

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. акад. И. П. ПАВЛОВА

УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ

Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Главный редактор
Н. А. ЯИЦКИЙ

Том XX · № 1 · 2013

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2013

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Главный редактор –
Н. А. Яицкий – акад. РАМН
Зам. главного редактора –
Э. Э. Звартау – д. м. н., проф.
Ответственный секретарь –
Л. А. Алексина – д. м. н., проф.
Б. В. Афанасьев – д. м. н., проф.
Е. Р. Баранцевич – д. м. н., проф.
Н. И. Вишняков – д. м. н., проф.
А. Я. Гриненко – д. м. н., проф.
В. В. Гриценко – д. м. н., проф.
Г. И. Заславский – д. м. н., проф.
Ю. Д. Игнатов – акад. РАМН
М. М. Илькович – д. м. н., проф.
А. И. Крылова – к. м. н., доцент
Н. Г. Незнанов – д. м. н., проф.
Н. Н. Петрищев – д. м. н., проф.
Ю. С. Полушин – д. м. н., проф.
М. Г. Рыбакова – д. м. н., проф.
С. А. Симбирцев – д. м. н., проф.
А. В. Смирнов – д. м. н., проф.
В. В. Тец – д. м. н., проф.
В. В. Томсон – д. м. н., проф.
А. А. Тотолян – чл.-корр. РАМН
В. Н. Трезубов – д. м. н., проф.
Е. В. Шляхто – акад. РАМН

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Э. К. Айламазян – акад. РАМН (Санкт-Петербург)
С. Х. Аль-Шукри – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Ю. С. Астахов – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
В. Л. Быков – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
А. А. Воробьев – акад. РАМН (Москва)
Г. И. Воробьев – акад. РАМН (Москва)
А. М. Дыгай – д. м. н., проф. (Томск)
Н. В. Корнилов – чл.-корр. РАМН (Санкт-Петербург)
М. Т. Луценко – д. м. н., проф. (Благовещенск)
Л. В. Поташов – чл.-корр. РАМН (Санкт-Петербург)
М. Р. Сапин – акад. РАМН (Москва)
В. М. Седов – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
С. Б. Середенин – акад. РАМН (Москва)
А. А. Скоромец – акад. РАМН (Санкт-Петербург)
М. М. Соловьев – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
А. С. Тиганов – акад. РАМН (Москва)
Г. Б. Федосеев – чл.-корр. РАМН (Санкт-Петербург)
И. С. Фрейдлин – чл.-корр. РАМН (Санкт-Петербург)
Н. А. Яицкий – акад. РАМН (Санкт-Петербург)
Э. С. Габриелян – акад. (Ереван)
В. Н. Гурин – акад. БАН (Минск)
Г. Г. Лежава – д. м. н., проф. (Тбилиси)
Jan M. van Ree (Нидерланды)
F. De Rosa (Италия)
George E. Woody (США)
James A. Hoxie (США)
Ian Frank (США)
A. Zander (Германия)

Решением Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Редактор Л. А. Алексина
Обложка и художественное оформление Е. В. Корнилова
Компьютерная верстка и подготовка оригинал-макета А. А. Черкова
Корректор В. А. Черникова

Журнал зарегистрирован
Государственным комитетом Российской Федерации по печати.
Свидетельство № 017631 от 22 мая 1998 г.
Подписано в печать 22.03.2013. Формат бумаги 60×90^{1/8}.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 1000 экз. № 553/13.
Издательство СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,
197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8.

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры и лекции

В. А. Волчков, О. Н. Титова, Н. А. Кузубова, А. Г. Козырев

ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ КИСЛОРОДОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ 5

О. А. Жук, А. Л. Александров, В. Е. Перлей, А. Ю. Гичкин

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТКАНЕВОЙ ДОППЛЕРЭХОКАРДИОГРАФИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЛЕГКИХ 9

С. Г. Заболотная

САМОПРОЕКТИРОВАНИЕ СТУДЕНТАМИ-МЕДИКАМИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО БУДУЩЕГО В ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ ПРОСТРАНСТВЕ ВУЗА 14

Организация здравоохранения

Д. Н. Суслов, Н. Н. Рожков, О. А. Карамышева-Пигнатти

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТАТИСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ В ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ 20

Оригинальные работы

В. Н. Очкаляс, А. А. Скоромец, С. А. Дамбинова

ОСОБЕННОСТИ АЛЬТЕРАЦИИ И ТЕМПА ВОССТАНОВЛЕНИЯ NMDA- И AMPA-РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮТАМАТА У БОЛЬНЫХ С ПОСТИНСУЛЬТНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ В УСЛОВИЯХ УЛУЧШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА 24

Д. В. Васендин, С. В. Мичурина, И. Ю. Ищенко

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В КОРКОВОМ ВЕЩЕСТВЕ ТИМУСА В КАТАБОЛИЧЕСКОЙ ФАЗЕ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ 27

В. Н. Минеев, Т. М. Лалаева, Т. С. Васильева, А. А. Кузьмина

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РЕЗИСТИНА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ С ОЖИРЕНИЕМ 31

О. Н. Титова, Н. А. Кузубова, Е. А. Суркова

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНО-ЛЕЙКОЦИТАРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ 36

Мохамед Бежи, Л. В. Щеглова, Д. А. Моисеева

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ДИНАМИКЕ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ПЕРВИЧНОЙ ТРАНСЛЮМИНАЛЬНОЙ БАЛЛОННОЙ КОРОНАРНОЙ АНГИОПЛАСТИКИ 40

И. Б. Зуева, К. И. Моносова, Е. Л. Санец, Н. В. Морошкина, Е. Р. Баранцевич

КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ 43

С. Х. Аль-Шукри, И. В. Кузьмин, Н. О. Шабудина

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЦИСТОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА 46

Е. И. Устинова, Н. А. Браженко, О. Н. Браженко, С. Л. Ляпин

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОБОСНОВАНИЮ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ПРИРОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ ГЛАЗ 49

И. Г. Пашкова, Л. А. Алексина

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ КОМПОНЕНТНЫМ СОСТАВОМ ТЕЛА И МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТЬЮ КОСТНОЙ ТКАНИ 54

Е. О. Богданова, М. И. Зарайский, О. В. Галкина, О. С. Бибилова, Н. Л. Шапорова, В. Л. Эммануэль РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ФОКИ ГЕНА VDR ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ОСТЕОПЕНИИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА	58
Е. В. Крылова, А. В. Крылов ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КОЖИ С ПОМОЩЬЮ АУТОФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДЕРМАТОСКОПИИ	62
С. О. Чикунов ПРОТЕЗИРОВАНИЕ МОСТОВИДНЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ С МИНИМАЛЬНЫМ КОНТАКТОМ НА КОРОНКАХ ОПОРНЫХ ЗУБОВ (АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ МЕТОД ВОЗМЕЩЕНИЯ ВКЛЮЧЕННОГО ДЕФЕКТА ЗУБНОГО РЯДА ОТ ПОТЕРИ ОДНОГО МОЛЯРА)	65
Е. С. Нишева, А. С. Акопян, А. В. Каган, Н. Н. Каплин, М. Майхуб НОВЫЙ ПРОСТОЙ МЕТОД ИЗУЧЕНИЯ ХЕМОТАКСИСА	71
Е. А. Скворцова, С. В. Зверева ЮВЕНИЛЬНОСТЬ В СТРУКТУРЕ ИНДИВИДНЫХ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЮНОШЕЙ И ДЕВУШЕК 14–17 ЛЕТ	74
И. А. Гоголь, Халмурат Упур, Д. А. Дубровин ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ТРЕХ МЕДИЦИНСКИХ ДОКТРИН – СОВРЕМЕННОЙ, КИТАЙСКОЙ И ГРЕЧЕСКОЙ – В ИССЛЕДОВАНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	78
М. В. Пчелинцев СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНАЛГЕТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА БУПРЕНОРФИНА И СОЧЕТАНИЙ БУПРЕНОРФИНА С НАЛОКСОНОМ ПРИ ВНУТРИМЫШЕЧНОМ ВВЕДЕНИИ У КРЫС ЛИНИИ WISTAR НА МОДЕЛЯХ ТЕРМИЧЕСКОЙ БОЛИ	84
М. Ю. Коршунов ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВАГИНАЛЬНОЙ ГИСТЕРЭКТОМИИ С ВЫСОКИМ ПОДВЕШИВАНИЕМ КУПОЛА ВЛАГАЛИЩА К КРЕСТЦОВО-МАТОЧНЫМ СВЯЗКАМ В ЛЕЧЕНИИ НЕПОЛНОГО ВЫПАДЕНИЯ МАТКИ	89
О. М. Юлдашева, Л. А. Алексина ДИНАМИКА МАССЫ ТЕЛА НОВОРОЖДЕННЫХ МАЛЬЧИКОВ КЫРГЫЗСТАНА ЗА ПЕРИОД 2003–2011 гг.	92

© Коллектив авторов, 2013 г.
УДК 616.24-036.12-08.835.3(470.23-2)

**В. А. Волчков, О. Н. Титова,
Н. А. Кузубова, А. Г. Козырев**

ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ КИСЛОРОДО- ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРО- НИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В САНКТ- ПЕТЕРБУРГЕ

Городская больница № 32, Санкт-Петербург; НИИ пульмонологии
Санкт-Петербургского государственного медицинского университе-
та имени академика И. П. Павлова

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин летальности. В соответствии с результатами проспективных эпидемиологических исследований этой патологии, к 2020 г. ХОБЛ займет третье место в мире среди всех причин смертности от заболеваний [15]. Чаще всего больные с тяжелым течением ХОБЛ погибают от развивающейся дыхательной недостаточности [20]. Гипоксемия, прогрессирующая по мере ухудшения вентиляционной функции легких, рассматривается в настоящее время не только как критерий поздних стадий заболевания, но и как ключевое звено патогенеза ХОБЛ [3].

Коррекция гипоксемии с помощью ингаляции кислорода является наиболее патофизиологически обоснованным методом лечения хронической дыхательной недостаточности. Длительная кислородотерапия (ДКТ) на сегодняшний день является единственным методом терапии, способным снизить летальность больных ХОБЛ [8]. Терапевтический эффект от проведения ДКТ не ограничивается только лишь улучшением тканевого метаболизма. За счет уменьшения альвеолярно-артериального градиента кислорода и давления в малом круге кровообращения ДКТ рассматривается как воздействие, влияющее на процессы ремоделирования/восстановления легочной ткани [9]. Показано, что назначение ДКТ больным ХОБЛ с выраженной перманентной гипоксемией сопровождается повышением переносимости физических нагрузок, уменьшением выраженности депрессии, улучшением качества жизни [5, 6, 19]. Учитывая прогрессирующий характер течения ХОБЛ, даже стабилизация, в частности, легочной гипертензии на фоне ДКТ у пациентов с этой патологией может рассматриваться как положительный результат лечения [1]. Проведение ДКТ существенно уменьшало частоту и длительность госпитализаций больных ХОБЛ [19]. Напротив, отказ от применения ДКТ ассоции-

ровался с увеличением риска госпитализаций из-за обострений заболевания, OR 22,64, $p = 0,007$ [11].

Общепризнанными показаниями к назначению ДКТ больным ХОБЛ в настоящее время считаются PaO_2 55 мм рт. ст (SpO_2 88) в покое, а также PaO_2 56 – 59 мм рт. ст (SpO_2 89) в сочетании с клиникой легочного сердца, отеками или полицитемией. В ряде случаев ДКТ назначается пациентам с SpO_2 88 на фоне физических нагрузок или в ночное время, хотя доказательная база эффективности такого подхода пока еще недостаточна [14].

Учитывая неуклонный рост распространенности ХОБЛ, в том числе ее поздних стадий, растет и число случаев, когда пациенту из-за развития гипоксемической дыхательной недостаточности требуется ДКТ. Службы по проведению ДКТ в домашних условиях к настоящему времени организованы уже во многих странах. Анализ их организационной структуры позволяет выделить базовые и региональные центры [4]. Базовые центры, создаваемые на территории крупных медицинских научно-исследовательских институтов или университетских медицинских центров, выполняют задачи по координации деятельности региональных центров, сбору и обработке статистических данных, научно-исследовательской и методической работе. Региональные центры, организуемые на базе пульмонологических стационаров, занимаются предоставлением аппаратуры для проведения ДКТ, контролем ее работы, техническим обслуживанием и обучением пациентов. Работа врачей региональных центров предусматривает тесное сотрудничество с врачами стационаров и поликлиник для решения вопроса о целесообразности назначения ДКТ пациентам с тяжелой хронической дыхательной недостаточностью.

За последние годы более миллиона больных ХОБЛ в США получали ДКТ. Расходы на ее проведение превысили 2 млрд долларов, ежегодно возрастая при этом еще на 12 – 13 % [9]. В Великобритании, по данным, опубликованным в 2010 г., ДКТ проводилась 85 000 пациентам, среди которых абсолютное большинство составляли больные ХОБЛ; на это было затрачено 110 млн фунтов стерлингов. Реальная же потребность в этом методе лечения оценивалась в два раза выше, учитывая, что ДКТ больным ХОБЛ IV стадии требуется в 40 % случаев [12].

Вопросы финансового обеспечения организации ДКТ для пациентов с ХОБЛ в разных странах решаются с учетом социально-экономических особенностей. Так, в США, где ДКТ у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ особенно распространена, финансирование является смешанным. В двух третях случаев пациенты получают поддержку федеральных страховых программ (Medicare/Medicaid), которые возмещают 80 % всех необходимых расходов. Оставшаяся часть оплачивается дополнительными страховыми программами или самими паци-

ентами [7]. В Канаде ДКТ полностью оплачивается всем пациентам старше 65 лет или находящимся на социальном обеспечении; прочие категории больных могут рассчитывать на 75 %-ю компенсацию. В Австралии проведение ДКТ финансируется государством, причем пациенты получают льготы на оплату электроэнергии, необходимой для работы кислородных концентраторов.

Учитывая большие затраты на ДКТ, актуальным является вопрос об экономической целесообразности ее организации. Анализ эффективности затрат на проведение ДКТ проводится по двум направлениям.

1. Стоимость применения ДКТ сравнивается с расходами на методики, используемые при других тяжелых, угрожающих жизни заболеваниях [17]. Так, стоимость ДКТ в США, в ценах 2006 г. (2400 долларов на пациента в год) была существенно ниже стоимости гемодиализа при хронической почечной недостаточности (51 252 доллара в год).

2. Стоимость ДКТ рассматривается с учетом комплекса всех мероприятий, используемых при лечении ХОБЛ.

Сведения, представленные в 2005 г. Всемирной организацией здравоохранения, указывают, что затраты на ДКТ для больных ХОБЛ старше 50 лет не являлись чрезмерными (табл. 1) и были сопоставимы с расходами на рутинную ингаляционную терапию [21]. Позднее были представлены аналогичные выводы об экономической целесообразности проведения ДКТ [16] (табл. 2). Следует отметить, что среднегодовая стоимость этого метода лечения заметно снижалась с увеличением общей продолжительности лечения пациентов.

В НИИ пульмонологии был выполнен фармакоэкономический анализ эффективности назначения ДКТ больным ХОБЛ в условиях Санкт-Петербурга.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предварительно ретроспективно проанализировано 85 историй болезни 43 пациентов, находившихся на лечении в клинике НИИ пульмонологии

«СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова». Средняя стоимость курса стационарного лечения обострения ХОБЛ составила 26 436,5 р.

Известно, что проведение ДКТ снижало частоту госпитализаций у больных ХОБЛ с гипоксемической хронической дыхательной недостаточностью в 2,2 раза [2]. Было предположено, что пропорционально снижаются и расходы на стационарное лечение обострений заболевания у таких пациентов. Согласно данным литературы [10], число обострений ХОБЛ, требующих стационарного лечения, оценивалось в среднем как два случая в год.

Кислородный концентратор, используемый для проведения ДКТ на дому, в настоящее время стоит около 60 000 р. и имеет срок эксплуатации не менее 5 лет. При определении стоимости оборудования необходимо учесть ежегодные затраты на расходные материалы в размере 20 % от стоимости прибора, начиная со 2-го года эксплуатации: 12 000 руб. в год для одного кислородного концентратора (с учетом диагностики аппарата, его технического обслуживания и расходных материалов: канюли назальные 12 шт., фильтр грубой очистки 1 шт., фильтр тонкой очистки 1 шт.).

Фармакоэкономический анализ включал в себя определение уровня отношения «стоимость – эффективность» (Cost – Effectiveness Ratio, CER) по формуле

$$CER = DC/Ef,$$

где DC, Direct Cost – прямые затраты на лечение за год; Ef – показатель эффективности терапии.

При назначении ДКТ больным ХОБЛ эффективность лечения (Ef) оценивалась, в первую очередь, по показателям увеличения продолжительности жизни и снижения летальности (повышения выживаемости).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая прямая стоимость лечения обострений заболевания для одного больного ХОБЛ при применении ДКТ за первый год (DC_1) была определена на уровне:

$$DC_1 = (C_{ТОС} \cdot 2)/2,2 + K_{O_2} = \\ = (26\ 436,5\ р. \cdot 2)/2,2 + 60\ 000\ р. = \\ = 84\ 033,2\ р.,$$

где C_{ТОС} – стоимость терапии обострения на стационарном этапе; K_{O₂} – стоимость концентратора кислорода с бесплатным обслуживанием в течение первого года (пациент, как уже указывалось, в среднем переносит два обострения в течение года, приводящих к госпитализации; при проведении ДКТ затраты на лечение обострений ХОБЛ снижаются в 2,2 раза).

Таблица 1

Фармакоэкономический анализ баланса "стоимость – эффективность" различных методик, применяемых при лечении ХОБЛ (ВОЗ, 2005) [21]

Методика лечения ХОБЛ	Средняя стоимость года жизни, скорректированного по нетрудоспособности, долл.
Лечение табачной зависимости	12,924
Противогриппозная вакцинация	2,309
Ингаляционный бронхолитик/сальбутамол + тиотропиум	72,903
Ингаляционный бронхолитик + кортикостероид	26,380
Лечение серьезных обострений	39,869
Кислородотерапия в дополнение к медикаментозному лечению у больных ХОБЛ IV ст.	35,267

Примечание: Disability-adjusted life year (DALY) – показатель, оценивающий суммарное "бремя болезни", представляет собой линейную сумму потенциальных лет жизни, утраченных из-за преждевременной смерти и нетрудоспособности.

В последующие годы стоимость терапии обострений (DC_2) для одного больного, учитывая затраты на техническое обслуживание концентраторов и расходные материалы (12 000 р. в год), была вычислена как

$$DC_2 = (26\,436,5 \text{ р.} \cdot 2) / 2,2 + 12\,000 \text{ р.} = 36\,033,2 \text{ р./год.}$$

Стоимость терапии обострений заболевания для одного больного ХОБЛ тяжелого течения, не получающего ДКТ, составляла

$$DC_x = 26\,436,5 \cdot 2 = 52\,873 \text{ р.}$$

Оценка баланса «стоимость – эффективность» по показателям выживаемости пациентов. Как было показано [2], в группе пациентов с ХОБЛ, получавших ДКТ, уровень 6-летней выживаемости составил 72,5%, в контрольной группе пациентов, не получавших ДКТ, – только 35,5%.

