование мазков из доступных мест (зев, конъюнктив, нос ит.д.) и мокроты с обязательным проведением культурального исследования. При сопоставлении результатов, полученных методом РИФ по выявлению АГ *M. pneumoniae*, с данными культурального исследования, выполненного с помощью коммерческих наборов НПО «Иммунотэкс», выявлено 98% совпадения результатов. Вместе с тем в 20% случаев выделение микоплазм с помощью питательных сред удавалось подтвердить методом РИФ только при изучении не менее 3-х мазков из материала пациента, что оказалось гораздо более трудоемким и затратным, чем культуральное исследование.

Применение современного комплекса клинических и лабораторных методов исследования позволило с высокой степенью достоверности верифицировать этиологию респираторных заболеваний и определить их реальную частоту при обследовании более чем 13000 пациентов. При рецидивирующих формах хронических тонзиллофарингитов (n=668) бактериологический диагноз подтвержден у 425 (63,6%) обследованных. Стрептококковый процесс выявлен у 53% пациентов, а в 24,5% выделены *Mycoplasma pneumoniae*. В ассоциациях с другими микроорганизмами идентифицированы *Staphylococcus aureus* и представители *Enterobacteriaceae spp.* Учитывая наличие определенных проблем с резистентностью к антибактериальным средствам у микоплазм, стафилококков и энтеробактерий, микробиологическая диагностика рассматривается в качестве обязательного элемента обследования при соответствующем диагнозе.

При синуситах (n=253) выявлены различия в составе выделенных возбудителей у пациентов разных возрастных групп. Результаты свидетельствуют, что основными возбудителями синуситов остаются *Streptococcus pneumoniae* и *H. influenzae*. Низкий уровень резистентности этих микроорганизмов к аминопенициллинам позволяет рекомендовать в качестве стартовой терапии синуситов в любом возрасте использование амоксициллина. У лиц старшего возраста неэффективность при использовании препарата может быть связана с наличием ассоциации микроорганизмов, в том числе с *M. pneumoniae*.

При инфекционных заболеваниях нижних отделов респираторного тракта в амбулаторной практике (n=1531) структура выделяемых микроорганизмов зависела от установленного диагноза, возраста пациента, а также антибактериального анамнеза, предшествовавшего бактериологическому исследованию. *Streptococcus pneumoniae* и *M. pneumoniae* определялись в равных долях практически в 75% всех случаев внебольничной пневмонии (ВП) у взрослых пациентов. Гемофильные палочки в 2-3 раза чаще выделялись из мокроты больных с ХОБЛ и хроническим необструктивным бронхитом, но не с ВП. *M. pneumoniae* в 2-3 раза реже обнаруживалась в мокроте больных с хроническими формами патологии. С возрастом независимо от диагноза увеличивалась доля пневмококков, гемофильных палочек и различных представителей семейства *Enterobacteriaceae*, а роль *M. pneumoniae* значительно снижалась. Вместе с тем даже у пациентов старше 60 лет микоплазмы занимали существенную долю в общей структуре возбудителей (до 10%), что требует обязательного микробиологического мониторинга, особенно при ХОБЛ.

Основными возбудителями внебольничных инфекций нижних отделов респираторного тракта у па-

циентов, поступавших в специализированные отделения стационаров г. Ставрополя и Ставропольского края (n-2540), являлись пневмококки и представители *Enterobacteriaceae spp.* У детей чаще находили *M. pneumoniae* (до 40%). Важно, что у взрослых общая структура возбудителей мало отличалась в различных ЛПУ г. Ставрополя и Ставропольского края. При пневмониях и ХОБЛ более чем в 15% случаев выделялись респираторные микоплазмы. При осложнениях хронического необструктивного бронхита в каждом десятом случае выявлены гемофильные палочки. Стафилококки чаще обнаруживались в мокроте пациентов с ХОБЛ. С возрастом независимо от диагноза снижается доля *M. pneumoniae*, но увеличивается число штаммов гемофильных палочек, *Enterobacteriaceae spp.* и *Enterococcus faecalis*.