Среднегодовая стоимость лечения обострений ХОБЛ для одного пациента, получавшего ДКТ в течение 6 лет (DC), может составить

$$DC = (DC_1 + DC_2 \cdot 5 \text{ лет}) / 6 \text{ лет} = (84\,033,2 \text{ р.} + 36\,033,2 \text{ р./г.} \cdot 5) / 6 = 44\,033,2 \text{ р./год.}$$

Для пациента, получавшего ДКТ с показателем Ef 72,5%, отношение «стоимость – эффективность» составит:

$$CER = 44\,033,2 / 72,5 = 607,4 \text{ р./ \% 6-летней выживаемости.}$$

В то же время для пациента, не получавшего ДКТ, с показателем $DC = 52\,873 \text{ р.}$ и Ef 35,5% отношение «стоимость – эффективность» составит

$$CER_x = 52\,873 \text{ р.} / 35,5 = 1\,489,4 \text{ р./ \% 6-летней выживаемости.}$$

Оценка баланса «стоимость – эффективность» по показателям продолжительности жизни пациентов. Продолжительность жизни пациентов с тяжелыми формами ХОБЛ, не получавших респираторной терапии, составляла от 1,5 до 2 лет, в среднем – 1,75 года. Продолжительность жизни пациентов с ХОБЛ, получавших ДКТ, составляет, по разным данным, от 6–7 до 10–15 лет [3].

Если в качестве показателя Ef взять среднее значение в 8 лет, среднегодовая стоимость (DC) терапии обострений у пациента с ХОБЛ, получающего ДКТ, составит за этот срок

$$DC = (DC_1 + DC_2 \cdot 7 \text{ лет}) / 8 \text{ лет} = (84\,033,2 \text{ р.} + 36\,033,2 \text{ р./год} \cdot 7) / 8 = 42\,033,2 \text{ р./год.}$$

При оценке у больных, получающих ДКТ, отношение стоимости терапии за год (DC) к эффективности терапии (Ef), выраженной в средней продолжительности жизни (8 лет)

$$CER = 42\,033,2 \text{ р./} 8 = 5\,254,2 \text{ р./год продления жизни.}$$

У пациентов, не получающих ДКТ, отношение «стоимость DC – эффективность Ef 1,75 года» составит:

$$CER_x = 52\,873 \text{ р./} 1,75 = 30\,213,1 \text{ р./год продления жизни.}$$

Проведенный анализ подтвердил экономическую целесообразность назначения ДКТ больным ХОБЛ с хронической гипоксемической дыхательной недостаточностью. Баланс «стоимость – эффективность», выраженный процентом 6-летней выживаемости пациентов, существенно смещался в сторону эффективности при проведении ДКТ (607,4 р./ % 6-летней выживаемости), чем без использования этой методики (1 489,4 р./ % 6-летней выживаемости). Баланс «затраты – результат» по показателю продления жизни больных ХОБЛ сдвигается в сторону продолжительности жизни пациентов при проведении ДКТ (5 254,2 р./год), чем без ДКТ (30 213,1 р./год). Это означает, что вложение средств в обеспечение больных ХОБЛ хронической гипоксемической дыхательной недостаточностью аппаратурой для длительной кислородной терапии снижает стоимость дальнейшего лечения и в 5,8 раза повышает эффективность затрат на каждый год продления жизни пациентов, по сравнению с лечением ХОБЛ без ДКТ.

В 2011 г. в Санкт-Петербурге был зарегистрирован 19 761 больной ХОБЛ. Примерно в 10% случаев заболевание характеризовалось крайне тяжелым течением. К сожалению, до сегодняшнего дня подавляющее большинство таких пациентов не имеют альтернатив кислородотерапии в виде бытовых систем газообеспечения. В связи с этим для концентрации лечебно-диагностических возможностей по оказанию помощи больным заболеваниями пульмонологического профиля, осложненными хронической гипоксемической дыхательной недостаточностью, в Санкт-Петербурге планируется

Таблица 2

Фармакоэкономический анализ баланса "стоимость – эффективность" различных методик, применяемых при лечении ХОБЛ [16]

Методика лечения ХОБЛ	Средняя стоимость года жизни, скорректированного по качеству, долл.
Редукция легочного объема vs медикаментозная терапия, 5 лет	161,356
Редукция легочного объема vs медикаментозная терапия, 3 года	218,983
Трансплантация легких vs стандартная терапия	253,713
Лечение α 1-антитрипсином vs стандартная терапия	815,943
Тиоропиум при ХОБЛ III-IV ст.	27,703
Ингаляционные кортикостероиды при ХОБЛ II-III ст.	21,157
Реабилитационные поведенческие программы	48,405
ДКТ, 5 лет	23,807
ДКТ, 3 года	16,124

Примечание: Quality-adjusted life year (DALY) – показатель, оценивающий линейную сумму потенциальных лет жизни, добавленных благодаря какому-либо вмешательству. Год жизни, прожитый в состоянии идеального здоровья, принимается за единицу, смерть – за 0; год жизни, прожитый не в состоянии идеального здоровья, умножается на коэффициент между 0 и 1, например, 0,4, что определяется по специальным шкалам.

создание городского Центра респираторной медицины как структурного подразделения СПбГБУЗ «Городская больница № 32».

Городская больница № 32 (Санкт-Петербург) является самым крупным из пульмонологических стационаров, подчиненных Комитету по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, и занимает на протяжении последних лет первое место в городе по числу пролеченных больных пульмонологического профиля. Высокое качество оказания специализированной пульмонологической помощи отражают низкие показатели среднего койко-дня и летальности. Больница имеет в своем распоряжении аппаратуру для исследования газового состава крови, функции внешнего дыхания, рентгенографии легких, пульсоксиметрии, параметров центральной гемодинамики, клинических и биохимических анализов крови. Она располагает помещениями для организации консультативной и стационарной помощи больным с хронической гипоксемической дыхательной недостаточностью, помещениями для дооснащения и хранения современного медицинского оборудования. Накопленный опыт и постоянное сотрудничество с ведущими специалистами и учреждениями Санкт-Петербурга в области респираторной медицины позволяют расширить возможности создаваемого Центра, сформировать и развивать научное направление его деятельности, реализовать на базе Центра образовательные программы. Больница расположена вблизи с основными транспортными узлами и развязками, что позволит упростить координацию работы с лечебно-профилактическими учреждениями Санкт-Петербурга.

Основной спектр задач, решаемых Центром, будет связан с отбором и составлением регистра больных с бронхолегочными заболеваниями, нуждающихся в ДКТ на дому, определением потребности в медицинском оборудовании, обеспечением пациентов кислородной аппаратурой, контролем за соблюдением правил ее эксплуатации, координацией проведения ДКТ в районах города, статистической обработкой полученных результатов, участием в научно-методической работе. Организация, функционирование и научно-методическое развитие Центра будет осуществляться при содействии НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Эффективная деятельность Центра респираторной медицины позволит не только увеличить продолжительность жизни больных ХОБЛ с тяжелой ХДН, при этом значительно повысив ее качество, снизить нагрузку стационарных мест в лечебных учреждениях, но и сократить финансовые затраты, необходимые для лечения и обслуживания пациентов этого профиля.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Авгеев, С. Н.* Влияние длительной кислородотерапии на легочную динамику у больных хронической обструктивной болезнью легких / С. Н. Авдеев // Рус. мед. журн. — 1998. — № 20.
2. *Баскакова, А. Е.* Длительная кислородотерапия на дому при тяжелой дыхательной недостаточности: автореф. дис ... д-ра мед. наук / А. Е. Баскакова. — М., 2006. — 58 с.
3. *Кузубова, Н. А.* Длительная кислородная терапия хронической дыхательной недостаточности в домашних условиях: пособие для врачей / Н. А. Кузубова, И. А. Зарембо, А. Е. Баскакова. — СПб., 2007. — 36 с.
4. *Чучалин, А. Г.* Длительная кислородотерапия в домашних условиях: метод, реком. для врачей / А. Г. Чучалин [и др.]. — М., 1996. — 14 с.
5. *Albert, P.* Drugs (including oxygen) in severe COPD / P. Albert, P. M. Calverley // Eur. Respir. J. — 2008. — № 31(5). — P. 1114 — 1124.
6. *Budweiser, S.* Treatment of respiratory failure in COPD / S. Budweiser, R. A. Jorres, M. Pfeifer // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. — 2008. — № 3(4). — P. 605 — 618.
7. *Christopher, K. L.* Long-term oxygen therapy / K. L. Christopher // Chest. — 2011. № 139(2). — P. 430 — 434.
8. *Cranston, J. M.* Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease / J. M. Cranston [et al] // Cochrane Database Syst Rev. — 2005. — № (4).
9. *Croxtan, T. L.* Long-term oxygen treatment in chronic obstructive pulmonary disease: recommendations for future research: an NHLBI workshop report / T. L. Croxtan, W. C. Bailey // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2006. — № 174(4). — P. 373 — 378.
10. *Garcia-Aymerich, J.* EFRAM Investigators. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation / J. Garcia-Aymerich [et al] // EFRAM study Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — № 164(6). — P. 1002 — 1007.
11. *Garcia-Aymerich, J.* Estudio de los factores de riesgo de readmisión a hospital por una exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: un estudio prospectivo / J. Garcia-Aymerich [et al] // Thorax. — 2003. — № 58(2). — P. 100 — 115.
12. Home Oxygen Service — Assessment and Review Good practice guide April 2011 // URL (http://www.pcc.nhs.uk/uploads/HOS/2011/08_home_oxygen_service_assessment_and_review_v4.pdf).
13. *Kent, B. D.* Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression / B. D. Kent [et al] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. — 2011. — № 6. — P. 199 — 208.
14. *Kim, V.* Oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease / V. Kim [et al] // Proc. Am. Thorac. Soc. — 2008. — № 5(4). — P. 513 — 518.
15. *Murray, C. J.* Alternative projections of mortality and disability by cause 1990 — 2020: Global Burden of Disease Study / C. J. Murray, A. D. Lopez // Lancet. — 1997. — № 349. — P. 1498 — 1504.
16. *Oba, Y.* Cost-effectiveness of long-term oxygen therapy for chronic obstructive disease / Y. Oba // Am. J. Manag. Care. — 2009. — № 15(2). — P. 97 — 104.
17. *Petty, T. L.* Long Term Oxygen Therapy (LTOT) History, Scientific Foundations, and Emerging Technologies / T. L. Petty // 6th Oxygen Consensus Conference Recommendations. — 2006 // URL: http://www.nlhep.org/Documents/Lt_oxygen.pdf.
18. *Ringbaek, T. J.* Does long-term oxygen therapy reduce hospitalisation in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease? / T. J. Ringbaek // Eur. Respir. J. — 2002. — № 20(1). — P. 38 — 42.
19. *Stoller, J. K.* Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial / J. K. Stoller [et al] // Chest. — 2010. — № 138(1). — P. 179 — 187.

20. Zielinski, J. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure / J. Zielinski [et al] // Monaldi Arch. Chest. Dis. — 1997. — № 52 (1). — P. 43 — 47.

21. http://www.who.int/healthinfo/28_CostsCE_Ageing_Chisholm.pdf.

© Коллектив авторов, 2012 г.
УДК 616.24-036.12:616.127]-07:615.837.3

**О. А. Жук, А. Л. Александров,
В. Е. Перлей, А. Ю. Гичкин**

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТКАНЕВОЙ ДОППЛЕР-ЭХОКАРДИОГРАФИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЛЕГКИХ

НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

С изменением экологической обстановки в различных регионах планеты и по мере распространения курения среди населения все большую актуальность приобретают заболевания органов дыхания, прежде всего, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). В настоящее время эта патология находится на пятом месте среди всех причин смерти (2,2 — 6,8 %) [15, 22].

Хроническая обструктивная болезнь легких остается одной из важнейших проблем здравоохранения. Она стоит на 4-м месте по уровню заболеваемости и смертности в США, и предполагается, что она выйдет на 5-е место в 2020 г. по ущербу, наносимому болезнями в глобальном масштабе [15, 33]. По результатам недавно выполненных исследований, распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет составляет 10,1 % [14]. По данным ВОЗ, у 50 — 75 % больных хроническими заболеваниями легких (ХЗЛ) развивается легочное сердце, приводящее к необратимым изменениям со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, вследствие которых наступает ранняя инвалидизация пациентов. Хронические заболевания легких в 80 — 90 % служат формированием хронического легочного сердца и сопровождаются развитием легочной гипертензии у 30 — 50 % больных [32]. Декомпенсированное хроническое легочное сердце в 30 — 37 % случаев ведет к летальному исходу от недостаточности кровообращения, что составляет 12,6 % в структуре причин летальности от сердечно-сосудистых заболеваний. В последние годы по

частоте летальных исходов легочное сердце занимает 3-е место после острого инфаркта миокарда и гипертонической болезни [18, 20, 33]. Это обуславливает высокую социально-экономическую и медицинскую значимость заболевания. Несмотря на внедрение в клиническую практику современных высокотехнологичных диагностических методов исследования, многие вопросы ранней диагностики хронической легочно-сердечной недостаточности далеки от полного разрешения.

В связи с прогнозируемым увеличением распространенности ХОБЛ актуальным является вопрос ранней диагностики ремоделирования правых отделов сердца с использованием современных неинвазивных методов исследований.

В настоящее время стремительное развитие ультразвуковых технологий привело к появлению принципиально новых подходов к оценке функционального состояния миокарда, которые позволяют выявлять минимальные нарушения физиологии сердца и, как следствие, способствуют диагностике на ранних этапах заболевания.

Особый интерес у специалистов вызывает оценка функции правого желудочка. Исследования в этом направлении продолжаются. Появление новых методик исследования и новых технологий в ультразвуковой диагностике позволяет существенно расширить спектр информации по данному вопросу. Тканевая доплерография (ТДИ) является относительно новой методикой, позволяющей оценить как систолическую, так и диастолическую функцию желудочков [7].

Режим тканевого доплера представляет собой метод, которому присущи все особенности регистрации изображений и анализа результатов, используемые при доплеровском картировании кровотока. По мнению М. Н. Алехина (2002, 2005), использование тканевого доплера в оценке движения фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов позволяет более точно оценить движение миокарда для оценки систолической и диастолической функции желудочков, в том числе выявить ранние признаки ремоделирования сердца у больных ХОБЛ.

Цель исследования: поиск наиболее важных нормативных параметров комплексной оценки систолической и диастолической функций левого и правого желудочков с использованием основных режимов и новых методик ультразвукового исследования в оценке ранних признаков дисфункции правых отделов с помощью метода тканевой доплерографии.

Метод ТДИ является наиболее информативным для выполнения поставленной цели и может быть использован у пациентов с широким спектром патологии, в том числе у пациентов ХОБЛ с различной степенью тяжести заболевания [16, 22, 23, 26].

В связи с важным прогностическим значением дисфункции правых отделов необходимы четкие критерии, позволяющие как можно раньше диагностировать признаки ремоделирования правого желудочка и проводить динамические наблюдения за этим процессом, что в настоящее время возможно только при включении эхокардиографии (ЭХОКГ) и тканевого доплера в перечень обязательных методов диагностики у лиц ХОБЛ. Количество неинвазивных методов оценки диастолической функции ПЖ ограничено, и ряд из них имеют существенные недостатки. Метод тканевой миокардиальной доплерэхокардиографии может стать хорошей альтернативой традиционной доплерэхокардиографии в оценке систолической и диастолической функций ПЖ [4, 5].

Ю. Н. Беленков и соавт. (2003, 2007) изучали возможности применения метода ТДИ для оценки динамики скоростных параметров движения правого фиброзного кольца при выявлении диастолической дисфункции ПЖ у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I – IV функционального класса. В сравнении с традиционной методикой ЭХОКГ правых и левых отделов сердца обследованы 60 больных с ХСН I – IV ФК NYHA и 20 здоровых добровольцев. Исследование диастолической функции методом ТДИ выполняли в импульсно-волновом режиме тканевой доплеровской визуализации. В результате проведенного исследования выявлена сильная корреляция показателей ТДИ диастолической функции ЛЖ и аналогичных показателей диастолической функции ПЖ в группе здоровых добровольцев. В то же время достоверные значения коэффициентов корреляции отсутствовали в группе пациентов с ХСН. У ряда пациентов с ХСН наблюдалось изолированное нарушение диастолической функции ПЖ без сопутствующего нарушения диастолической функции ЛЖ или на фоне псевдонормализации показателей диастолической функции ЛЖ. По результатам исследования был сделан вывод о том, что для индивидуальной оценки прогноза ХСН более информативной является методика ТДИ по сравнению со стандартными методами доплеровской оценки диастолической функции ПЖ. Полученные показатели с помощью метода ТДИ не зависят от гемодинамических условий и объемных перегрузок сердца, а сам метод способен характеризовать истинное состояние активного расслабления миокарда и может быть использован для прогноза течения заболевания у больных с ХСН [4, 5].

Однако по-прежнему отсутствуют критерии достоверной оценки ранних признаков диастолической дисфункции правых отделов сердца у больных ХОБЛ, определяемых с использованием методики ТДИ.

М. К. Рыбакова и соавт. (2002, 2005), изучали комплексную оценку систолической и диастолической функции левого и правого желудочков сердца в норме с использованием методов стандартной эхокардиографии и тканевой доплерографии. Авторы подтвердили успешность применения наиболее важных ТДИ-показателей, таких как скорость движения миокарда ЛЖ и ПЖ в систолу (пик S_m), скорость движения миокарда в раннюю диастолу (пик E_m), скорость движения миокарда в позднюю диастолу (пик A_m), отношение скоростей в раннюю систолу и позднюю диастолу (E_m/A_m), время изоволюметрического сокращения ЛЖ и ПЖ ($IVCT_m$), время изоволюметрического расслабления ЛЖ и ПЖ ($IVRT_m$), систолодиастолический индекс (IMP), максимальная скорость систолической волны на уровне трикуспидального фиброзного кольца (пик S_{mmax}), скорость нарастания давления в полости ПЖ в начале систолы по потоку TP (dP/dt). Однако до настоящего времени детально не изучена динамика этих показателей при использовании режима импульсной тканевой доплерографии у больных ХОБЛ в диагностике заболевания и возможного предотвращения раннего ремоделирования сердца [9, 10].

А. Г. Чучалин и соавт. (2008, 2010) методами стандартной и тканевой доплерэхокардиографии выявили функционально-структурные изменения сердца у пациентов с изолированным течением ХОБЛ в сочетании с ишемической болезнью сердца. Обследованы 144 пациента, которые были разделены на 3 группы: 1-я – 59 больных ХОБЛ (I – III стадии), 2-я – 56 пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС, 3-я (контрольная) – 29 курящих пациентов без клинических и функциональных проявлений сердечно-легочной патологии. Сравнивались планиметрические, гемодинамические, параметры тканевой доплерографии. Авторы получили уменьшение соотношения показателей ранней и поздней диастолической волн при использовании тканевого доплера в оценке движения латерального кольца трикуспидального клапана (пики E_m ПЖ, A_m ПЖ, отношение E_m/A_m ПЖ) у пациентов 1-й группы и более выраженное у пациентов 2-й группы, что подтверждало усиление степени ДДЛЖ у пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС. Сделан вывод о том, что метод тканевой доплерографии позволяет обнаружить диастолическую дисфункцию обоих желудочков на более ранней стадии заболевания, в то время как посредством стандартной импульсно-волновой доплерографии эти изменения не выявляются. Ими также подчеркнута

высокая чувствительность метода ТДИ и выраженная специфичность отдельных параметров (пики E_m ПЖ, A_m ПЖ, отношение E_m/A_m ПЖ) в диагностике ремоделирования сердца у пациентов с изолированным ХОБЛ и в сочетании ХОБЛ с ИБС.