Оценка чувствительности микроорганизмов, выделенных от госпитализированных с внебольничными формами инфекций пациентов, показала низкий уровень их резистентности к противомикробным средствам и идентичность показателей, полученных при изучении возбудителей в амбулаторных условиях.

Таким образом, высокая доля *M. pneumoniae*, а у пациентов с предварительным использованием антибиотика – представителей семейства энтеробактерий с определенным профилем резистентности, делает необходимым обязательное проведение бактериологического исследования мокроты, в том числе с помощью наборов питательных сред для диагностики *M. pneumoniae* и определения чувствительности к антибиотикам, производства НПО «Иммуногэкс». Это тем более важно для коррекции проводимой терапии у пациентов, которые проходят диагностику из-за неэффективности предварительного применения этиотропных средств. Таких больных не менее трети от общего числа обследованных.

Другие методы диагностики

Наличие холодовых антител к эритроцитам в сыворотке крови у пациентов с атипичной пневмонией было подтверждено за 20 лет до установления *M. pneumoniae* в качестве этиопатогена [16]. Холодовые агглютинины – это IgM - антитела, направленные против I-антигена эритроцитов человека. Они появляются на 7 - 10 дни от начала симптомов, и их уровень быстро снижается после 2 - 3 недель заболевания. Они активны при низкой температуре тела; их определение проводят при 4°C. Холодовые агглютинины присутствуют в остром периоде заболевания приблизительно у 75% взрослых с микоплазменной пневмонией; титры антител 1:64 и выше высокоспецифичны. Выраженность вовлечения легких в патологический процесс отражается величиной титра антител. Так как тест недостаточно изучен у детей его точность в определении инфекции верхних дыхательных путей, вызванных *M. pneumoniae*, неизвестна; специфичность низкая, если титр антител <1:64, ряд респираторных патогенов провоцирует умеренное повышение титра холодовых агглютининов. Диагностическая значимость холодовых агглютининов при микоплазменных экстрапульмонарных заболеваниях низкая.

РСК – один из наиболее широко используемых серологических тестов для определения антител к *M. pneumoniae*. Показано, что титр антител =1:32 или четырехкратное повышение при РСК обнаруживаются у 90% из 674 пациентов с микоплазменной пневмонией [14]. Этот тест полезен для ретроспективного анализа, т.к. титры антител нарастают после нескольких недель

от начала заболевания. Нарастание титра антител, выявляемое при РСК, следует интерпретировать с осторожностью у пациентов с нереспираторным заболеванием.

Имеются также диагностические коммерческие системы ИФА для определения антител к *M. pneumoniae*. У них такие же ограничения, как и у РСК, и их специфичность не продемонстрирована.

При определении антигена *M. pneumoniae* используют различные методы: ИФА, ДНК-зонда, ПЦР и др. Метод ПЦР позволяет определять *M. pneumoniae* в большинстве заболеваний и синдромов, ассоциированных с *M. pneumoniae*. Чувствительность современных методов определения IgM к *M. pneumoniae* у детей с внебольничной пневмонией такая же высокая, как и у ПЦР [8,25].

Таким образом, наиболее быстрым, доступным и удобным в использовании в условиях бактериологических лабораторий остается метод выявления жизнеспособных форм *M. pneumoniae*, дающий возможность получать воспроизводимые результаты в течение до 24 часов с определением чувствительности выделенных штаммов к противомикробным средствам.

Лечение внутриклеточных инфекций

Исследования на добровольцах показали облегчение симптомов после терапии антибиотиками, обладающими *in vitro* активностью против *M. pneumoniae*. Эритромицин и тетрациклины продемонстрировали клиническую эффективность при инфекциях нижних дыхательных путей, вызванных *M. pneumoniae*. Исследования, включавшие детей и подростков, показали большую эффективность в случае раннего начала лечения (в первые 3-4 дня) заболевания и у пациентов с более тяжелой пневмонией [10].