М. И. Хрусталева и соавт. (2008) проводили сравнительный анализ методов спектральной и тканевой доплерографии в оценке диастолической функции левых и правых отделов сердца у больных бронхиальной астмой (БА) в зависимости от степени тяжести заболевания. У больных БА, начиная с ее легких форм, в период обострения заболевания были определены нарушения диастолической функции как левых, так и правых отделов сердца, которые выявлялись только при доплерэхокардиографическом исследовании с использованием эффекта тканевого доплера. В результате изучения трансмитрального и транстрикуспидального кровотока методами спектральной и тканевой доплерографии показана наибольшая чувствительность ТДИ, позволяющего выявлять диастолическую дисфункцию правых и левых отделов сердца уже при легкой степени тяжести бронхиальной астмы.

Особого внимания заслуживает анализ движения фиброзных колец, регистрация и оценка других, наиболее информативных параметров ТДИ: индекс миокардиальной сократимости — IMR , экскурсия правого фиброзного кольца и скорость нарастания давления в полости правого желудочка — dP/dT , время изоволюметрического расслабления — $IVRTm$, время изоволюметрического сокращения — $IVRCm$, время замедления волны E_m — $DT E_m$, которые до сих пор детально не изучены. Поэтому целесообразно проведение дальнейших исследований в этом направлении с поиском критериев ранней диагностики признаков ремоделирования правых отделов сердца у больных с изолированным течением ХОБЛ и сопутствующей патологией.

В. А. Пьянков и соавт. (2008) исследовали распространенность систолической дисфункции правого желудочка в группе больных ХОБЛ, осложненной хроническим легочным сердцем. В исследование были включены 64 больных ХОБЛ с верифицированным хроническим легочным сердцем. Всем пациентам проводилась двухмерная эхокардиография в В-режиме с использованием режимов импульсно-волнового, непрерывно-волнового доплера и методик тканевой доплерографии в импульсно-волновом режиме. Методом ТДИ оценивались скоростные показатели движения фиброзного кольца трикуспидального клапана. По результатам исследования был сделан вывод о распространенности систолической дисфункции в группе больных хроническим легочным сердцем, составившей 18,7 %. Полученные данные свидетельствовали о необходимости применения, поми-

мо стандартизированных эхокардиографических методик для оценки систолической функции ПЖ у больных ХОБЛ, осложненной хроническим легочным сердцем, методики ТДИ.

N. Ozer et al. (2001) изучали диастолическую функцию ПЖ у больных ХОБЛ тяжелого течения с помощью метода ТДИ. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от наличия легочной гипертензии. Авторы показали наличие диастолической дисфункции ПЖ в группе больных ХОБЛ в сочетании с ЛГ, в то время как в группе больных ХОБЛ с нормальным давлением в легочной артерии диастолическая функция ПЖ оставалась нормальной и не отличалась от таковой в контрольной группе. Представляет определенный интерес изучение пригодности метода ТДИ у пациентов с различной степенью тяжести ХОБЛ, а не только у больных ХОБЛ тяжелого течения, как это сделали авторы.

S. Turhan et al. (2007) исследовали диагностическую ценность систолических индексов движения трикуспидального кольца с помощью тканевой доплерографии у пациентов с ХОБЛ. Они пришли к выводу о том, что метод ТДИ делает возможным оценку скоростных показателей движения трикуспидального кольца и времени изоволюметрического сокращения правого желудочка, которые являются значимыми маркерами в ранней диагностике ремоделирования правых камер сердца у больных ХОБЛ. Однако авторы в своей работе использовали единичные параметры ТДИ в оценке признаков ремоделирования правых камер сердца у больных ХОБЛ. Поэтому требуется дальнейший поиск специфических маркеров с использованием ТДИ у больных ХОБЛ различной степени тяжести и сопутствующей патологией.

P. Nihoyannopoulos et al. (2010) оценивали систолическую и диастолическую функции ПЖ и ЛЖ у пациентов с ХОБЛ при наличии легочной гипертензии с использованием ТДИ. Обследованы 47 пациентов, применялись стандартные методики ЭХОКГ и различные режимы ТДИ, определялись пиковые скорости раннего и позднего диастолического наполнения (пик E , пик A , отношение E/A), время изоволюметрического расслабления ПЖ ($IVRT$), тканевые параметры дисфункции ПЖ (пик E_m , пик A_m , $IVRTm$, скорости движения фиброзного кольца ТК). По результатам исследования сделан вывод о том, что у пациентов с ЛГ изменялась корреляция между величиной давления в ЛА и пиковыми скоростями.

Таким образом, изменения параметров пиковых скоростей (E_m , A_m , скорость движения фиброзного кольца ТК), а также изменение параметра $IVRTm$ являются специфичными маркерами для оценки систолической и диастолической функции ПЖ у больных с ХОБЛ при наличии ЛГ и требуют дальнейшего изучения.

I. Zimbarra et al. (2010) изучали значимость индекса миокардиальной сократимости (ИМР) для оценки систолической функции ПЖ у пациентов с легочной гипертензией. Индекс был впервые описан С. Теi в 1995 г. для оценки параметров работы ПЖ и отражал важные периоды его деятельности (период систолического сокращения, период изгнания, период диастолического расслабления) [29]. Были обследованы 196 пациентов с ЛГ (систолическое давление в легочной артерии составило 81 ± 40 мм рт. ст.) и 37 пациентов группы контроля. ИМР измерялся с помощью стандартной ЭХОКГ и с применением ТДИ. У 50 пациентов была найдена корреляция между параметрами ТДИ и фракцией выброса ПЖ. При прогрессировании миокардиальной дисфункции индекс ИМР увеличивался вследствие изменения всех трех, составляющих его, временных компонентов [27]. Полученные данные позволили авторам сделать вывод о том, что методика ТДИ наиболее информативна в оценке дисфункции правых отделов сердца. Кроме того, авторы подчеркнули, что тканевая доплерография имеет преимущества перед стандартными режимами ЭХОКГ в оценке признаков ремоделирования правых камер сердца, так как ее применение не зависит от сложной геометрии ПЖ, отражает важные периоды его деятельности, при этом исследование проводится в реальном масштабе времени, согласно фазам сердечного цикла, и методика выполнима у пациентов с плохой визуализацией, что, несомненно, важно в клиническом использовании.

X. D. You et al. (2007) изучали чувствительность метода ТДИ и специфичность воспроизводимых индексов ТДИ для определения систолической функции ПЖ у пациентов с легочной гипертензией. Обследованы 30 пациентов с ЛГ и 30 пациентов группы контроля. Были использованы стандартные методы ЭХОКГ, с помощью импульсного режима ТДИ проводили оценку показателей в трех сегментах (боковая стенка ПЖ, межжелудочковая перегородка, боковая стенка ЛЖ). Все измерения выполнялись в верхушечной 4-камерной позиции. Оценивались ранние систолические пики, ранние и поздние диастолические пики, индексы миокардиальной сократимости. У пациентов с ЛГ определяемые индексы были наиболее чувствительными. Авторы сделали вывод о том, что методика ТДИ в оценке дисфункции правых камер сердца у пациентов с ЛГ является весьма чувствительной, ее использование в выявлении дисфункции правых камер сердца у пациентов с ЛГ представляет несомненный интерес, требует дальнейшего изучения с последующим комплексным применением в клинической практике.

J. Nur et al. (2007) с помощью ТДИ оценивали систолическую функцию правого желудочка с опре-

делением региональных скоростей и временных интервалов у пациентов с ХОБЛ. Ими доказана полноценность определения систолических скоростных показателей для выявления нарушений локальной сократимости ПЖ в покое и при стенозе правой коронарной артерии. Ими сделан вывод о том, что ранние диастолические скорости, измеренные с помощью методики ТДИ, представляют собой надежные индексы для оценки гемодинамических нарушений и способствуют раннему выявлению нарушений региональной сократимости ПЖ.

В последние годы стали появляться работы, в которых показано, что у пациентов с ХОБЛ нарушается не только диастолическая функция ПЖ и ЛЖ, но также нарушается и локальная сократимость отдельных сегментов ПЖ. Проводились исследования по выявлению ранних нарушений локальной сократимости миокарда с помощью методики ТДИ у пациентов с ХОБЛ при наличии ЛГ и без нее [19, 21, 28].

A. Vitarelli et al. (2006) оценивали нарушения региональной сократимости ПЖ с помощью ТДИ у больных ХОБЛ с наличием или отсутствием легочной гипертензии. Определяли движение свободной стенки ПЖ и межжелудочковой перегородки. В группе пациентов с ЛГ метод-ТДИ позволил более точно отобразить имеющиеся нарушения локальной сократимости ПЖ и определить степень дисфункции ПЖ.

Весьма перспективным для оценки локальной сократимости миокарда представляется режим ТДИ для регистрации изменений длины волокон миокарда (их укорочение и/или удлинение). Удлинение волокон миокарда принято считать положительной величиной, укорочение — отрицательной. Скорость этих изменений отражает быстроту, с которой они происходят. Оценка укорочения (удлинения) волокон миокарда осуществляется с помощью режима ТДИ — strain (стрейн), скорость, с которой происходят эти изменения, — strain rate (стрейн-рейт). Эти показатели являются объективными, информативными, и их определение открывает новые возможности в изучении нарушений региональной сократимости ПЖ, так как величина показателей не зависит от общего движения сердца в грудной клетке [3].

Проведенный аналитический обзор литературы показал, что структурная перестройка сердца и изменения внутрисердечной гемодинамики у больных с ХОБЛ многообразны. Важность своевременного обнаружения этих изменений несомненна. ЭХОКГ-исследование с режимом ТДИ позволяет получить эти характеристики в реальном масштабе времени. Поэтому поиск новых специфических маркеров ТДИ для выявления возможных нарушений функционального состояния миокарда и включение их в обязательный перечень показателей при

исследовании сердца УЗИ-методом у пациентов с ХОБЛ является весьма целесообразным [6].

В то же время до сих пор не разработано четких ТДИ-критериев оценки ранних признаков ремоделирования правых отделов сердца для комплексного исследования ПЖ, оценки его анатомических параметров и функциональных возможностей у больных ХОБЛ. Кроме того, следует отметить, что оптимальное исследование правого желудочка у больных ХОБЛ с применением метода тканевой доплерографии должно обладать высокой точностью, объективно отражать функциональное состояние сердца и быть реально выполнимым в повседневной клинической практике врача функциональной и ультразвуковой диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алехин, М. Н.* Тканевой доплер в клинической эхокардиографии / М. Н. Алехин. — М., 2005. — 112 с.
2. *Алехин, М. Н.* Возможности практического использования тканевой доплера. Лекция 1: Тканевой доплер, принципы метода и его особенности. Основные режимы, методика регистрации и анализа / М. Н. Алехин // Ультразвук. и функцион. диагностика. — 2002. — №3. — С. 115–125.
3. *Беленков, Ю. Н.* Функциональная диагностика сердечно-сосудистых заболеваний / Ю. Н. Беленков, С. К. Терновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 976 с.
4. *Беленков, Ю. Н.* Диастолическая функция сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и методы диагностики ее нарушений с помощью тканевой миокардиальной доплер-эхокардиографии / Ю. Н. Беленков, Э. Т. Агманова // Кардиология. — 2003. — №11. — С. 58–65.
5. *Беленков, Ю. Н.* Возможности тканевой доплероэхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции правого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью 1–4 функционального класса / Ю. Н. Беленков, Э. Т. Агманова // Кардиология. — 2007. — Т. 47. — № 4. — С. 18–21.
6. *Бузиашвили, Ю. И.* Возможности контрастной эхокардиографии и тканевой доплерографии в оценке функционального состояния правого желудочка у больных ишемической болезнью сердца / Ю. И. Бузиашвили [и др.] // Клинико-физиол. кровообращ. — 2007. — № 3. — С. 67–71.
7. *Никитин, Н. П.* Применение тканевой миокардиальной доплер эхокардиографии в кардиологии / Н. П. Никитин, Дж. Ф. Клиланд // Кардиология. — 2002. — Т. 3. — С. 66–79.
8. *Пьянков, В. А.* Распространенность систолической дисфункции правого желудочка у больных хроническим легочным сердцем / В. А. Пьянков, Ю. К. Чуюсова; 2-й Дальневосточ. съезд специалистов ультразвуковой диагностики. Хабаровск, 10–11 июня 2008 // Ультразвук. и функцион. диагностика. — 2008. — № 3. — С. 102.
9. *Рыбакова, М. К.* Правила написания эхокардиографического заключения. Рекомендательные нормативы / М. К. Рыбакова. // Ультразвук. и функцион. диагностика. — 2002. — № 2. — С. 96–100.
10. *Рыбакова, М. М.* Комплексная эхокардиографическая оценка систолической и диастолической функции левого и правого желудочков в норме / М. М. Рыбакова, В. В. Митков, М. Л. Платова // Ультразвук. и функцион. диагностика. — 2005. — № 4. — С. 64–71.
11. *Хрусталева, М. И.* Комплексная оценка легочно-сердечной гемодинамики у больных бронхиальной астмой: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. И. Хрусталева. — СПб., 2008.
12. *Чучалин, А. Г.* Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А. Г. Чучалин // Пульмонология. — 2008. — № 2. — С. 5–14.
13. *Чучалин, А. Г.* Функционально-структурные изменения сердца при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ишемической болезнью сердца / А. Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. — 2010. — № 1. — С. 100–105.
14. *Buist, A. S.* International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population based prevalence study / A. S. Buist [et al] // Lancet. — 2007. — Vol. 370. — P. 741–750.
15. *Chronic respiratory diseases: Burden* [Computer file]. — 2007. — Mode of access // URL: <http://www.who.com>.
16. *FahmyElnoamany, M.* Right ventricular myocardial isovolumic relaxation time as novel method forevaluation of pulmonary hypertension: correlation with endothelin-1 levels / M. FahmyElnoamany [et al] // J. Am. Soc. Echocardiogr. — 2007. — № 20(5). — P. 462–469.
17. *Nihoyannopoulos, F. J.* Right ventricular function in patients with pulmonary hypertension; the value of myocardial performance index measured by tissue Doppler imaging / F. J. Nihoyannopoulos [et al] // Eur. J. Echocardiogr. — 2010. — № 11 (8). — P. 719–724.
18. *Fishmah, A. P.* Chronic cor pulmonale / A. P. Fishmah // Am. Rev. Respir. Dis. — 1976. — Vol. 114. — P. 775–794.
19. *Galderisi, M.* Chair of Emergency Medicine, Department of Clinical and Experimental Medicine, Federico II University, Italy. The usefulness of pulsed tissue Doppler for the clinical assessment of right ventricular function / M. Galderisi [et al] // Ital. Heart J. — 2002. — № 3 (4). — P. 241–247.
20. *Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Diseases / K.F. Rabe* [et al] [Computer file]. — 2006. — Mode of access // URL: <http://www.goldcoopd.org>.
21. *Hur, J.* Department of Diagnostic Radiology, Research Institute of Radiological Science, Yonsei University College of Medicine, Seoul 135-270, Korea. Assessment of the right ventricular function and mass using cardiac multi-detector computed tomography in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J. Hur [et al] // Korean. J. Radiol. 2007. — № 8(1). — P. 15–21.
22. *Kittipovanonth, M.* Doppler myocardial imaging for early detection of right ventricular dysfunction in patients with pulmonary hypertension / M. Kittipovanonth [et al] // J. Mayo Clinic, Rochester, MN, USA // J. Am. Soc. Echocardiogr. — 2008. — № 21 (9). — P. 1035–1041.
23. *Lopez-Candales, A.* New annular tissue Doppler markers of pulmonary hypertension / A. Lopez-Candales [et al] // Echocardiography. — 2010. — № 27(8). — P. 969–976.
24. *Mohan, J. C.* Prime time use of tissue Doppler echocardiography: what have we gained? / J. C. Mohan, D. Tomar, V. Mohan // Indian Heart J. — 2008. — № 60(3 Suppl C). — P. 10–25.
25. *Ozer, N.* Echocardiographic evaluation of left and right ventricular diastolic function in patients with chronic obstructive pulmonary disease / N. Ozer [et al] // J. Am. Soc. Echocardiogr. — 2001. — Vol. 14. — P. 557–561.
26. *Rydman, R.* Clinical Physiology Section, Department of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. Right ventricular function in patients with pulmonary embolism: early and late findings using Doppler tissue imaging / R. Rydman [et al] // J. Am. Soc. Echocardiogr. — 2010. — № 23 (5). — P. 531–537.
27. *Sabit, R.* Department of Respiratory Medicine, Wales Heart Research Institute, School of Medicine, Cardiff University, Heath Park, Cardiff CF14 4XN, United Kingdom. Sub-clinical left and right ventricular dysfunction in patients with COPD / R. Sabit [et al] // Respir. Med. — 2010. — № 104(8). — P. 1171–1178.

28. Schattke, S. Early right ventricular systolic dysfunction in patients with systemic sclerosis without pulmonary hypertension: a Doppler Tissue and Speckle Tracking echocardiography study / S. Schattke [et al] // *Cardiovasc. Ultrasound*. — 2010. — № 8. — P.3.
29. Tei, C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function / C. Tei // *J. Cardiol.* — 1995. — Vol. 26. — P. 135–136.
30. Turhan, S. Value of tissue Doppler myocardial velocities of tricuspid lateral annulus for the diagnosis of right heart failure in patients with COPD/S. Turhan [et al] // *Echocardiography*. — 2007. — № 24(2). — P.126–133.
31. Vitarelli, A. Assessment of right ventricular function by strain rate imaging in chronic obstructive pulmonary disease / A. Vitarelli [et al] // *Italy. Eur. Respir. J.* — 2006. — № 27 (2). — P. 268–275.
32. Wiedemann, H. P. Cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary diseases clinics in Chest Medicine / H. P. Wiedemann, R. A. Matthay. — 1990. — Vol. 11. — P. 523–545.
33. World Health Organization Website. Chronic Obstructive Pulmonary Diseases // URL: <http://www.who.int/respiratory/copd>.
34. You, X. D. Department of Ultrasound, Second Affiliated Hospital, Zhejiang University College of Medicine, Hangzhou 310009, China. Tissue Doppler imaging study of right ventricular myocardial systolic activation in subjects with pulmonary arterial hypertension / X. D. You // *Chin. Med. J. (Engl)*. — 2007. — Vol. 120. — № 13. — P. 1172–1175.
35. ZimbarraCabrita, I. Department of Cardiovascular Sciences, Hammersmith Hospital, Imperial College London, NHLI, Du Cane Road, W12 0HS London, UK / I. ZimbarraCabrita [et al] // *Eur. J. Echocardiogr.* — 2010. — № 11 (8). — P. 719–724.

© С. Г. Заболотная, 2012 г.
УДК 378.961:61(071.1)

С. Г. Заболотная

САМОПРОЕКТИРОВАНИЕ СТУДЕНТАМИ-МЕДИКАМИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО БУ- ДУЩЕГО В ОБРАЗОВАТЕЛЬ- НОМ ПРОСТРАНСТВЕ ВУЗА

Оренбургская государственная медицинская академия

Стремительно изменяющиеся условия современной жизни требуют подготовки компетентных и конкурентоспособных специалистов, особенно в области медицины. Анализ положения, сложившегося в системе подготовки медицинских кадров, свидетельствует о кризисе, выход из которого следует искать в новых подходах к качественному изменению состояния образования и разработке целостной психолого-педагогической теории медицинского образования. Перед высшей медицинской школой ставится задача — создать эффективные условия для максимально успешного раскрытия возможностей и способностей каждой личности, обладающей определенными ценностными ориентациями, а также устойчивой потребности в образовании и самообразовании. Высшая медицинская школа, являясь социокультурным образовательным пространством, должна давать студентам профессиональные знания, способствовать гуманизации медицинского образования на основе культурного и социально-нравственного опыта, традиций медицины прошлого и настоящего. Главным же определяющим фактором движения личности вперед является будущее. Без знания будущего невозможно объяснить ни реального хода раз-

вития человека, ни его потенциальных возможностей.