Микробиологическая и клиническая эффективность новых макролидов и азалидов такая же, как у эритромицина. У детей рекомендуется: эритромицин (30-40 мг/кг/сутки 4 раза в день), кларитромицин (15 мг/кг/сутки 2 раза в день) или азитромицин (10 мг/кг/сутки 1 раз в день в первый день и 5 мг/кг/сутки 1 раз в день со 2 по 5-10 дни). Для подростков рекомендуются: эритромицин или тетрациклин (1-2 г/сутки разделенный на 4 приема), кларитромицин (1 г/сутки разделенный на 2 приема) или азитромицин (500 мг 1 раз в день в первый день и по 250 мг 1 раз в сутки в дальнейшем). Новые фторхинолоны (спарфлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин и гатифлоксацин) активны в отношении *M. pneumoniae in vitro*.

Антибиотикотерапия респираторного микоплазмоза имеет важные особенности, что заставляет увеличивать срок терапии. Во-первых, микроорганизм персистирует у большинства пациентов, несмотря на антибиотикотерапию; поэтому контагиозность сохраняется даже после лечения. Во-вторых, так как патоген персистирует, рецидивирующее течение заболевания предполагается у пациентов с повторными проявлениями симптомов. В регионах с широкой распространенностью макролидрезистентных пневмококков эти антибиотики должны осторожно использоваться для монотерапии внебольничной пневмонии.

Антибиотики следует назначать в зависимости от остроты и тяжести инфицирования в течение 14 дней. При наличии инфицированных родителей или сибсов, риск развития обострений заболевания у детей через 1–3 мес после окончания терапии значительно увеличивается. Последнее обстоятельство делает необходимым в случае выявления инфекции у ребенка обязательное обследование и лечение родителей. Лечение респиратор-

ных заболеваний без учета этиологии приводит лишь к кратковременному эффекту, увеличивает риск развития осложнений и способствует формированию рецидивирующего и хронического течения болезни.

Вопрос о продолжительности антибактериальной терапии респираторного микоплазмоза имеет принципиальное значение в связи с появившимися данными о терапевтической эффективности коротких курсов макролидов (5–10 мг/кг азитромицина в течение 3–5 дней) для лечения острых и осложненных форм инфекционных заболеваний. Такой подход не может быть оправданным в отношении терапии респираторного микоплазмоза. Наш опыт лечения свидетельствует о том, что в большинстве случаев приходится сталкиваться с обострением хронической инфекции или реинфицированием на фоне постоянного контакта больного с возбудителем. В этих ситуациях целесообразно применение более длительных, то есть 14-дневных курсов лечения с последующим проведением иммунокорректирующей терапии, в том числе продленным назначением 14-членных макролидов.

Проведенное катаральное наблюдение за большой группой больных показало, что у многих из них основной причиной формирования хронического течения заболевания явились неадекватный контроль и недостаточно эффективное лечение заболевания на его ранних этапах, в том числе отсутствие должной диагностики и лечения инфицированных родителей, сибсов и окружающих лиц в замкнутых коллективах.

Таким образом, проведение всесторонней диагностики при респираторных заболеваниях, включая бактериологическое исследование с выявлением всех возможных возбудителей, следует признать обязательным на всех этапах оказания медицинской помощи – в поликлиниках, стационарах. Такой подход позволяет накапливать объективную информацию об эпидемиологии респираторных инфекций, а значит повышать эффективность и безопасность проводимой терапии.

Литература

- Зубков, М.Н. Сбор, транспортировка биологического материала и трактовка результатов микробиологических исследований / М.Н. Зубков // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2004. - Т. 6, №2. - С. 143-154.
- Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков // МЗ СССР. М.; 1983.
- Об унификации микробиологических методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений // Приказ №535 МЗ СССР от 22 апреля 1985 г.
- Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Методические указания МУК 4.2.1890-04) // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2004. - Т. 6, №4. - С. 306-357.
- Покровский, В.И. Этиологическая диагностика и этиотропная терапия острых пневмоний / В.И.Покровский, С.В. Прозоровский, В.В. Малеев // М., 1995.
- Прозоровский, С.В. Медицинская микоплазмология / С.В. Прозоровский, И.В. Раковская, Ю.В. Вульфвич // М., 1995.
- Раковская, И.В. Микоплазмы и микоплазмозы человека. Руководство для врачей. / И.В.Раковская // М., 1999.
- Раковская, И.В. Лабораторная диагностика микоплазмозов человека / И.В. Раковская, Л.Г. Горина // *Клин. лаб. Диагностика.* - 1999. - №11. - С. 6-7.
- Чучалин, А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, С.В. Яковлев // *Инфекции и антимикробная химиотерапия.* - 2003. - Т. 5, №4. - С. 99-118.
- Current Pediatric Diagnosis & Treatment, 17th Edition / Eds by W.W.Hay, M.J.Levin, J.M.Sondheimer, R.R.Deterding // McGraw-Hill Education - Europe, 2005. - 429 p.
- Dorigo-Zetsma, J.W. Results of molecular detection of *Mycoplasma pneumoniae* among patients with acute respiratory infection and in their household contacts reveals children as human reservoirs / J.W. Dorigo-Zetsma, B. Wilbrink, H. van der Nat // *J Infect Dis* - 2001. - Vol.183. - P. 675.
- Feikin, D.R. An outbreak of acute respiratory disease caused by *Mycoplasma pneumoniae* and adenovirus at a federal service training academy: New implications from an old scenario / D.R. Feikin, J.F. Moroney, D.F. Talkington // *Clin Infect Dis* - 1999. - Vol. 29. - P. 1545.
- Foy, H.M. Infections caused by *Mycoplasma pneumoniae* and possible carrier state in different populations of patients / H.M. Foy // *Clin Infect Dis* - 1993. - Vol. 1. - S 37.
- Kenny, G.E. Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: Sensitivities and specificities of serology with lipid antigen and isolation of the organism on soy peptone medium for identification of infections / G.E. Kenny, G.G. Kaiser, M.K. Cooney, H.M. Foy // *J Clin Microbiol* - 1990. - Vol.28. - P. 2087.
- Marc, E. Reduced lung diffusion capacity after *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia / E. Marc, M. Chaussain, F. Moulin // *Pediatr Infect Dis J* - 2000. - Vol.19. - P. 706-10.
- Marmion, B.P. Eaton agent—science and scientific acceptance: A historical commentary / B.P. Marmion // *Clin Infect Dis* - 1990. - Vol. 12. - P. 338.
- Mezarina, K.B. Outbreak of community-acquired pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae* / K.B. Mezarina, A. Huffmire, J. Downing // *Colorado, 2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* - 2001. - Vol. 50. - P. 227-30.
- Nagayama, Y. Clinical observations on lower respiratory tract infections with special reference to serum IgE levels / Y. Nagayama, N. Sakurai // *Pediatr Pulmonol* - 1991. - Vol.11. - P. 44.
- Nagayama, Y. Isolation of *Mycoplasma pneumoniae* from children with lower-respiratory-tract infections / Y. Nagayama, N. Sakurai, K. Yamamoto // *J Infect Dis* - 1988. - Vol. 157. - P. 911.
- NCCLS Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Eleventh Informational Supplement, M100-S11 2001. - 21(1).
- Prabhu, M.B. Bronchiolitis obliterans and *Mycoplasma pneumoniae* / M.B. Prabhu, D. Barber, D.W. Cockcroft // *Respir Med* - 1991. - Vol. 85. - P. 535.
- Schlossberg, D. Differential diagnosis of infectious diseases / D.Schlossberg, J.A.Shulman // *William & Willkins*, 1996. - 304 p.
- Shulman, S.T. The unusual severity of mycoplasmal pneumonia in children with sickle-cell disease / S.T. Shulman, J. Bartlett, W.A. Clyde, E.M. Ayoub // *N Engl J Med* - 1972. - Vol.287. - P. 164.
- Tay, Y.K. *Mycoplasma pneumoniae* infection is associated with Stevens-Johnson syndrome, not erythema multiforme (von Hebra) / Y.K. Tay, J.C. Huff, W.L. Weston // *J Am Acad Dermatol* - 1996. - Vol. 35. - P. 757-60.
- Waris, M.E. Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* in children / M.E. Waris, P. Toikka, T. Saarinen // *J Clin Microbiol* - 1998. - Vol. 36. - P. 3155-61.