Следовательно, у каждого студента медицинского вуза особое значение приобретает развитие способности вырабатывать свою линию поведения, опираясь на нравственные убеждения, ценностные ориентации в соответствии со своими жизненными целями и планами.

Цель жизни — предметная и хронологическая границы актуального будущего, которые непосредственно связаны с проблемами настоящего. Выбор цели — краеугольный момент в процессе деятельности, содержание которой — прежде всего, образы желаемого будущего, цели (результата) в сознании самого субъекта, особенности осознания себя, своих личностных качеств, особенности саморегуляции. Именно цели и мотивы выступают регулирующими моментами деятельности. Они придают ей личностный, субъективно-значимый характер. Постановка целей предполагает знание не только направления деятельности, но и ее идеального результата, определение путей и средств достижения поставленной цели, результатом чего является планирование деятельности и принятие решений, т. е. выбор способа действия.

Жизненный план — это план деятельности, выполняющий методологическую функцию и позволяющий интегративно описывать совокупность ценностных ориентаций или жизненных целей, для целостной характеристики как путей, так и средств их реализации [6].

И. С. Кон, говоря о возникновении жизненного плана, отмечает, что он появляется тогда, когда «предметом размышлений становится не только конечный результат, но и способы его достижения, путь, которым человек намерен следовать, и те объективные и субъективные ресурсы, которые ему для этого понадобятся» [7]. С одной стороны, он возникает в результате обобщения целей, кото-

рые ставит перед собой личность, как следствие организации мотивов, формирования отчетливого ядра ценностных ориентаций; с другой стороны — жизненный план всегда результат конкретизации целей и мотивов.

Следующим этапом после постановки цели и выбора плана ее осуществления является этап реализации деятельности.

Завершающий этап проектирования личностью своего будущего — жизненная перспектива. Она не является раз и навсегда выработанной стратегией. Каждому новому периоду жизненного пути соответствует свое специфическое содержание жизненной перспективы, компоненты которой соотносятся с ценностными ориентациями. Ожидаемые и планируемые события позволяют определить картину будущего, представленного совокупностью последовательных моментов линии жизни. В процессе ориентации на будущее необходимо выделить два аспекта построения жизненной перспективы: активный (созидательный) и пассивный (созерцательный).

Созидательный аспект характеризуется оптимистичностью, высокой степенью адаптации, позитивностью и реалистичностью по отношению к себе, интересом к общественной жизни, способностью добиться высоких успехов в деятельности.

Созерцательный демонстрирует отсутствие у личности уверенности в себе и планов на будущее. Характерные особенности — боязнь будущего, неудовлетворенность своим выбором, предпочтение пассивного ожидания и потребительское отношение.

Актуальность проблемы проектирования (от лат. *projectus* — «брошенный вперед») будущего заставило нас рассмотреть особенности самопроектирования профессионального будущего студентами медицинского вуза.

Проектирование — процесс, при котором человек осуществляет выбор на основе осознания и соотнесения своих способностей, возможностей и потребностей с запросами общества, которые определяются системой ценностных ориентаций. На различных этапах жизни в процессе самореализации личности раскрывается ее аксиологический потенциал.

Проектирование рассматривается, с одной стороны, как процесс, с другой — как результат создания «образа будущего». Оно выступает как прогноз, как реальная жизненная перспектива, как жизненный план.

Л. А. Регуш отмечает, что жизненные ориентации, которые существуют в виде предельных ценностей (терминальных образов), обращены в будущее, выполняя функцию перспективных регуляторов жизнедеятельности. Одним из них в жизнедеятельности человека выступает потребность в самореализации [10].

Студент, сориентировавшись во внешнем мире, осознав ценности будущей профессии и себя в ней, начинает осуществлять поиск, оценку, выбор и в итоге строит перспективу будущего, формулируя для себя цель действия. В связи с этим возникает вопрос о работе механизма самопроекции, который, в свою очередь, обеспечивает построение жизненной перспективы. Этот механизм, сложный по своему содержанию, включает:

- целеполагание, т. е. наличие у человека жизненного плана, замысла;
- жизненную цель;
- проектирование цели;
- прогнозирование результатов.

Личность не просто изменяется на всем протяжении жизненного пути, в качестве субъекта своей жизни она выступает ее организатором, проявляя в этом индивидуальный характер жизни. Способность личности регулировать и организовывать свой жизненный путь в соответствии с целями и ценностями есть высший уровень и подлинное качество субъекта жизни.

Согласно мнению К. А. Абульхановой-Славской, ценностное отношение к жизни проявляется в мотиве успеть воплотить себя в жизни, поскольку в сознании разных людей строится различный образ, причем этот образ всегда структурирован по-своему. Проектирование своего будущего, по мнению ученого, — это стратегия поиска, обоснования и реализации своей личности в жизни посредством соотнесения жизненных требований с личностной активностью, ценностями и способом самоутверждения. «Человек соотносит себя со множеством социальных условий, форм и структур жизни (прежде всего, конечно, профессиональных), ее явных и скрытых принципов и механизмов, определяя свою траекторию движения в них» [1].

Вместе с расширением знаний человека о себе и о мире, ростом субъектных возможностей с одновременным усложнением задач возрастает и потребность личности в самопонимании, самопознании и самопроектировании и других проявлениях «самости».

Реализация ориентировки в будущее требует от человека, по мнению Л. С. Выготского, творческого преобразования образов настоящего и прошлого. Творчество заключается в создании нового образа, ранее не существовавшего. Представление о будущем является для человека и потребностью, и необходимостью. Мотивы самопроектирования фиксируют желаемое будущее, побуждая к активной деятельности [4].

Деятельность человека по самопроектированию подразумевает его активность, являющуюся одним из свойств личности, влияющих на успешность прогнозирования.

Понятие «самопроектирование», его сущность и особенности осуществления освещены многими авторами [2, 6, 8, 10 – 12]. Теоретический анализ научных источников позволил выделить особенности трактовки понятия «самопроектирование»: «процесс создания образа, к которому стремится будущий профессионал и выработку плана по достижению его в формах мечты, программы личностного роста и т. д.» [2]; «наличие у субъекта представлений, намерений, мысленных планов, схем или "моделей" построения будущего» [8]; «процесс деятельностного освоения и присвоения норм и правил собственной организации, т. е. "в предоставлении возможностей формирования способности строить самого себя" как культурного существа» [9]; «способ актуализации и активизации определенных способностей и качеств личности» [14]; «динамический процесс перманентного достраивания собственного жизненного пути именно в том направлении, которое кажется личности на данном отрезке жизни истинным и правильным» [12].

Самопроектирование понимают, с одной стороны, как результат деятельности, с другой же — процесс деятельности.

Самостоятельное проектирование (самопроектирование) жизненной перспективы — становление «образа своего будущего» — предполагает выбор жизненного пути и является критерием процесса ориентации. Определившись во внешнем мире и осознав себя, человек начинает поиск, осуществляет оценку и выбор и в итоге строит перспективу будущего.

Самопроектирование — процесс, опирающийся на диалогичность самосознания, на его обращенность как наружу, так и внутрь личности. Единство и взаимосвязь внутренних и внешних сторон самосознания является непременным условием развития и формирования личности. Самосознание, функционально двуединое образование, «вращивает» две функции, плавно перетекающие одна в другую: функция самоидентификации (что есть «Я») и функция проектирования (что «Я» буду).

Следовательно, деятельность по самопроектированию — сложный, многогранный и многоступенчатый процесс, рассматриваемый как:

- ряд задач, которые возникают перед личностью в процессе ее формирования и которые данная личность должна последовательно решить в течение определенного периода времени;

- процесс поэтапного принятия решений, в соответствии с предпочтениями, склонностями личности, а также ее потребностями;

- процесс формирования индивидуального стиля жизни.

С учетом основных научных представлений, «самопроектирование профессионального будущего» студентами медицинского вуза — сложный и ди-

намичный процесс по созданию, развитию и реализации проекта деятельности при одновременном развитии собственной личности, другими словами — это деятельностная система способов преобразования жизненных ситуаций в соответствии с иерархией своих ценностных ориентаций.

Необходимыми предпосылками для реализации самопроектирования профессионального будущего являются способность к рефлексивной деятельности, самоанализ профессионально значимых качеств, осознание себя субъектом профессионального становления и т. д. Работа по эффективному самопроектированию профессионального будущего, имея в своей основе деятельностную природу, способствует, в процессе обучения в вузе, решению следующих задач:

- формированию и развитию профессиональной позиции;

- конструированию профессиональной перспективы;

- осуществлению самоанализа и планирования профессиональной карьеры;

- выстраиванию стратегии профессионального будущего.

Наличие четких и осознанных жизненных планов, представлений о своем будущем, стратегий его построения являются одними из важнейших характеристик зрелой личности. Ни одна целенаправленная деятельность человека невозможна без представлений о том, чего человек хочет достичь, к каким результатам стремится. Не вызывает сомнения тот факт, что от того, к какому будущему стремится человек, какой образ профессионального будущего он создает, зависит, какие решения он принимает в настоящем.

Теоретический анализ научных источников позволил нам выделить следующие этапы процесса самопроектирования профессионального будущего [5, 7, 13].

1. Формирование образа желаемого будущего. На данном этапе возникает то, что И. С. Кон называет мечтой. Этот образ разделяется на две составляющих: «идеальная» — чего человек хотел бы достичь в идеале, и «достаточная» — чем человек в целом будет удовлетворен [7].

2. Определение и оценка средств достижения поставленных целей и соотнесение данных средств со своими ресурсами и собственными возможностями. В результате формируется представление о том, чего человек желает и надеется достичь и каким образом.

3. Формирование конкретных представлений о конкретных действиях, направленных на достижение желаемого и сроках реализации данных намерений.

Другими словами, процесс самопроектирования включает анализ и синтез ситуации; определение

проблем для решения; постановку целей и определение критериев оценки их достижения, а также варианты организуемых процессов; выбор наиболее эффективного варианта; конкретизацию целей, условий и средств; реализацию процесса самопроектирования в общей модели деятельности; обобщение результатов самопроектирования и рефлексии.

Таким образом, способность к самопроектированию как механизму процесса ориентации отчетливо проходит по главным линиям жизнедеятельности субъекта:

1) формирование проекта «Я» непосредственно связано с развитием диапазона деятельности и общения. Это происходит на основе множества самооценок и связанных с ними трансформаций целого ряда элементов идеального «Я» в спектр притязаний, достаточно близкий возможностям личности;

2) важное значение в становлении конструктивного проекта «Я» имеют идеалы, т. е. эталоны, которые становятся для личности активным достоянием. Идеалы, приобретая личностную значимость, становятся выраженным и проектирующим факторами саморегуляции, в них соединяются мотивы как внутренние условия поступков и акты сознательного поведения;

3) особую роль в самопроектировании играет ценность группового сознания, являющегося источником, из которого личность получает свои нравственные представления и ценностные ориентиры;

4) именно в переживаниях находит воплощение отношение человека к людям и самому себе. Для будущего представителя медицинской профессии очень важно отметить такие переживания по отношению к другому, как сострадание, сочувствие, милосердие.

Это позволяет нам сделать вывод о том, что самопроектирование как механизм ориентации студента медицинского вуза необходимо рассматривать в общем контексте его жизнедеятельности. Исследователи, подчеркивая сложность процесса проектирования, в качестве истока отмечают трудовую деятельность человека, выделяя будущее в качестве сущностной основы.

Применительно к нашему исследованию при выявлении содержательной стороны самопроектирования в образовательном пространстве вуза мы опираемся на концепции системно- и личностно-деятельностного, личностно-ориентированного подходов, идеи гуманизации и гуманитаризации медицинского образования. Системно-деятельностный подход к исследованию самопроектирования дает возможность рассматривать его как целенаправленный, творческий процесс, осуществляемый субъектами на основе определенной цели, замысла будущего (проживание будущего в настоящем). Для этого крайне важно обозначить цели,

определить задачи, компоненты и функции самопроектирования, а также содержание и технологию осуществления деятельности по самопроектированию.

Личностно-ориентированный и личностно-деятельностный подходы позволяют рассматривать процесс самопроектирования (определение цели, содержание деятельности по самопроектированию, ожидаемый результат) с точки зрения самооценки и самостоятельности личности. В рамках личностно-ориентированного и личностно-деятельностного подходов при рассмотрении содержания самопроектирования речь идет о творческом процессе создания и реализации пути профессионально-личностного саморазвития. Основу данных подходов составляют идеи гуманизации и гуманитаризации высшего медицинского образования.

Гуманизацию (от лат. *humanus* — «человеческий», «человечный», «человеколюбивый») в общем смысле можно рассмотреть как нравственный принцип отношений между людьми, в основе которого лежит забота о человеке, свободное развитие человека, его природных задатков и способностей, его право на свободное развитие. Подобный интерес к личности человека, его интересам, устремлениям, самореализации находит отражение в гуманизации медицинского образования.

Гуманитаризация (от лат. *humanitas* — «человечество», «человечность») высшего медицинского образования представляет собой сложный и многогранный процесс, предполагающий формирование целостной культуры субъекта учебной деятельности. Подлинная гуманизация и гуманитаризация жизнедеятельности субъектов образовательного процесса, когда особую ценность представляет человеческий потенциал студентов медицинского вуза, объясняет обращение к идее самопроектирования профессионального будущего. Поэтому в нашем исследовании мы обращаем внимание на рефлексию студентами как своего исходного уровня развития, так и уровня вершины своего профессионального самопроектирования. Поскольку процесс самопроектирования — сложный и многоэтапный, то речь может идти о рефлексивной системе как части системы педагогического проектирования, в котором главная роль отводится его субъекту.

Содержательные рамки самопроектирования как способа активизации и актуализации определенных качеств и способностей личности представлены следующим образом:

- совокупность задач, определяющих специфику и содержание формируемых качеств личности;
- объекты самопроектирования, при помощи которых происходит формирование личностных качеств;

– культуронасыщенная развивающая и воспитывающая среда.

Развивающий и воспитывающий характер деятельности студентов является движущей силой формирования умений самопроектирования профессионального будущего.

В качестве компонентов самопроектирования профессионального будущего мы выделяем следующие:

– когнитивный (знания и представления о мире, себе, смысле жизни и т. д.);

– аксиологический (ценностные ориентации личности, ценностное отношение к жизнедеятельности);

– ориентационно-деятельностный (процесс создания индивидуальной программы самопроектирования; формирование умений планирования, принятия решений, построения перспективы жизнедеятельности);

– оценочно-прогностический (самооценка студентом – будущим профессионалом – потенциала своей личности, достижения в развитии учебно-профессиональной деятельности, стремление к саморазвитию, прогноз дальнейшего профессионального развития).

Каждый из приведенных выше компонентов наполнен своим содержанием и выполняет свою функцию. Когнитивный компонент выполняет побудительную и смыслообразующую функции; аксиологический – функцию по формированию и развитию ценностных ориентаций личности; ориентационно-деятельностный – развивающую и активизирующую; оценочно-прогностический выполняет динамическую функцию.

Комплекс педагогического руководства самопроектированием профессионального будущего в нашем исследовании осуществляется по двум направлениям:

- 1) эмоционально-познавательное;
- 2) профессионально-творческое.

Эмоционально-познавательное направление включает как освоение предметов соответствующего цикла, так и факультативную и элективную работу, чтение литературы (учебной, специальной иноязычной, научной), встречи с врачами. Данное направление деятельности заключается в формировании устойчивого интереса к проблемам самопроектирования, накоплению знаний по самопроектированию и управлению собственной деятельностью, а также созданию условий позитивного отношения к профессиональному самопроектированию. Эмоционально-познавательное направление деятельности осуществляется при помощи активных и интерактивных методов организации деятельности, использования проблемных ситуаций и метода проектов. В процессе обучения студенты учатся определять, аргументировать и защищать

свою позицию, развивать критическое мышление и подлинную активность. Крайне важным представляется опора на личностный опыт студентов, умение оценить ситуацию и себя в ней, т. е. способность применить рефлексию и самооценку. Это направление деятельности порождает творческий подход к разрешению проблемных ситуаций, самостоятельность в решении учебно-профессиональных задач.

Профессионально-творческое направление подразумевает участие студентов в УИРС, НИРС, СНО (проведение исследовательской работы, участие в олимпиадах, викторинах и конференциях, написание рефератов, публикация результатов своей работы); практико-ориентированную деятельность (работу по специальности в свободное время, совместная исследовательская деятельность со специалистами практического здравоохранения). Данное направление деятельности предполагает активное включение студентов в исследовательскую и практическую деятельность. Необходимо использовать такую систему заданий, чтобы студенты в полной мере могли воспользоваться свободой оценки, анализом проблемы, поиском оптимальных путей решения данной проблемы, ответственностью за принятые решения.

Деятельность студентов по самопроектированию профессионального будущего приводит не только к развитию стойкого интереса, но и к активности в данном виде деятельности, а также к поиску решения задач по самообразованию и самовоспитанию, следовательно, к самостоятельности.

Таким образом, деятельность по самопроектированию профессионального будущего студентами-медиками можно считать успешной, если одновременно с ростом субъектных возможностей, расширением знаний о себе и мире, будущей профессии студент осознает ценности этой профессии, строит перспективу своего будущего, формулирует и определяет для себя цель действия и способы ее достижения.

Именно в образовательном пространстве вуза в полной мере раскрывается способность студента-медика к самостоятельному проектированию своего профессионального будущего, успех осуществления которого зависит от субъектной позиции личности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абульханова-Славская, К. А. Стратегия жизни / К. А. Абульханова-Славская. – М.: Мысль, 1991. – 302 с.
2. Безрукова, В. С. Педагогика. Проективная педагогика / В. С. Безрукова. – Екатеринбург: Деловая книга, 1996. – 344 с.
3. Бухарина, Т. Л. Психолого-педагогические аспекты медицинского образования / Т. Л. Бухарина, В. А. Аверин. – Екатеринбург: НИСО Уро РАН, 2002. – 405 с.

4. *Выготский, Л. С.* Собрание сочинений: в 6 т. / Л. С. Выготский. — М.: Педагогика, 1982–1984. — 4570 с.
5. *Заир-Бек, Е. С.* Основы педагогического проектирования / Е. С. Заир-Бек. — М.: Академия, 2001 — 192 с.
6. *Кирьякова, А. В.* Аксиология образования. Ориентация личности в мире ценностей / А. В. Кирьякова. — М.: Дом педагогики, 2009. — 318 с.
7. *Кон, И. С.* Психология ранней юности / И. С. Кон. — М.: Просвещение, 1989. — 255 с.
8. *Леонтьев, А. Н.* Деятельность. Сознание. Личность / А. Н. Леонтьев. — М.: Политиздат, 1975. — 304 с.
9. *Попов, А. А.* Педагогика и тьюторство в пространстве трансцендентальной реальности (обоснование места возникновения открытого образования) / А. А. Попов // Педагогика самоопределения и проблемный поиск свободы. — Барнаул: АлтГУ, 1997. — С. 42–67.
10. *Регуш, Л. А.* Психология прогнозирования: успехи в познании будущего / Л. А. Регуш. — СПб.: Речь, 2003. — 353 с.
11. *Рубинштейн, С. Л.* Основы общей психологии / С. Л. Рубинштейн. — СПб.: Питер, 2000. — 712 с.
12. *Сапогова, Е. Е.* Психология развития человека / Е. Е. Сапогова. — М.: Аспект пресс, 2001. — 460 с.
13. *Слабодчиков, В. И.* Психология развития человека: развитие субъективной реальности в онтогенезе / В. И. Слабодчиков, Е. И. Исаев. — М.: Школьная пресса, 2000. — 416 с.
14. *Тюнников, Ю. С.* Психолого-педагогическая антропология: учеб. пособие для вузов / Ю. С. Тюнников, Ю. С. Салов. — М.: ВЛАДОС-ПРЕСС, 2003. — 256 с.
15. *Toffler, A.* Futureshock / A. Toffler. — N. Y.: Random-House, 1970. — 362 p.