Журнал «Медицинский вестник Северного Кавказа» принимает к публикации статьи по всем медицинским специальностям.

В журнале публикуются передовые статьи, оригинальные исследования (в разделах «Клинические исследования», «Социальная медицина и организация здравоохранения», «Лабораторные и экспериментальные исследования», «Фармация и фармакология»), обзоры, лекции (в разделе «в помощь практическому врачу»), клинические наблюдения (заметки из практики), информационные материалы, рецензии, письма в редакцию. Представляется место для публикаций молодых ученых (страничка молодого ученого), дискуссий, публикаций по истории медицины, кратких сообщений, юбилеев. Все материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. Рецензирование статей анонимное.

Статья, набранная в текстовом редакторе World, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 (в таблицах междустрочный интервал 1), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные - 20 мм. Стиль статьи должен быть ясным, лаконичным.

Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) УДК; 2) название статьи (заглавными буквами); 3) инициалы и фамилию автора (ов); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) введение; 6) материал и методы; 7) результаты и обсуждение (возможное разделение на «Результаты» и «Обсуждение»); 8) заключение (выводы); 9) таблицы, рисунки; 10) подписи к рисункам; 11) список литературы; 12) резюме; 13) ключевые слова. Пункты 2-5 помещаются через пробел между ними. Другие типы статей, такие как описание клинических наблюдений, обзоры и лекции, рукописи по истории медицины, могут оформляться иначе.

Текст. Во введении обязательна формулировка цели исследования с полным ответом на вопрос: что необходимо изучить (оценить), у каких лиц (больных), каким методом. В разделе «Материал и методы» обязательно указывать методы статистической обработки. При изложении результатов исключить дублирование данных, приведенных в таблицах, ограничиваясь упоминанием наиболее важных. При обсуждении новые и важные аспекты своего исследования сопоставлять с данными других исследователей, не дублируя сведения из введения и данные раздела «Результаты». Обязательна расшифровка аббревиатур при первом упоминании слова в тексте. Не следует применять сокращения в названиях статьи. В написании числовых значений десятые доли отделяются от целого числа запятой, а не точкой. Абзац делается табуляцией, а не пробелами.

Таблицы, рисунки (иллюстрации). Каждая таблица печатается на отдельной странице, должна иметь название и порядковый номер (в верхней части таблицы). В сносках указывать статистические методы оценки вариабельности данных и достоверности различий. Место в тексте, где должна быть помещена таблица или рисунок, обозначается на поле слева квадратом с указанием в нем номера таблицы или рисунка. Количество таблиц и рисунков в статье обычно в сумме не должно быть более 3. Данные рисунков не должны повторять материалы таблиц. Иллюстрации (черно-белые) представляются в 2-х экземплярах (с обязательной подписью и указанием номера рисунка) в электронном виде приложением отдельными файлами в формате TIFF (расширение для PC - *.tif) или JPEG с минимальной компрессией (расширение *.jpg) в натуральную величину с расширением 300 ppi (точек на дюйм). Рисунки в виде внедренных в World'95/97 файлов не принимаются!

Список литературы печатается на отдельном листе (листах) через 1,5 интервала. Все цитируемые работы помещаются по алфавиту: вначале на русском, затем на иностранных языках. Количество литературных источников не должно превышать 20 для оригинальных статей и 50 - для обзоров. Допускается (за исключением особых случаев) цитирование литературы только последних 5-7 лет выпуска, не рекомендуется цитировать диссертации (только авторефераты). Библиография должна быть открытой (с полным цитированием работы, в том числе ее названия). Библиографическое описание источника должно проводиться в строгом соответствии с ГОСТ 7.1 - 2003. (Статьи журналов:

Иванов, А.О. Дисплазия соединительной ткани у детей / А.О. Иванов, С.Н. Шальнова // Вопросы современной педиатрии. - 2003. - NQ 5. - С. 61-67. Статьи из сборников: Иванов, Л.О. К вопросу о возрастном развитии сосудов / Л.О. Иванов // Сб. научн. тр. / Актуальные проблемы морфологии. - Красноярск, 2005. - С. 45-46. Гордеев, В.А. Кровеносное русло сердца / В.А. Гордеев. - Ярославль, 1997. - 150 с.)

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках.

Резюме на русском языке (для последующего перевода на английский) объемом не более 200 слов печатается на отдельной странице и включает название статьи, фамилии и инициалы авторов, цель исследования, материал и методы, результаты, заключение. На этой же странице помещаются ключевые слова (не более 8).

Объем оригинальной статьи, как правило, должен составлять 6-8 страниц, клинических наблюдений (заметок из практики) - 3-4 страницы, обзоров и лекций - 10-12 страниц (без таблиц, рисунков, списка литературы и резюме), кратких сообщений (публикация приоритетной научной информации) - 1-2 страницы.

В разделе «Страничка молодого ученого» помещаются материалы авторов в возрасте до 30 лет (без соавторов), не имеющих ученой степени (в случае высокого научного уровня представляемых работ).

В редакцию направляется 2 экземпляра статьи и ее вариант (подписанный) на магнитном носителе с названием файла по фамилии первого автора. Файлы на магнитном носителе предоставляются на дискете 3,5" (1,44 М) или CD-диске (CD-RW, DVD) только в формате RTF. Во избежание не раскрытия файла желательно на дискете сделать директорию «COP1» и записать статью вместе с резюме повторно. К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором выполнена работа (за исключением сотрудников СтГМА). На первой странице одного из распечатанных экземпляров должна быть виза «в печать» и подпись руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На этом же экземпляре статьи (в конце текста, перед списком литературы) должны быть подписи всех авторов, адрес, номер телефона, факса и адрес электронной почты одного из них, ответственного за контакты с редакцией. Без электронной версии рукописи и электронного адреса ответственного автора материалы не рассматриваются.

Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Медицинский вестник Северного Кавказа».

Статьи должны быть тщательно отредактированы и выверены автором. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать присланные статьи. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже представленных на рассмотрение в другие редакции. Авторы статей, оформленных не в соответствии с указанными правилами, а также не принятых к публикации извещаются. Рукописи не возвращаются. Авторам опубликованных работ высылается экземпляр журнала.

Публикации в журнале платные, составляют 100 рублей за каждую полную (неполную) страницу текста формата А4. Публикации материалов в страничке молодого ученого осуществляются бесплатно. На страницах журнала предполагается размещение рекламы о медицинских и оздоровительных организациях, сведения о лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники.

Статьи с электронным носителем направлять по адресу: 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310, Медицинская академия, редакция журнала «Медицинский вестник Северного Кавказа». Контактные телефоны: (8652) 35-25-14 (научная часть). Факс: (8652) 35-25-14. E-mail: medvestnik@stgma.ru. Ответственный секретарь редакции профессор Коробков Александр Анатольевич. Тел.: (8652) 35-32-29.

По вопросам размещения рекламы и приобретения журнала обращаться к ответственному редактору Засухиной Татьяне Андреевне. тел.: (8652) 35-32-29; 94-61-34.

Вложите в конверт со статьей почтовую открытку для извещения о принятии материала к публикации, на которой укажите Ваш адрес, фамилию, имя отчество. На обороте открытки укажите название статьи и фамилии авторов. Оплата производится после извещения о публикации. Ксерокопию квитанции об оплате отправьте в редакцию журнала. Наши реквизиты. Наименование получателя платежа: Отделение по г. Ставрополю УФК по Ставропольскому краю, ГОУ ВПО СтГМА Росздрава л/с 06061162310; ИНН 2633003556; КПП 263501001; р/с 40503810700001000131; БИК 040702001. Банк получателя: ГРКЦГУ Банка России по Ставропольскому краю, г. Ставрополь. Наименование платежа: (06130201010010000130) Оплата за издание научно-методической продукции п. 4 Разрешения № 84 от 15.04.2005 г.