Издательство СПбГМУ

имени академика И. П. Павлова

специализируется на издании медицинской, научной
и учебной литературы

Имея в своем составе квалифицированных художественных и научных редакторов, располагая современной полиграфической базой, издательство СПбГМУ может подготовить к печати и издать монографии, брошюры, медицинские журналы, буклеты и другую полиграфическую продукцию, подготовить оригинал-макет любой сложности.

Издательство СПбГМУ принимает заказы на публикацию рекламных объявлений в медицинских журналах и книгах, выпускаемых издательством.

Выпускаемая литература реализуется через магазин и киоск издательства.

Предварительную информацию об условиях оформления, выполнения
и оплаты заказов можно получить по адресу:

197089, Санкт-Петербург,
улица Льва Толстого, 6/8

Издательство СПбГМУ имени академика И. П. Павлова

© Д. Н. Суслов, Н. Н. Рожков, О. А. Карамышева-Пигнатти, 2013 г.
УДК 616-089.843:544

**Д. Н. Суслов, Н. Н. Рожков,
О. А. Карамышева-Пигнатти**

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТАТИСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ В ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Санкт-Петербургский государственный университет технологии и дизайна

Повышение качества и доступности медицинской помощи — одна из важнейших целей государственной политики в области охраны здоровья граждан Российской Федерации. При разработке стратегии управления качеством медицинской помощи в Российской Федерации необходимо учитывать социально-экономические условия развития здравоохранения, существующую практику оказания медицинской помощи населению, опыт других стран и мнение международных экспертов по проблеме качества медицинской помощи, которая сегодня занимает одно из приоритетных мест в большом количестве проблем российского здравоохранения [1].

На территориальном уровне для лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ), по приказу Министерства здравоохранения России о внедрении стандартизации, должны быть созданы определенные структуры по управлению качеством медицинской помощи. Стандарт медицинской помощи — нормативный документ, утвержденный в установленном порядке, определяющий требования к объему, качеству и технологии лечебно-диагностического процесса при определенном заболевании, с определенным синдромом или при определенной клинической ситуации. Стандарт медицинской помощи утверждается Министерством здравоохранения Российской Федерации. Он определяет общие требования к процессу оказания медицинской помощи больному с соответствующим заболеванием (синдромом, клинической ситуацией) на всех этапах (диагностика, лечение, реабилитация и профилактика) и для всех условий оказания медицинской помощи, включая специализированную и высокотехнологичную помощь. Последнее положение особенно актуально в нашем случае. Финансирование трансплантологической помощи завершается после выписки пациента из стационара. Но, согласно действующему «Порядку оказания медицинской помощи методом трансплантации органов»,

Центр, в котором пациенту выполнена операция пересадки того или иного органа, должен осуществлять динамическое наблюдение и лечение в течение всего периода функционирования трансплантата. Для лечения пациента, т. е., в первую очередь, для медикаментозной терапии иммуносупрессивными и иными необходимыми препаратами, средства выделяются из федерального и регионального бюджетов на основании федеральных и региональных законов, постановлений и распоряжений федеральных и региональных органов власти. Лечение ряда осложнений и сопутствующих заболеваний может проводиться согласно действующим стандартам и тарифам.

Источник финансирования диспансерного наблюдения, включающего осмотр пациента, выполнение необходимых лабораторных и инструментальных исследований, не определен. Можно выделить следующие источники финансирования амбулаторного наблюдения пациентов с пересаженными органами: средства регионального бюджета, средства ЛПУ, средства пациентов. По опыту работы ЛПУ Санкт-Петербурга, осуществляющих амбулаторное наблюдение и лечение пациентов с функционирующим органным трансплантатом, можно говорить о наиболее частом применении двух последних источников — средств учреждения и средств пациентов. Привлечение средств ОМС для оказания амбулаторной помощи пациентам, получившим и, особенно в случае пересадки органа, продолжающим получать высокотехнологичную медицинскую помощь, представляется оправданным с позиций этики, законодательства, интересов пациентов и специалистов, оказывающих данную помощь.

В числе основных задач, решаемых с помощью внедрения медицинских стандартов, в первую очередь, необходимо указать создание единой системы оценки показателей качества и экономических характеристик медицинских услуг, установление обоснованных требований к их номенклатуре, объему и качеству, обеспечение взаимодействия между субъектами, участвующими в оказании медицинской помощи.

Медико-экономический стандарт (МЭС) представляет собой перечень медицинских услуг, необходимых при лечении заболеваний данной однородной группы. В МЭС содержится номенклатура этих услуг с указанием их количества, применяемого медикаментозного и оперативного лечения, а также сроков лечения. МЭС отражает затраты лечебно-профилактического учреждения, необходимые для обеспечения качественного оказания помощи, и в системе обязательного медицинского страхования (ОМС) является основой для расчетов страховых компаний с ЛПУ за законченный случай оказания медицинской помощи пациенту. Таким об-

разом, с экономической точки зрения, МЭС — это стоимостный эквивалент стандартизированной технологии диагностики и лечения однородных групп заболеваний, рассчитанный по нормативам расходования средств и времени на оказание данного вида медицинских услуг с надлежащим уровнем качества.

Каждый МЭС содержит характеристику модели пациентов, на которые распространяется действие данного МЭС, а также перечень услуг, которые должны быть оказаны больным, страдающим данным конкретным заболеванием (или группой заболеваний, близких по характеру лечения) [4].

Этот принцип реализуется за счет того, что основными параметрами, указанными в МЭС для каждой услуги, являются:

- частота предоставления услуги (ЧП) в массиве пациентов, подлежащих лечению по данному МЭС, которая отражает относительную частоту выполнения услуги и может принимать значение от 0 до 1. Если всем без исключения пациентам необходимо получить данную услугу, то ЧП = 1. Если же ЧП = $p < 1$, то это означает, что услуга назначается по усмотрению врача, однако в среднем (т. е. на рассматриваемом массиве) ее должны получить 100 % пациентов;

- среднее количество (СК), или средняя кратность оказания услуги одному пациенту. Если СК = 1, то данная услуга должна быть выполнена пациентам по одному разу, если же значение СК равно 2, 3 и т. д., то данная услуга должна быть выполнена пациентам соответственно два, три раза и т. д. Допустима ситуация, когда для той или иной услуги в стандарте указано, например, что ЧП = 0,8, но вместе с тем СК равно, например, 3. Это следует понимать таким образом, что в данной услуге нуждается в среднем 80 % пациентов данного профиля, однако тем, кто в ней нуждается, она должна быть назначена в среднем по 3 раза за период лечения.

Еще одним значимым показателем является величина l , равная произведению: $l = \text{ЧП} \cdot \text{СК}$, которая выражает среднее число случаев оказания определенной услуги, приходящееся на одного пациента в массиве. Например, в массиве из 100 пациентов услуга с ЧП = 0,8 и СК = 3 будет при условии строгого соблюдения требований МЭС — оказана 80 пациентам по 3 раза, т. е. 240 раз. Следовательно, в среднем на одного пациента приходится 2,4 случая оказания данной услуги.

Нетрудно видеть, что МЭС оставляет за врачом значительную степень свободы в выборе услуг, которые должны быть оказаны данному конкретному пациенту и частоте их использования. Однако при этом стандарт регламентирует, какой доле пациентов этого профиля (из «массива») должны быть оказаны те или иные лабораторные, диагностические и иные услуги.

Помимо названных выше нормативных значений ЧП и СК, в медико-экономическом стандарте для каждой включенной в него услуги указаны значения УЕТ (вр.) и УЕТ (ср.) — число условных единиц трудоемкости, которое требуется, соответственно, от врача и от среднего медицинского персонала для однократного оказания данной услуги.

Это позволяет оценить стоимость всех услуг, включаемых в МЭС. Именно эта стоимость должна быть возмещена (согласно программе ОМС) страховой компанией в пользу оказавшего услугу медицинского учреждения. Вот почему проверка соблюдения предписаний МЭС становится не только инструментом контроля качества оказания медицинских услуг при взаимодействии пациента и медицинского учреждения, но и основанием для финансовых расчетов между страховой компанией и медицинским учреждением — исполнителем услуг.

Природа возможных разногласий между ЛПУ и страховыми компаниями обусловлена самой спецификой МЭС, а именно — статистической природой его контролируемых параметров. Вот почему критерии, которые необходимо разработать, должны базироваться на применении методов математической статистики.

Отметим, что на сегодня исследования МЭС, опирающиеся на математические методы и, в частности, на вероятностные модели, практически отсутствуют. В числе немногих исключений следует назвать монографию А. А. Кудрявцева [3], в которой при помощи марковских случайных процессов выполнено подробное исследование возможных последовательностей стадий заболевания пациента, а также построен ряд регрессионных моделей, направленных на оценку необходимого ресурсного обеспечения. В то же время при практическом применении МЭС возникает необходимость ответить на ряд вопросов, связанных с оценкой степени соблюдения МЭС на конкретных массивах пациентов. В числе этих вопросов назовем следующие.

1. Позволяет ли объем массива сделать выводы о совпадении реально наблюдаемой частоты применения данной услуги со значением ЧП, которое записано в МЭС? Вывод в этом случае будет зависеть от заданной точности совпадения и от требуемой достоверности вывода. Без ответа на этот ос-

Таблица 1

Требования МЭС № 821010			
Услуга	С	ЧП	λ МЭС
Исследование уровня альбумина в крови	1	0,5	0,5
Исследование уровня мочевины в крови	1	1	1
Исследование уровня лекарственных средств в крови	3	0,9	2,7
Исследование уровня аспарат-трансаминазы в крови	1	0,1	0,1

Исполнение МЭС № 821010 в ЛПУ 1

Услуга	Число карт	Сумма услуг	С	ЧП	λ факт.
Исследование уровня альбумина в крови	7	7	1	0,09	0,09*
Исследование уровня мочевины в крови	76	81	1,1	0,99	1,09
Исследование уровня лекарственных средств в крови	76	93	1,2	0,99	1,19*
Исследование уровня аспарат-трансаминазы в крови	76	82	1,1	0,99	1,09

* – нарушение гипотезы $1 = 1МЭС$.

новной вопрос неизбежны дискуссии между заинтересованными сторонами о том, можно ли считать, что услуга не была оказана в предписанном МЭС объеме, при наличии того числа пациентов, данные о которых мы реально располагаем.

2. Можно ли считать значимым отклонение реально наблюдаемой частоты применения услуги от значения, предписанного стандартом? Если ответ положительный, то страховая компания вправе не оплачивать медицинскому учреждению стоимость данной услуги. Отрицательный ответ означает, что отклонение лежит в пределах статистической погрешности. Данный вопрос необходимо рассматривать применительно к каждой указанной в МЭС услуге.

3. Аналогично следует определить, значимо ли отличается наблюдаемая на массиве средняя кратность оказания услуги от значения СК, указанного в стандарте. В целом вопрос о том, соблюдаются ли требования МЭС по данной услуге, должен решаться с учетом обоих нормируемых показателей – ЧП и СК.

4. Значимо ли отличаются показатели ЧП и СК в двух сравниваемых медицинских учреждениях, оказывающих услуги по одному и тому же МЭС? Этот вопрос возникает при необходимости сопос-

Таблица 2

тавления уровня качества у нескольких поставщиков медицинских услуг, а также при составлении рейтингов медицинских учреждений.

5. Отражают ли нормативные значения, указанные в МЭС, сложившуюся практику оказания услуг и опыт, имеющийся во многих медицинских учреждениях?

Найти ответы на поставленные вопросы можно на основании применения методов математической статистики, адаптированных к специфике содержащихся в МЭС данных [2].

Вышеизложенные методы были применены при анализе выполнения требований первого утвержденного в Санкт-Петербурге МЭС № 821010 «Амбулаторное ведение больного с пересаженной почкой», который с декабря 2012 г. вступил в силу как региональный законодательный стандарт. Пациенты, получавшие медицинские услуги согласно данному МЭС, проходили курс лечения в двух специализированных лечебных учреждениях Санкт-Петербурга, назовем их ЛПУ 1 и ЛПУ 2.

Объемы массивов собранных данных составляют, соответственно, 340 и 171 медицинских карт, что позволило оценить соответствие ЧП требованиям МЭС с точностью $\epsilon = 0,1$ и с доверительной вероятностью $\gamma = 0,99$. Выбор услуг, выполнение которых было подвергнуто анализу, произволен, критерий включения в анализ – ЧП.

Результаты анализа массива данных представлены в табл. 1 – 4.

Критерием принятия решения о значимости различий показателей ЧП и СК в двух сравниваемых медицинских учреждениях, согласно известным из теории математической статистики результатам [2], служит проверка выполнения неравенства

$$\frac{|R|}{\sqrt{D(R)}} < U_{\alpha/2}$$

где R – разность фактически наблюдаемых частот применения услуги в данных медицинских учреждениях; $D(R)$ – выборочная оценка дисперсии R ; $U_{\alpha/2} = (\alpha/2)100$ – процентная точка стандартного нормального закона распределения, отвечающая заданному уровню значимости α , в нашем исследовании равна 1,96.

Если неравенство не выполняется, то гипотеза о равенстве двух сравниваемых частот применения услуги должна быть отвергнута.

Исполнение МЭС № 821010 в ЛПУ 2

Услуга	Число карт	Сумма услуг	С	ЧП	λ факт.
Исследование уровня альбумина в крови	73	78	1,1	0,09	0,10*
Исследование уровня мочевины в крови	745	795	1,1	0,96	1,06
Исследование уровня лекарственных средств в крови	545	579	1,1	0,7	0,77*
Исследование уровня аспарат-трансаминазы в крови	269	270	1	0,35	0,35

* – нарушение гипотезы $\lambda = \lambda_{МЭС}$.

Таблица 3

Сравнение выполнения МЭС № 821010 в ЛПУ 1 и ЛПУ 2

Услуга	R	D(R)	σ(R)	Лев. часть формулы
Исследование уровня альбумина в крови	0,00	0,001	0,035	0,000
Исследование уровня мочевины в крови	0,03	0,001	0,024	1,268
Исследование уровня лекарственных средств в крови	0,29	0,003	0,053	5,440*
Исследование уровня аспарат-трансаминазы в крови	0,64	0,003	0,059	10,922*

* – значимое различие между ЛПУ 1 и ЛПУ 2.

Таблица 4

Проведенный анализ данных показал, что оба лечебных учреждения не полностью соблюдают нормативы МЭС, так как по целому ряду услуг отличие между ЧП_{факт} и ЧП_{МЭС} является статистически значимым. То же относится и к проверке гипотезы о среднем числе услуг, приходящихся на одного пациента. Эти выводы служат основанием для принятия обоими клиниками мер по повышению качества медицинской помощи в части, касающейся конкретных услуг, необходимых пациентам, проходящим курс лечения согласно стандарту МЭС № 821010. Кроме того, использование подобного подхода к анализу исполнения МЭС может быть рекомендовано в практической работе страховых компаний.

Таким образом, применение методов математической статистики, адаптированных к специфике содержащихся в МЭС данных, по нашему мнению, должно привести к упорядочению использования МЭС, способствовать созданию объективной сис-

темы контроля за объемом и качеством медицинской помощи, оказываемой однородной группе больных, в данном случае получающих посттрансплантационное лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абоймов, В. В. Современное состояние и перспективы развития обязательного медицинского страхования в Российской Федерации / В. В. Абоймов // Актуальные вопросы обязательного мед. страхования. — М., 2000. — С. 9–20.

2. Вентцель, Е. С. Теория вероятностей и ее инженерные приложения / Е. С. Вентцель, Л. А. Овчаров. — М.: Наука, 1988. — 480 с.

3. Кудрявцев, А. А. Менеджмент в здравоохранении: Медико-экономические стандарты и методы их анализа / А. А. Кудрявцев. — СПб: СПбГУ, 2004. — 172 с.

4. Сулов, Д. Н. Медико-экономический стандарт «Амбулаторное ведение больного с пересаженной почкой» / Д. Н. Сулов, О. В. Галибин; утв. распоряжением Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга от 25.03.09. — № 169-р.

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

Сообщаем Вам, что на журнал «Ученые записки» проводится подписка по каталогу «Пресса России». Подписной индекс для организаций и частных лиц — **29248**.

Информацию о подписке на журнал «Ученые записки» Вы также можете получить в издательстве СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Адрес: 193089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8

Телефон: (812) 499-68-94, 234-27-78, 953-73-17

Факс: (812) 234-01-25

© В. Н. Очколяс, А. А. Скоромец, С. А. Дамбинова, 2013 г.
УДК 616.831.31-06:616.831-005.1

**В. Н. Очколяс, А. А. Скоромец,
С. А. Дамбинова**

ОСОБЕННОСТИ АЛЬТЕРАЦИИ И ТЕМПА ВОССТАНОВЛЕНИЯ NMDA- И AMPA-РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮТАМАТА У БОЛЬНЫХ С ПОСТИНСУЛЬТНОЙ ЭПИЛЕП- СИЕЙ В УСЛОВИЯХ УЛУЧШЕ- НИЯ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА

Кафедра неврологии и нейрохирургии с клиникой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

Морфологические изменения экстра- и интракраниальных сосудов представляют основную группу патогенетически значимых факторов, лежащих в основе ишемической болезни головного мозга [1]. Почти у каждого четвертого больного ишемический инсульт происходит вследствие атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий [10].

По данным аналитических работ, оперирующих большим количеством клинических наблюдений, у лиц старше 60 лет развитие эпилептических припадков в 30 % случаев связано с нарушением мозгового кровообращения [8, 11]. Частота встречаемости постинсультной эпилепсии составляет от 4,12 до 9,8 % [4, 5].

Согласно современным представлениям о механизмах эпилептогенеза, в основе эпилептического разряда лежит формирование пароксизмального деполяризационного сдвига (ПДС) мембранного потенциала [12]. Большая роль в формировании ПДС отводится лигандзависимым ионным каналам Na^+ и Ca^{2+} NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата [3, 13].

Основным патогенетическим механизмом формирования ишемического очага при критическом снижении мозгового кровотока является феномен эксайтотоксичности [14]. Данный патогенетический механизм реализуется через глутамат-кальциевый каскад: избыточное высвобождение глутамата из окончаний ишемизированных нейронов в межклеточное пространство и синаптическую щель приводит к активации и последующей альтерации NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата. Результатом активации данных рецепторов является повышенный вход Ca^{2+} в клетку с последующей стимуляцией протеаз и запуск механизмов некроза и апоптоза нейрона [7, 9].

Критическое снижение мозгового кровотока при острой церебральной ишемии вследствие стеноза или окклюзии брахиоцефальных артерий при отсутствии структурных и функциональных механизмов компенсации мозгового кровотока приводит к функциональной и аноксической деполяризации нейронов в пораженном сосудистом бассейне. Этот феномен лежит в основе концепции ишемической полутени (пенумбры) [6].

В зоне пенумбры не отмечается длительного и выраженного увеличения концентрации глутамата. Повышенное количество глутамата может поступать в зону пенумбры из ядерной области ишемии, повреждать близлежащие нейроны, индуцируя дальнейший выброс нейротрансмиттера. Механизм глутаматной эксайтотоксичности в зоне пенумбры состоит в самораспространении процесса метаболических нарушений от нейрона к нейрону, от центра к периферии ишемизированной зоны («принцип домино») [15–17]. Составляющий зону ишемической полутени клеточный пул, утративший электрогенные свойства, но обладающий достаточным энергетическим запасом для предотвращения аноксической деполяризации, является структурно-функциональной базой и мишенью, способной адекватно воспринять потенциальное восстановление мозгового кровотока.

Целью работы является изучение особенностей альтерации и темпа восстановления NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата у больных с постинсультной эпилепсией в условиях улучшения кровотока в бассейне внутренней сонной артерии (ВСА).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 92 больных с ишемической болезнью головного мозга, оперированных по поводу гемодинамически значимых стенозов ВСА в отделении сердечно-сосудистой хирургии городской больницы № 26 Санкт-Петербурга. Больным была произведена тромбинтимэндартерэктомия по классической и эверзионной методике, при этом среднее время пережатия ВСА составило 30 ± 8 мин. Мужчин было 70 (76,1 %), женщин – 22 (23,9 %). Возраст больных варьировал от 36 до 74 лет, средний возраст – $58,5 \pm 8,1$ года. Из 92 больных у 84 (91,3 %) эпилептических припадков не наблюдалось (1 группа), у 8 (8,7 %) в клинической картине заболевания регистрировался эпилептический синдром (2 группа).

Больные обследованы в рамках диагностического комплекса, включающего оценку соматического и неврологического статуса ($n = 92$), КТ ($n = 50$), МРТ с МР ангиографией ($n = 42$), транскраниальную УЗДГ с определением коэффициентов реактивности на гиперкапническую и гипокapническую нагрузку, ИЦВР ($n = 92$), дуплексное сканирование ($n = 38$), церебральную ангиографию ($n = 92$).

Достоверных различий в группах по полу, возрасту, стороне поражения, тактике и технике оперативных вмешательств и их результатах не выявлено. Результатом операций во всех рассмотренных случаях было объективно подтвержденное улучшение мозгового артериального кровотока в пораженном сосудистом бассейне, которое коррелировало со стабилизацией и улучшением клинической картины заболевания.

В качестве оценки степени алтерации рецепторов глутамата использован иммуноферментный метод полуколичественного определения уровня аутоантител (ААТ) к NR2A-субъединице NMDA – «Cistest», и GluR1-субъединице AMPA-рецепторов – «Эпитест» [2]. Образцы крови больных отбирали из вены. Сыворотку получали путем центрифугирования (4000g) в течение 5 мин при +4 °С. Образцы хранили до момента анализа при температуре –70 °С. В качестве антигена для определения уровня ААТ в сыворотке крови использовали синтетические пептиды, соответствующие последовательностям аминокислот субъединиц GluR1 AMPA (15 а.о.) и NR2-субъединицы NMDA (14 а.о.), полученные методом твердофазного синтеза на NPS-400 полуавтоматическом синтезаторе (*Neosystem Laboratory*, Франция) с использованием метил-бутил-гидроацетилового основания и N-терт-бутоксикарбонил/бензиловой методики для первых двух аминокислот. Препаративная очистка пептида осуществлялась методом HPLC на DeltaPac C₁₈ Column (*Waters Chromatography, Milford, MA, США*) в системе «вода/ацетонитрил/0,015 М трифторуксусная кислота». Чистота пептида была определена аналитическим HPLC и варьировала от 90 до 98 %. Последовательности пептида были проверены анализом аминокислот после гидролиза пептида. Иммуноферментный анализ проб сывороток проводили стандартным методом ELISA. Нормальный уровень ААТ определен в 75 – 110 % [2, 3].

Определение уровня ААТ производилось до операции, через 30 мин после пережатия ВСА, через 3 часа после операции, через 3 и 14 суток после операции. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием лицензионной программы «Statistica 6.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень ААТ к (NR2A) в обеих группах до операции существенно превышал нормальные значения (1 группа – 157,90±1,74 %, 2 группа – 166,00±4,69 %).

Таблица 1

Сравнительная динамика уровней ААТ к NR2A-субъединице NMDA-рецепторов глутамата у больных, оперированных по поводу гемодинамически значимых стенозов ВСА, в зависимости от наличия в клинической картине эпилептического синдрома

Период контроля	Отсутствие эпилептического синдрома в клинической картине (n=84)			Наличие эпилептического синдрома в клинической картине (n=8)			P
	X	S	S _x	X	S	S _x	
До операции	157,90	15,94	1,74	166,00	13,27	4,69	p>0,05
Через 30 мин после пережатия ВСА	175,33*	25,41	2,77	185,62*	18,76	6,63	p>0,05
Через 3 часа после операции	145,75* **	15,12	1,65	153,75* **	12,84	4,54	p>0,05
Через 3 суток после операции	126,29* **	13,34	1,45	134,37* **	15,35	5,43	p>0,05
Через 14 суток после операции	113,44* **	14,47	1,58	116,25* **	11,86	4,19	p>0,05

* – достоверно по сравнению с предшествующим уровнем (p<0,05); ** – достоверно по сравнению с уровнем ААТ до операции (p<0,05).

В 1 группе больных повышение уровня ААТ к (NR2A) на 11 % регистрировалось уже через 30 мин после начала основного этапа операции – пережатия ВСА – и последующей эндартерэктомии (p<0,05). После восстановления кровотока через 3 часа отмечалось существенное снижение уровня ААТ к (NR2A) ниже исходного, и в дальнейшем, в течение 2 недель, отмечалось постепенное снижение уровня ААТ к (NR2A) до близких к нормальным значений (p<0,05).

Во 2 группе больных динамика уровня ААТ к (NR2A) соответствовала таковой в 1 группе: повышение уровня ААТ к (NR2A) на 11,8 % также регистрировалось через 30 мин после начала основного этапа операции (p<0,05). После восстановления кровотока через 3 часа отмечалось снижение уровня ААТ к (NR2A), однако к концу 2-й недели уровень ААТ к (NR2A) оставался несколько выше нормальных значений – 116,25±4,19 % (p<0,05). При сравнительном анализе динамики уровней ААТ к NR2A субъединице NMDA-рецепторов глутамата в исследуемых группах достоверной разницы не зарегистрировано (табл. 1).

Уровень ААТ к (GluR1) во 2 группе до операции существенно превышал нормальные значения, в 1 группе находился в пределах нормы (2 группа – 128,12±3,69 %, 1 группа – 105,45±1,55 %).

В 1 группе больных повышение уровня ААТ к (GluR1) на 25 % регистрировалось только через 3 часа после начала основного этапа операции (p<0,05). При этом стабильно высокий уровень ААТ к (GluR1) сохранялся достаточно длительно, и медленное снижение его регистрировалось к 14-м суткам после операции до близких к нормальным значений (p<0,05).

Во 2 группе больных повышение уровня ААТ к (GluR1) на 10 % также регистрировалось только через 3 часа после начала основного этапа операции (p<0,05). К 3-м суткам после операции уровень ААТ к (GluR1) был выше исходного на 14,1 %.

Таблица 2

Сравнительная динамика уровня ААТ к GluR1-субъединице AMPA-рецепторов глутамата у больных, оперированных по поводу гемодинамически значимых стенозов ВСА, в зависимости от наличия в клинической картине эпилептического синдрома

Период контроля	Отсутствие эпилептического синдрома в клинической картине (n=84)			Наличие эпилептического синдрома в клинической картине (n=8)			P
	X	S	S _x	X	S	S _x	
До операции	105,45	14,22	1,55	128,12	10,44	3,69	p<0,05
Через 30 мин после пережатия ВСА	106,96	13,96	1,52	127,50	8,63	3,05	p<0,05
Через 3 часа после операции	132,51* **	13,79	1,50	140,87* **	9,26	3,27	p>0,05
Через 3-е суток после операции	130,17* **	13,15	1,43	146,25**	6,23	2,20	p<0,05
Через 14 суток после операции	114,30* **	12,42	1,35	127,87*	6,47	2,29	p<0,05

* – достоверно по сравнению с предшествующим уровнем (p<0,05); ** – достоверно по сравнению с уровнем ААТ до операции (p<0,05).

К 14-м суткам после операции уровень ААТ к (GluR1) достигал значений исходного, оставаясь при этом выше нормальных значений (p<0,05).

При сравнительном анализе в исследуемых группах по периодам контроля выявлена разница уровней ААТ к GluR1-субъединице AMPA-рецепторов глутамата (p<0,05), при этом уровень ААТ к (GluR1) был существенно выше во 2 группе (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе динамики уровней ААТ к NR2A-субъединице NMDA и GluR1-субъединице AMPA-рецепторов глутамата на фоне изменения мозгового кровотока в общей серии наблюдений (n = 92) выявлены определенные закономерности. Как в 1, так и во 2 группах больных динамика уровней ААТ как критерия степени альтерации и восстановления NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата носила относительно стереотипный характер. Стереотипизм динамики уровня ААТ к (NR2A) и (GluR1) субъединицам был различен.

Реакция NMDA-рецепторов глутамата на ухудшение кровотока в пораженном сосудистом бассейне во время операции развивалась быстро, в режиме реального времени. Повышение уровней ААТ к (NR2A) регистрировались в 1 и 2 группах больных через 30 мин после начала основного этапа операции – пережатия ВСА и последующей эн-дартерэктомии (p<0,05). При восстановлении и объективном улучшении артериального мозгового кровотока в пораженном сосудистом бассейне восстановление NMDA-рецепторов глутамата протекало быстро. Уровень ААТ в обеих группах в 5 период контроля (14 сутки после операции) практически приближался к нормальным значениям.

Реакция AMPA-рецепторов глутамата развивалась с латентным периодом. Повышение уровня ААТ к (GluR1) регистрировалось только через 3 часа – 3-е суток после операции (p<0,05). При восстановлении или улучшении мозгового кровотока в пора-

женном сосудистом бассейне восстановление структуры AMPA-рецепторов глутамата происходило медленно. В 5-й период контроля в обеих группах уровень ААТ к (GluR1) превышал нормальные показатели, а в 1 группе больных превышал исходный уровень (p<0,05).

Во 2 группе больных, в клинической картине у которых регистрировался эпилептический синдром, преобладала альтерация AMPA-рецепторов глутамата: уровень ААТ к (GluR1) до операции в группе превышал нормальные значения и был выше, чем в 1 группе (p<0,05). При однотипном характере динамика

уровней ААТ к (GluR1) в обеих группах во 2 группе во все периоды контроля уровень ААТ к GluR1-субъединице AMPA-рецепторов глутамата был выше, чем в 1 группе (p<0,05).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев, Е. И. Ишемическая болезнь головного мозга / Е. И. Гусев // Вестник РАМН. – 1993. – № 7. – С. 34 – 39.
2. Дамбинова, С. А. Патент 6G01 N 33/53, C12Q1/04, A61K 39/00 / С. А. Дамбинова. – 27.01.97.
3. Поляков, Ю. И. Диагностика эпилепсии и оценка степени компенсации болезни в процессе терапии методом биохимического тестирования пароксизмальной активности головного мозга: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю. И. Поляков. – СПб., 1997.
4. Прохорова, Э. С. Эпилептические припадки при нарушении мозгового кровообращения у больных гипертонической болезнью и атеросклерозом: автореф. дис. ... д-р мед. наук / Э. С. Прохорова. – М., 1982.
5. Рудакова, И. Г. Возрастные аспекты эпилепсии у взрослых / И. Г. Рудакова, С. В. Котов, А. С. Котов // Нервные болезни. – 2007. – № 4. – С. 2 – 9.
6. Astrup, J. Cortical evoked potential and extracellular K⁺ and H⁺ at critical level of brain ischemia / J. Astrup // Stroke. – 1977. – Vol. 8(1). – P. 51 – 57.
7. Haddad, G. G. O₂ deprivation in the central nervous system: on mechanisms of neuronal response, differential sensitivity and injury / G. G. Haddad, C. Jiang // Prog. Neurobiol. – 1993. – Vol. 40. – P. 277 – 318.
8. Hauser, W. A. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Richester. Minnesota: 1935 – 1984 / W. A. Hauser, J. F. Annegers, L. T. Kurland // Epilepsia. – 1993. – № 34. – P. 453 – 468.
9. Hegstad, E. Amino-acid release from human cerebral cortex during simulated ischaemia *in vitro* / E. Hegstad [et al] // Acta Neurochir. (Wien). – 1996. – Vol. 138(2). – P. 23.
10. Kyriakides, T. The magnitude of the problem: stroke from carotid bifurcation disease without hremonitory transient ischemic attacks / T. Kyriakides, L. T. Middleton // Cerebral revascularization / eds by E. Bernstein [et al]. – London: Med. Orion, 1993. – P. 15 – 23.
11. Luhdorf, K. Epilepsy in elderly: prognosis / K. Luhdorf, L. K. Jensen, A. M. Plesener // Acta Neurol. Scand. – 1986. – № 74. – P. 409 – 415.
12. Matsumoto, H. Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: interictal manifestations / H. Matsumoto, C. Ajmone-Marsan // Exp. Neurol. – 1964. – № 9. – P. 286 – 304.

13. Najm, I. M. Epileptogenicity correlated with increased N-methyl-D-aspartate receptor subunit / I. M. Najm [et al] // *Epilepsia*. — 2000. — № 41(8). — P. 971—976.

14. Olney, J. W. New mechanisms of excitatory transmitter neurotoxicity / J. W. Olney // *J. Neural. Transm.* — 1994. — Suppl. Vol. 43. — P. 47—51.

15. Obrenovitch, T. P. Evidence against high extracellular glutamate promoting the elicitation of spreading depression by potassium / T. P. Obrenovitch, E. Zilkha, J. Urenjak // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 1996. — Vol. 160. — P. 923—931.

16. Obrenovitch, T. P. Excitotoxicity in neurological disorders — the glutamate paradox / T. P. Obrenovitch [et al] // *Int. J. Dev. Neurosci.* — 2000. — Vol. 18(2—3). — P. 281—287.

17. Siesjo, B. K. Calcium fluxes, calcium antagonists, and calcium-related pathology in brain ischemia, hypoglycemia, and spreading depression: a unifying hypothesis / B. K. Siesjo, F. Bengtsson // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 1989. — Vol. 9. — P. 127—140.

РЕЗЮМЕ

В. Н. Очколяс, А. А. Скоромец, С. А. Дамбинова

Особенности альтерации и темпа восстановления NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата у больных с постинсультной эпилепсией в условиях улучшения мозгового кровотока

Обследованы 92 больных, оперированных по поводу гемодинамически значимых стенозов внутренней сонной артерии. Изучены частота и клинические особенности постинсультной эпилепсии. Показаны особенности восстановления NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата у больных с постинсультной эпилепсией на фоне улучшения артериального кровотока.

Ключевые слова: ишемический инсульт, каротидная эндартерэктомия, постинсультная эпилепсия, NMDA- и AMPA-рецепторы глутамата.

SUMMARY

V. N. Ochkolyas, A. A. Skoromets, S. A. Dambinova

Features of alteration and recovery rate of NMDA- and AMPA-glutamate receptors in the post-stroke epilepsy patients with improving cerebral blood flow

92 patients who had been operated for hemodynamically significant stenosis of the internal carotid artery were under investigation. Attention was paid to the frequency and clinical specificity of the post-stroke epilepsy as well as to the features of restoration of NMDA- and AMPA-glutamate receptors in the patients with post-stroke epilepsy and improved arterial blood flow.

Key words: ischemic stroke, carotid endarterectomy, post-stroke epilepsy, NMDA- and AMPA-glutamate receptors.

© Д. В. Васендин, С. В. Мичурина, И. Ю. Ищенко, 2013 г.
УДК [612.438:612.57]-092.4

**Д. В. Васендин, С. В. Мичурина,
И. Ю. Ищенко**

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В КОРКОВОМ ВЕЩЕСТВЕ ТИМУСА В КАТАБОЛИЧЕСКОЙ ФАЗЕ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ

Сибирская государственная геодезическая академия, г. Новосибирск;
Новосибирский научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН

Постоянная изменчивость внешней среды во многом определяет динамичность, многогранность приспособительных реакций организма и его систем. Все возрастающая и усложняющаяся зависимость между процессами жизнедеятельности и влиянием на них многочисленных средовых факторов заставляет большое внимание уделять изучению фундаментальных основ адаптации.

Актуальность проблемы адаптации к такому неблагоприятному (стрессовому) фактору окружающей среды, как высокая температура, определяется той важной ролью, которую температура играет

в жизни любого живого организма. Зависимость от температуры окружающей среды большинства процессов жизнедеятельности делает ее важнейшим экологическим фактором, приспособление к которому может иметь решающее значение для выживания организма.

Изучение биологических эффектов действия на живой организм высокой внешней температуры в эксперименте позволяет получить сведения о структурных и функциональных основах адаптации, дезадаптации и восстановления органов и их систем. Морфологический аспект этой проблемы изучен недостаточно. Поэтому **целью** нашего исследования было выявить и оценить характер структурных изменений в тимусе на различных сроках острого периода (5 ч, 3-е сут.) после проведения экспериментальной гипертермии (ЭГ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте использовались крысы-самцы «Вистар», по 15 животных в каждую временную точку. Разогревание экспериментальных животных производилось в полном соответствии со «Способом экспериментального моделирования общей гипертермии у мелких лабораторных животных» [11].

Тимус фиксировали в растворе по Телесницкому, обезжизивали в серии спиртов возрастающей концентрации и заливали в смесь парафина с добавлением воска. Срезы изготавливали на ротации-

онном микротоме, окрашенные препараты заключали в канадский бальзам. Определение относительной площади коркового вещества, капсулы и междольковых перегородок проводили на срезах толщиной 10 мкм, окрашенных гематоксилином Майера и эозином, используя метод наложения точечных морфометрических сеток [1]. Срезы морфометрировали при увеличении в 16 раз, морфометрию железистых образований проводили при увеличении в 200 раз. Клеточный состав тимуса изучали на срезах толщиной 5 мкм, окрашенных азуром II и эозином. При увеличении в 1000 раз подсчитывали абсолютное количество клеток на стандартной площади 4500 мкм², дифференцируя следующие клеточные элементы: иммунобласты, средние и малые лимфоциты, клетки с фигурами митозов, клетки с пикнотическими ядрами, эпителиальные клетки, макрофаги.

Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента [9]. Результаты обработаны при помощи пакета программ «Statistica 6.0». Различия сравниваемых показателей принимались как значимые при $p < 0,05$.

Экспериментальные работы выполнены в Центральной научно-исследовательской лаборатории Новосибирского государственного медицинского университета с соблюдением правил биоэтики, у-

вержденных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для лабораторных или иных целей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наши наблюдения показали, что воздействие на организм крыс ЭГ приводит к выраженным изменениям на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях в корковом веществе тимуса, которые характерны для катаболической фазы, соответствующей в нашем эксперименте острому (5 ч, 3-е сут.) постгипертермическому периоду [8].

В первые часы рассматриваемого периода (5 ч после ЭГ) относительный вес тимуса не отличался от показателя в контрольной группе. Морфометрически обнаружено увеличение относительной площади коркового вещества органа и уменьшение размеров мозгового вещества, что привело к росту К/М индекса. К концу острого периода (3-е сут. после ЭГ) на фоне достоверного снижения относительного веса тимуса отмечено восстановление долевых соотношений коркового и мозгового вещества органа до уровня контроля [4].

Плотность всех клеточных элементов и сумма всех лимфоцитов имели тенденцию к снижению (таблица). Основной вклад в эти изменения вно-

сит уменьшение численности лимфоидных клеток: значительно снизилось как абсолютное, так и относительное количество зрелых лимфоцитов в обе временные точки острого периода. По-видимому, значительный вклад в эти изменения вносят следующие процессы — миграция зрелых лимфоцитов из коры и гибель дифференцированных Т-лимфоцитов, а также развитие отечных процессов, что согласуется с точкой зрения других исследователей [7, 12].

Отмечено увеличение численности средних лимфоцитов (в виде выраженной тенденции). Рост числа средних лимфоцитов, по-видимому, свидетельствует об усилении лимфоцитопозитической функции и ускорении созревания имеющихся тимоцитов, что рассматривается нами как компенсаторные процессы. К 5-му часу после проведения ЭГ возросло число митотически делящихся клеток, а к концу катаболической фазы этот показатель был близок к контрольному значению.

Клеточный состав субкапсулярной зоны коркового вещества тимуса у крыс контрольной группы и в остром постгипертермическом периоде (M±m)

Виды клеток	Контроль	Сроки после воздействия ЭГ	
		5 ч	3-е сут
Имунобласты: абсолютное количество	25,5±2,2	25,8±3,83	26,5±1,97
относительное количество, %	14,85±1,46	15,05±1,42	17,38±2,17
Средние лимфоциты: абсолютное количество	14,0±2,0	20,0±2,24	20,75±2,51
относительное количество, %	8,13±1,16	11,76±0,99*	13,32±0,87*
Малые лимфоциты: абсолютное количество	119,0±5,99	101,4±3,42*	92,5±9,22*
относительное количество, %	68,72±1,71	60,25±2,36*	59,64±2,75*
Сумма всех лимфоцитов: абсолютное количество	158,5±5,81	147,2±7,31	139,75±9,8
относительное количество, %	91,71±0,63	87,07±0,48*	90,16±0,62#
Клетки с фигурами митозов: абсолютное количество	3,33±0,61	4,4±1,30	3,5±0,75
относительное количество, %	1,94±0,36	2,52±0,6	2,23±0,39
Клетки с пикнотическими ядрами: абсолютное количество	2,67±0,37	6,0±1,27*	3,0±1,56
относительное количество, %	1,53±0,17	3,58±0,79*	1,82±0,81
Макрофаги: абсолютное количество	2,33±0,23	7,2±1,24*	2,0±0,82#
относительное количество, %	1,35±0,13	4,27±0,74*	1,37±0,55#
Эпителиальные клетки: абсолютное количество	6,0±1,06	4,4±0,67	6,75±0,73#
относительное количество, %	3,47±0,13	2,57±0,3	4,42±0,65#
Сумма клеток	172,83±6,18	169,2±9,17	155±10,92

Примечание: абсолютное количество – число клеток на стандартной площади – 4500 мкм²; относительное количество (%) от общего количества клеток; * – отличия значимы в сравнении с показателями интактных животных при $p < 0,05$; # – отличия значимой в сравнении с показателями животных экспериментальной группы "ЭГ + 5 ч".

Отмеченное нами в первые часы после разогревания усиление процесса гибели клеток в исследованной зоне органа подтверждается морфометрическими данными на световом уровне, а именно — увеличением количества лимфоидных клеток с пикнотическими ядрами и числа макрофагов с окрашенными тельцами (tingible body macrophages), ярко выраженной макрофагальной реакцией: к 5-му часу после ЭГ более чем в 2 раза увеличилось абсолютное и относительное число этих фагоцитирующих клеток (рис. 1).

Мы наблюдали также появление большого количества дегранулированных тучных клеток — это явление взаимосвязано с имеющим место повышением сосудистой проницаемости и вносит серьезный вклад в усиление процесса гибели лимфоцитов в корковом веществе тимуса [5]. На ультраструктурном уровне в макрофагах отмечено содержание крупных вторичных лизосом разной электронной плотности, активный комплекс Гольджи, умеренное содержание митохондрий с хорошо выраженными кристами и профилей гранулярного эндоплазматического ретикулаума, большое количество рибосом и полисом. Численность эпителиальных клеток, как и относительная площадь эпителиальных железистых образований, значительных изменений не претерпела. Встречались скопления тесно контактирующих эпителиальных клеток, охватывающих остатки разрушенных клеточных элементов, и трубчатые структуры, стенка которых образована однослойным эпителием. Однако именно на ультраструктурном уровне были обнаружены значительные разрушения эпителиальных клеток: баллонообразное расширение профилей гранулярного эндоплазматического ретикулаума, осыпание с его мембран рибосом, что является признаком нарушения синтетических процессов (рис. 2).

В митохондриях наблюдалось набухание митохондриального матрикса, дезорганизация и разрушение крист, что является признаком тканевой (гистотоксической) гипоксии. В основе гипоксии лежит инактивация митохондриальных ферментных и ионотранспортных комплексов [6]. В конечном итоге, отмечалось разрушение цитоплазматической мембраны и выход остатков органелл в межклеточное пространство. Логично, что переполнение интерстициального пространства клеточным детритом и повышение в нем уровней молекул средней массы [3] приводит к нарушению работы интерстициальных несосудистых путей массопереноса [2], удержанию жидкости в нем и отечным явлениям, что способствует развитию тканевой гипоксии [6].

Во многих случаях определялось разрушение цитоплазматической мембраны и выход остатков органелл в межклеточное пространство.

Уже в первые часы после воздействия ЭГ отмечено увеличение периваскулярных пространств,

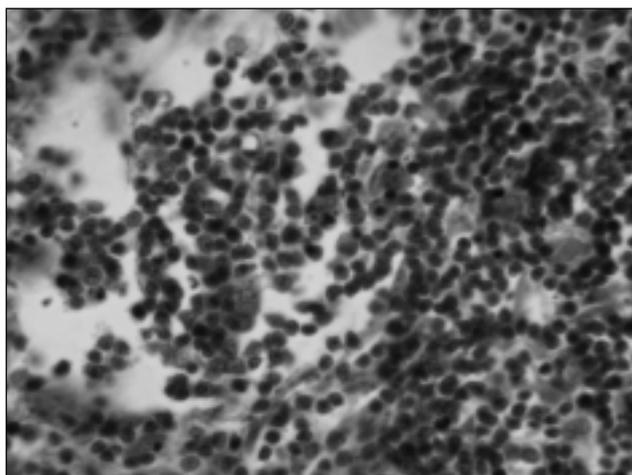


Рис. 1. Макрофаги с окрашенными включениями (tingible body macrophages) в тимусе крыс группы «ЭГ + 5 ч». Окраска гематоксилином Майера и эозином. Объектив 40, окуляр 10

особенно в области корковомедулярного соединения. Обращает на себя внимание очень большое количество пиноцитозных везикул в эндотелиоцитах капилляров и венул, разволокнение базальных мембран, особенно со стороны периваскулярных эпителиальных клеток, расширение периваскулярных пространств, наличие в них соединительнотканых фибрилл и детрита разрушенных эпителиальных клеток. На светооптическом уровне отмечается появление плазматических клеток на фоне большого числа лимфоидных клеточных элементов, заполняющих периваскулярные пространства. Ультраструктурно выявлено, что плазматические клетки очень активны — профили их гранулярного эндоплазматического ретикулаума расширены, заполнены электронно-светлым материалом и образуют с митохондриями мито-ГЭР-комплексы.

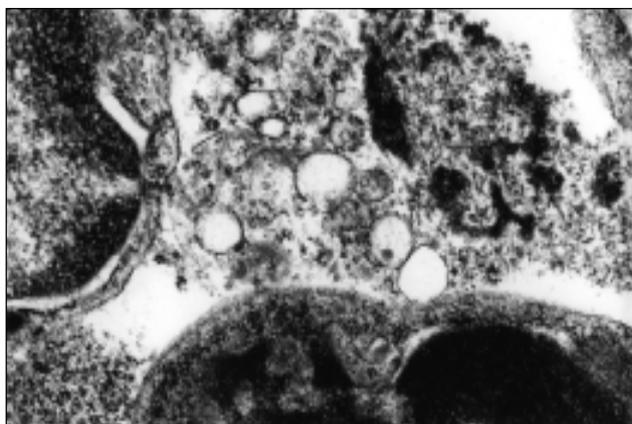


Рис. 2. Тимус крыс группы «ЭГ + 5 ч». Разрушение эпителиальной клетки. Выход детрита в межклеточное пространство. Увеличение 15 000

Количество макрофагов снизилось достоверно по сравнению с группой «ЭГ + 5 ч» и вернулось к исходному контрольному уровню.

Обращают на себя внимание изменения, обнаруженные на светооптическом уровне в эпителиальном компартменте. Морфометрически выявлено статистически значимое увеличение абсолютного (на 53 %) и относительного числа отдельных эпителиальных клеточных элементов, что можно объяснить острой необходимостью усиления тимических гормонов [10]. Установлено, что относительная площадь железистых образований статистически значимо возросла к моменту завершения катаболической фазы по сравнению с группой «ЭГ + 5 ч». При этом встречаются железистые образования, стенка которых образована несколькими слоями эпителиальных клеток, находящихся в тесном контакте с венами.

На ультраструктурном уровне в эпителиальных клетках продолжают выявляться признаки разрушений: разбухание и вакуолизация митохондриального матрикса, дезорганизация и разрушение крист, баллонообразное расширение профилей ГЭР, осыпание с мембран ретикулума рибосом, разрушение цитоплазматической мембраны и выход остатков органелл в межклеточное пространство.

К концу рассматриваемого периода признаки периваскулярного отека в области корковомедулярного соединения сохранялись. Электронномикроскопически выявлено, что базальные мембраны со стороны эндотелия капилляров и венул, а особенно со стороны периваскулярных эпителиальных клеток, разрыхлены; в просвете периваскулярных пространств встречался хлопьевидный материал и мембранные остатки органелл из разрушенных клеток. В самих периваскулярных эпителиальных клетках выявлена баллонизация профилей ГЭР, вакуолизация митохондрий, часто разрушена клеточная мембрана, и содержимое этих клеток оказывается в периваскулярном пространстве.

На светооптическом уровне в периваскулярных пространствах выявлено значительное количество плазматических клеток.

Рядом с сосудами обнаружены тучные клетки преимущественно II и III степени дегрануляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при воздействии на организм высокой внешней температуры формируется острая (акцидентальная) инволюция тимуса в стадии гипотрофии, основу морфогенеза которой составляет атрофический процесс, приводящий к уменьшению массы и объема органа, уменьшению размеров коркового вещества, угнетению лимфоцитопозитической функции и усилению гибели лимфоцитов по типу апоптоза, приводящее, в конечном итоге, к снижению численности лимфоидной популяции в ти-

мусе. Воздействие гипертермического фактора приводит к нарушению целостности гематотимического барьера, что является одним из основных патогенетических механизмов акцидентальной трансформации тимуса. Увеличение проницаемости гематотимического барьера морфологически проявляется увеличением объемной плотности микропиноцитозных везикул в эндотелии кортикальных капилляров и плазмоцитарно-макрофагальной инфильтрацией перикапиллярных зон коркового слоя — это делает возможным проникновение в корковое вещество и капсулу тимуса антигенов, В-лимфоцитов, эозинофилов. Одновременно с этим обнаружены признаки усиления секреции тимопоэтических пептидов из ретикулярных эпителиальных клеток премедулярной и субкапсулярной зон тимуса, необходимых для обеспечения полноценного иммуногенеза. Субклеточные признаки повреждения Т-клеток и макрофагов со снижением фагоцитарной способности при воздействии гипертермического раздражителя сочетаются с нарушениями цитоархитектоники клеток эпителия, эндотелия и септ, развитием на этом фоне реактивного склероза стромы. Эндокринный эпителий тимуса является наиболее уязвимым тканевым компонентом при воздействии высокой внешней температуры; пролиферация эпителиальных клеток с формированием эпителиальных тканей, сопровождающаяся развитием эпителиальных канальцев и увеличением частоты обнаружения паразитовидноподобных структур, свидетельствует об участии железистых образований в адаптивных реакциях тимуса на воздействие гипертермического стресса.

Полученные в ходе экспериментального моделирования данные являются теоретическим обоснованием для разработки мероприятий по предупреждению термических повреждений, коррекции нарушений и восстановлению поврежденных структур.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Автангидов, Г. Г.* Медицинская морфометрия: руководство / Г. Г. Автангидов. — М.: Медицина, 1990. — 384 с.
2. *Бородин, Ю. И.* Лимфатический регион и регионарная лимфодетоксикация / Ю. И. Бородин // Хирургия, морфология, лимфология. — 2004. — Т. 1. — № 2. — С. 5–6.
3. *Быкова, Е. В.* Патогенетические и клинические аспекты безопасности общей управляемой гипертермии высокого уровня (42,5–44,0 °С): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Новосибирск, 2006. — 32 с.
4. *Васендин, Д. В.* Морфометрическое исследование тимуса крыс Вистар после воздействия экспериментальной гипертермии / Д. В. Васендин, С. В. Мичурина, И. Ю. Ищенко // Лимфология. — 2009. — № 1–2. — С. 32–33.
5. *Зерчанинова, Е. И.* О роли тучных клеток в регуляции кроветворения при действии на организм экстремальных факторов: автореф. дис. ... канд. мед. наук/Е. И. Зерчанинова. — Екатеринбург, 2000. — 20 с.
6. *Лукьянова, А. Д.* Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции/А. Д. Лукьянова //

Бюл. эксперимент.биол. — 1997. — Т. 124. — № 9. — С. 244–254.

7. Нейроиммуноэндокринология тимуса / И. М. Кветной [и др]. — СПб.: ДЕАН, 2005. — 160 с.

8. Пахомова, Ю. В. Системные механизмы метаболизма при общей управляемой гипертермии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук/Ю. В. Пахомова. — Новосибирск, 2006. — 33 с.

9. Плохинский Н. А. Биометрия / Н. А. Плохинский. — М.: МГУ, 1970. — 367 с.

10. Селятицкая В. Г. Эндокринно-лимфоидные отношения в динамике адаптивных процессов / В. Г. Селятицкая, Л. А. Обухова. — Новосибирск: СО РАМН, 2001. — 168 с.

11. Способ экспериментального моделирования общей гипертермии у мелких лабораторных животных / А. В. Ефремов, Ю. В. Пахомова, Е. А. Пахомов [и др.] // Изобретения. Полезные модели. — 2001. — № 10. — С. 43–45.

12. Ярилин, А. А. Гомеостатические процессы в иммунной системе. Контроль численности лимфоцитов / А. А. Ярилин // Иммунология. — 2004. — № 5. — С. 312–320.

РЕЗЮМЕ

Д. В. Васендин, С. В. Мичурина, И. Ю. Ищенко

Особенности структурных изменений в корковом веществе тимуса в катаболической фазе после воздействия экспериментальной гипертермии

Установлено, что воздействие на организм крыс «Вистар» экспериментальной гипертермии приводит к формированию акцидентальной инволюции тимуса. Инволюция органа соответствовала катаболической фазе постгипертермического периода.

Ключевые слова: тимус, общая гипертермия, крысы «Вистар», инволюция.

SUMMARY

D. V. Vasendin, S. V. Michurina, I. Yu. Ischenko

Peculiarities of structural changes in the thymus cortical substance during catabolic phase after experimental hyperthermia

Experimental hyperthermia (EH) in the «Vistar» rats has been found to lead to formation of accidental involution of the thymus. The involution of this organ corresponded to the catabolic phase of the posthyperthermal period.

Key words: thymus, general hyperthermia, «Vistar» rats, involution.

© Коллектив авторов, 2013 г.
УДК [616.248+616-056.257]-08

**В. Н. Минеев, Т. М. Лалаева,
Т. С. Васильева, А. А. Кузьмина**

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РЕЗИСТИНА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ С ОЖИРЕНИЕМ

Кафедра госпитальной терапии имени академика М. В. Черноруцко-го Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Фенотип бронхиальной астмы с ожирением имеет целый ряд клинических особенностей, обсуждаются возможные механизмы, ведущие к формированию этого особого фенотипа [1]. Наш интерес пульмонологов, аллергологов к этому фенотипу бронхиальной астмы (БА) связан, прежде всего, с тем, что больные, страдающие БА и ожирением, плохо поддаются лечению стандартной терапией, нередко не удается осуществить эффективный контроль над заболеванием, которое имеет у этих больных тяжелое течение.

Известно, что имеются общие этиологические и патогенетические факторы формирования БА и ожирения [2], в частности, предполагается, что системное воспаление при ожирении посредством адипокинов может способствовать формированию БА. Многие проясняется при исследовании патогенетической роли таких адипокинов, как лептин

[4], адипонектин, однако также многое остается неизвестным в отношении патогенетической роли резистина. Тем не менее, участие резистина в патогенезе БА представляет несомненный интерес, учитывая, прежде всего, его провоспалительный характер эффектов. При этом в тех немногочисленных исследованиях, посвященных резистину при БА, получены противоречивые и дискуссионные данные.

Цель исследования — оценить уровни резистина у больных с фенотипом БА с ожирением и клиничко-патогенетическое значение этого адипокина.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовали 10 практически здоровых лиц и 55 больных БА. Диагноз «БА» устанавливали в соответствии с классификацией и критериями Международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (GINA, 2010) [10]. Больные получали медикаментозную терапию в соответствии со стандартами лечения (GINA, 2010).

Содержание резистина в плазме крови определяли с помощью иммуноферментного метода с использованием набора реактивов «Human Resistin ELISA», *BioVendor Czech Republic*.

Статистическую обработку материала выполняли с использованием стандартного пакета прикладного статистического анализа SPSS for Windows («Statistical Package for the Social Science», версия 13).

Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования уровня резистина в плазме крови у практически здоровых лиц и у больных БА приведены в табл. 1.

Из данных табл. 1 видно, что уровень резистина в группе больных БА практически не отличается от такового в группе практически здоровых лиц.

Более того, не выявлено различий в уровне резистина в группах больных БА с нормальной (ИМТ < 25 кг/м²) и избыточной (ИМТ ≥ 25 кг/м²) массой тела. Убедительные данные об отсутствии корреляции между уровнем циркулирующего резистина и маркерами ожирения, включая ИМТ, отношение объема талии к объему бедер (waist-to-hip ratio), массу жира и т. д. получены в работе [16].

Отсутствие различий в уровне резистина в сравниваемых группах в целом и в группах больных с избыточной массой тела, в частности, не вызывает удивления, учитывая тот факт, что, по данным литературы, уровни резистина при воспалении обнаруживаются либо повышенными, либо сниженными или неизменными [9]. При этом подчеркивается, что эти различия связаны с клиническими различиями в обследованных группах больных. С этим можно согласиться, более того — подобные различия указывают на необходимость изучения уровня этого гормона, связанного с жировой тканью, в строго однотипных по клиническим особенностям группах больных. С этой точки зрения, адекватным для подобных исследований является выделение так называемых клинико-патогенетических вариантов, разработанных в качестве концепции еще в 1982 г. член-корреспондентом РАМН, профессором Г. Б. Федосеевым [5], причем подход к выделению этих вариантов может быть шире.

В последнее время вопросу гетерогенности заболевания стали уделять и в «Рекомендациях Глобальной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой» (пересмотр 2010 г.) [10]. В документе рассматриваются гетерогенность как клинических проявлений БА, так и их ответа на проводимую терапию. При этом данное явление часто описывают

с точки зрения так называемого «фенотипа» и даже «субфенотипа» БА — совокупности характеристик, возникающих в результате взаимодействия между генетическими свойствами организма и факторами окружающей среды [6, 8].

Кстати, следует обратить внимание на то, что отсутствие различий в уровнях резистина между группами практически здоровых лиц и больных БА отмечены в ряде других работ [13, 18].

Учитывая выявленную нами однотипность изменений уровней резистина в группах практически здоровых лиц, больных БА с различными основными клинико-патогенетическими вариантами (АБА и НАБА), а также в группах с различным ИМТ, необходимо было выяснить, с какими клиническими или лабораторными характеристиками могут быть связаны изменения уровней гормона. Результаты корреляционного анализа уровней резистина с клиническими и лабораторными характеристиками обследованных больных БА приведены в табл. 2.

Из данных табл. 2 видно, что уровень резистина имеет достоверную положительную корреляцию с ИМТ, причем только у больных с избыточной массой тела выявлена аналогичная корреляционная связь с наличием сопутствующей гипертонической болезни. Подобные связи важны, указывая, во-первых, не только на жировую ткань как источник резистина, но и на известную связь ожирения и артериальной гипертензии, которая может опосредоваться резистином.

Представляет интерес выявленная нами положительная корреляционная связь уровня резистина с наличием у больных в анамнезе хронического тонзиллита, ведущим этиологическим фактором которого, как известно, является стрептококковая инфекция групп А.

Объяснение этому факту кроется, вероятно, в данных исследования [11], в котором была впервые продемонстрирована гиперрезистинемия при тяжелой бактериальной стрептококковой инфекции группы А. В работе [11] подчеркивается, что главным источником резистина при подобной

стрептококковой инфекции являются нейтрофилы, мобилизованные в ответ на бактериальную инфекцию. В связи с этим обращает на себя внимание выявленная нами высокой степени ($p < 0,001$) корреляционная связь уровня резистина с содержанием нейтрофилов периферической крови. Более того, интересна также положительная корреляционная связь уровня резистина с уровнем фибриногена, что может быть понято, учитывая данные о том, что высвобождение

Таблица 1

Уровень резистина в плазме крови в обследованных группах (нг/мл, M±m)				
Обследованная группа	Уровень резистина в целом по группе	Уровень резистина		p
		лица с ИМТ < 25 кг/м ²	лица с ИМТ ≥ 25 кг/м ²	
		I	II	
Практически здоровые лица (1)	5,79±0,49 n = 10	5,80±0,54 n = 6	5,77±1,05 n = 4	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
		$p_{I-II} > 0,05$		
АБА (2)	5,97±0,42 n = 31	5,84±1,21 n = 7	6,01±0,44 n = 24	$p_{I-II} > 0,05$
		$p_{I-II} > 0,05$		
НАБА (3)	5,82±0,41 n = 24	5,85±0,70 n = 10	5,80±0,52 n = 14	$p_{I-II} > 0,05$
		$p_{I-II} > 0,05$		

резистина в указанных условиях происходит при участии стрептококкового M1-протеина, который, в свою очередь, формирует комплекс с фибриногеном [11].

Вполне понятно, что речь не идет об активной стрептококковой инфекции у обследованных нами больных, скорее, выявленные корреляционные связи указывают на особенности патогенеза тех больных БА, у которых имеется повышенный уровень резистина. Несомненно, что речь может идти о патогенезе так называемой «нейтрофильной астмы», во всяком случае, о субфенотипе подобной БА с участием в патогенезе резистина.

Что касается «нейтрофильной астмы», то этот вариант БА, как известно, характеризуется более тяжелым течением и резистентностью к терапии, чем так называемая «эозинофильная астма». Добавим, что существует целый ряд больных, у которых имеется комбинация патогенетических и клинических особенностей указанных вариантов БА.

Выявленные нами корреляционные связи указывают на то, что есть достаточные основания полагать, что повышенный уровень резистина связан, по-видимому, с характеристиками БА, которые включают, помимо нейтрофилии, также и повышенный уровень фибриногена, общего белка и ус-

Таблица 2

Корреляционные связи уровня резистина и клинико-лабораторных показателей у больных БА (коэффициент корреляции Кендала τ)

Показатель		Коэффициент корреляции		
		в целом по группе	ИМТ<25 кг/м ²	ИМТ≥25 кг/м ²
ИМТ (кг/м ²)		0,208* (n = 55)	–	0,320* (n = 38)
Наличие гипертонической болезни (нет/да)		0,261* (n = 55)	–	0,265* (n = 38)
Хронический тонзиллит (нет/есть)		-0,290* (n = 49)	-0,473* (n = 14)	–
Исследование функции внешнего дыхания	Raw до ингаляции бронхолитиком (см вод. ст.с/л)	0,197* (n = 51)	–	–
	Raw после ингаляции бронхолитиком (см вод. ст.с/л)	0,295** (n = 51)	–	0,289* (n = 39)
	Raw вд. после ингаляции бронхолитиком (см вод. ст.с/л)	0,218* (n = 51)	–	–
	Raw выд. после ингаляции бронхолитиком (см вод. ст.с/л)	0,272** (n = 51)	–	0,245* (n = 39)
	ФЖЕЛ (% от должного) до ингаляции бронхолитиком	-0,214* (n = 55)	–	–
	ФЖЕЛ (% от должного) после ингаляции бронхолитиком	-0,184* (n = 55)	–	–
	ОФВ1 (% от должного) после ингаляции бронхолитика	-0,188* (n = 60)	–	–
	СОС ₂₅₋₇₅ (% от должного) после ингаляции	-0,189* (n = 59)	–	–
МОС75 (% от должного) после ингаляции бронхолитика		-0,179* (n = 59)	–	–
Анализ крови	Содержание лейкоцитов, ×10 ⁹ /л	0,337** (n = 55)	0,489* n = 17	0,218* (n = 43)
	Клинический анализ крови, формула, % миелоциты	–	–	0,359* (n = 23)
	Содержание моноцитов, ×10 ⁹ /л	0,242* (n = 52)	–	–
	Содержание нейтрофилов, ×10 ⁹ /л	0,238** (n = 53)	0,400* n = 17	–
	СОЭ (мм/час)	0,276** (n = 55)	–	0,270* (n = 43)
	Содержание эозинофилов, ×10 ⁹ /л	0,279* (n = 34)	–	–
	Фибриноген, г/л	0,249* (n = 53)	–	0,285* (n = 40)
Общий белок, г/л		0,227* (n = 58)	0,409* n = 17	–
Цитограмма мокроты (содержание эозинофилов в %)		0,279* (n = 34)	–	–
Ингаляционные кортикостероиды на догоспитальном этапе (нет/есть)		0,248* (n = 55)	–	0,259* (n = 43)
Наличие глюкокортикоидной терапии (любой) (нет/есть)		0,227* (n = 52)	–	–
Применение антибактериальной терапии в клинике (нет/есть)		0,311** (n = 54)	0,625** n = 17	–

Примечание: приведены только показатели, имеющие достоверные значения; * – достоверные значения коэффициента корреляции Кендала τ ($p < 0,05$); ** – ($p < 0,01$).

коренную СОЭ. Добавим, что нами также выявлена положительная высокодостоверная корреляционная связь резистина с применением антибактериальной терапии в ходе лечения.

Тем не менее, с другой стороны, нами выявлена достоверная корреляционная связь уровня резистина с эозинофилией как крови, так и мокроты, что может указывать на смешанный характер воспаления (нейтрофильный и эозинофильный) у обследованных больных БА.

С клинической точки зрения, важны выявленные положительные корреляционные связи уровня резистина с применением глюкокортикоидных препаратов, в частности, ингаляционных.

Несомненно, что наиболее важные корреляционные связи выявлены с функциональными характеристиками внешнего дыхания, указывающие на возможное участие резистина в механизмах формирования бронхообструктивного синдрома и бронхиальной гиперреактивности.

Принимая во внимание подобные корреляционные связи, а также связи уровня резистина с применением глюкокортикоидных препаратов, представляло интерес исследовать уровень этого гормона у больных БА с различной тяжестью течения заболевания.

Было выявлено, что уровень резистина имел самые низкие значения при легком течении заболевания ($3,85 \pm 0,72$ нг/мл, $n = 4$), наибольшие — при течении средней тяжести ($6,09 \pm 0,33$ нг/мл, $n = 46$, $p = 0,04$). При тяжелом течении заболевания уровень резистина ($5,86 \pm 0,40$ нг/мл, $n = 5$, $p = 0,06$) в 1,5 раза превышал таковой при легком течении и практически не отличался ($p = 0,66$) от уровня при течении средней тяжести. Как видно из приведенных данных, уровень резистина в целом характеризует тяжесть течения БА. Аналогичные данные получены и в работе [15].

Нами дополнительно были исследованы 5 больных, страдающих так называемой «аспириновой БА». Как известно, этот вариант БА отличается наиболее тяжелым течением заболевания и часто связан с латентной риновирусной инфекцией респираторного тракта [19, 22]. Интерес к этому варианту БА вызван еще и потому, что моноцитарные клетки, как показано [14], являются ключевыми клетками при формировании латентного воспаления в нижних отделах респираторного тракта при БА. Отметим, что в нашем исследовании выявлена положительная достоверная корреляционная связь уровня резистина с уровнем моноцитов в периферической крови. Уместно также отметить, что моноцитарные клетки, наряду с нейтрофилами, являются одним из основных источников резистина у человека [7].

При исследовании уровня резистина у больных с аспириновой БА он составил $7,88 \pm 2,17$ ($n = 5$, $p \leq 0,05$), что в 2 раза выше такового у обследованных нами больных БА с легким течением заболевания. Заметим, что у больных с аспириновой БА

к моменту обследования заболевание имело среднетяжелое и тяжелое течение. Подобные факты еще раз подчеркивают представление о том, что уровень резистина, по-видимому, отражает такую важную особенность заболевания, как тяжесть его течения. Уместно также сказать, что уровень резистина характеризует тяжесть течения целого ряда различных заболеваний, таких как ИБС [21], ревматоидный артрит, остеоартроз с наличием вторичного синовита и узелковой формой, тяжелая стрептококковая инфекция [11], неспецифический язвенный колит, болезнь Крона [12]. Во всех этих заболеваниях проявляются, вероятно, провоспалительные свойства резистина, секретируемого различными клетками воспаления, причем клетками-мишенями являются так называемые резистинчувствительные клетки соответствующих органов.

Как известно, эндотелиальные клетки являются резистинчувствительными, секретируя эндотелин-1 [20, 21]. Кстати, нами ранее [3] было высказано предположение о том, что эндотелий и его дисфункция могут вносить вклад в воспалительные механизмы патогенеза БА, что, по-видимому, может быть опосредовано резистином.

Понимание патогенетической роли резистина при различных заболеваниях, в том числе и при БА, позволит разработать новый лечебный подход [7] на основе блокады функций резистина с помощью либо моноклональных антител, либо блокады соответствующего рецептора (пока рецептор к резистину не выделен), либо специфического ингибитора транскрипционного фактора NF-κB, который опосредует многие эффекты резистина [17].

В заключение необходимо отметить, во-первых, что уровень резистина в группе больных БА практически не отличается от такового в группе практически здоровых лиц, причем не выявлено различий в уровне резистина в группах больных с нормальной ($ИМТ < 25$ кг/м²) и избыточной ($ИМТ \geq 25$ кг/м²) массой тела.

Во-вторых, нами при БА выявлена достоверная корреляционная связь уровня резистина с показателями как аллергического, так и бактериального воспаления, что указывает на возможную патогенетическую роль резистина в группе больных со смешанным характером воспаления (эозинофильным и нейтрофильным).

В-третьих, выявлены корреляционные связи с функциональными характеристиками внешнего дыхания, указывающие на возможное участие резистина в механизмах формирования бронхообструктивного синдрома и бронхиальной гиперреактивности.

В-четвертых, полученные нами данные позволяют сделать вывод, что уровень резистина в целом характеризует тяжелое течение БА.

В дальнейшем планируется исследовать и сопоставить уровни резистина как провоспалительно-

го гормона с другим провоспалительным (лептин) и противовоспалительным (адипонектином) гормонами, связанными с жировой тканью, при БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Минеев, В. Н. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением / В. Н. Минеев [и др.] // Пульмонология. — 2012. — № 2. — С. 102–107.
2. Минеев, В. Н. Бронхиальная астма и ожирение: общие механизмы / В. Н. Минеев [и др.] // Клиническая медицина. — 2012. — Т. 89. — № 4. — С. 4–10.
3. Минеев, В. Н. Эндотелиальная дисфункция при бронхиальной астме как отражение аллергологического континуума / В. Н. Минеев, И. И. Нестерович, Ю. Д. Рабик // Мед. академ. журн. — 2006. — Т. 6. — № 2. — С. 94–101.
4. Минеев, В. Н. Содержание лептина в плазме крови при бронхиальной астме / В. Н. Минеев // Клиническая медицина. — 2009. — № 7. — С. 33–37.
5. Федосеев, Г. Б. Современные представления о причинах возникновения, особенностях течения и лечения бронхиальной астмы: актовая речь / Г. Б. Федосеев; 1-й Ленинград. мед. ин-т им. акад. И. П. Павлова. — Л., 1982. — 28 с.
6. Bel, E. H. Clinical phenotypes of asthma / E. H. Bel // Curr. Opin. Pulm. Med. — 2004. — Vol. 10. — P. 44–50.
7. Bokarewa, M. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties / M. Bokarewa [et al.] // J. Immunol. — 2005. — Vol. 174. — P. 5789–5795.
8. Bradding, P. Subclinical phenotypes of asthma / P. Bradding, R. H. Green // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. — 2010. — Vol. 10. — № 1. — P. 54–59.
9. Fantuzzi, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation / G. Fantuzzi // J. Allergy Clin. Immunol. — 2005. — Vol. 115. — P. 911–919.
10. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma, updated 2010 // URL: www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2010.
11. Johansson, L. Neutrophil-derived hyperresistinemia in severe acute streptococcal infections / L. Johansson [et al.] // J. Immunology. — 2009. — Vol. 183. — P. 4047–4054.
12. Karmiris, K. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease / K. Karmiris [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. — 2006. — Vol. 12. — P. 100–105.
13. Kim, K. W. Relationship between adipokines and manifestations of childhood asthma / K. W. Kim [et al.] // Pediatr. Allergy Immunol. — 2008. — Vol. 19. — № 6. — P. 535–540.
14. Korpi-Steiner, N. L. Human monocytic cells direct the robust release of CXCL10 by bronchial epithelial cells during rhinovirus infection / N. L. Korpi-Steiner [et al.] // Clin. Exp. Allergy. — 2010. — Vol. 40. — № 8. — P. 1203–1213.
15. Larochelle, J. Plasma resistin levels in asthmatics as a marker of disease state / J. Larochelle [et al.] // URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Larochelle%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17885852 // J. Asthma. — 2007. — Vol. 44. — № 7. — P. 509–513.
16. Lee, J. H. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects / J. H. Lee [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 4848–4856.
17. Lehrke, M. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans / M. Lehrke [et al.] // PLoS Medicine. — 2004. — Vol. 1. — Is. 2. — P. e45.
18. Leivo-Korpela, S. Adipokine resistin predicts anti-inflammatory effect of glucocorticoids in asthma / S. Leivo-Korpela [et al.] // J. Inflammation. — 2011. — Vol. 8. — P. 12.
19. Szczeklik, A. Aspirin-induced asthma as a viral disease / A. Szczeklik // Clin. Allergy. — 1988. — Vol. 18. — P. 15–20.
20. Verma, S. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction / S. Verma [et al.] // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — P. 736–740.
21. Wang, H. High serum resistin level may be an indicator of the severity of coronary disease in acute coronary syndrome / H. Wang // Chin. Med. Sci. J. — 2009. — Vol. 24. — № 3. — P. 161–166.
22. Wos, M. The presence of rhinovirus in lower airways of patients with bronchial asthma / M. Wos [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2008. — Vol. 177. — P. 1082–1089.

РЕЗЮМЕ

В. Н. Минеев, Т. М. Лалаева, Т. С. Васильева, А. А. Кузьмина

Клинико-патогенетическое значение резистина при бронхиальной астме с ожирением

Цель исследования — оценить уровни резистина у больных с фенотипом бронхиальной астмы (БА) с ожирением и оценить клинико-патогенетическое значение этого адипокина. Обследованы 10 практически здоровых лиц, 55 больных БА. Определение уровней резистина в плазме крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора реактивов «Human Resistin ELISA» (BioVendor Czech Republic). Уровень резистина в группе больных БА практически не отличался от такового в группе практически здоровых лиц, причем не выявлено различий в уровне резистина в группах больных с нормальной и избыточной массой тела. Выявлена достоверная корреляционная связь уровня резистина с показателями как аллергического, так и бактериального воспаления. Кроме этого, выявлены корреляционные связи уровней резистина с функциональными характеристиками внешнего дыхания. Полученные данные указывают на возможную патогенетическую роль резистина в группе больных БА со смешанным характером воспаления (эозинофильным и нейтрофильным). Сделан вывод о том, что уровень резистина в целом характеризует тяжелое течение БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, резистин.

SUMMARY

V. N. Mineev, T. M. Lalaeva, T. S. Vasiljeva, A. A. Kuzmina

Clinico-pathogenetic importance of resistin in the patients with bronchial asthma and obesity

The aim of the study was to evaluate the level of resistin in the patients with bronchial asthma (BA) and obesity and to appreciate the clinico-pathogenetic role of this adipokine. 10 healthy controls and 55 patients with BA were under examination. The plasma resistin level was measured by the enzyme immunoassay «Human Resistin ELISA» (BioVendor Czech Republic). The level of resistin in the BA patients did not differ from that in the healthy controls. There was no difference in the level of resistin in the groups of patients with normal and with excessive body mass indices. Significant correlation was found between the levels of resistin and the indices of allergic and bacterial inflammation. Besides, correlation was found between the levels of resistin and the data of the pulmonary function test. The data revealed indicate the putative pathogenetic role of resistin in the BA patients with mixed eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma. The conclusion is that the level of resistin characterizes severe course of BA in general.

Key words: bronchial asthma, obesity, resistin.

© О. Н. Титова, Н. А. Кузубова, Е. А. Суркова, 2013 г.
УДК 616.24-036.12:616.155.3

**О. Н. Титова, Н. А. Кузубова,
Е. А. Суркова**

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНО-ЛЕЙКОЦИТАРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

НИИ пульмонологии; Научно-методический центр по молекулярной медицине Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

В основе развития патофизиологических изменений при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) лежит формирование хронического воспаления в дыхательных путях, приводящее к деструктивным процессам в легочной паренхиме, ремоделированию легочной ткани и, как следствие, развитию необратимой бронхиальной обструкции и нарушению газообмена. Табачный дым, другие повреждающие агенты внешней среды индуцируют миграцию полиморфно-ядерных лейкоцитов в очаг воспаления, формируя хроническое воспаление в бронхолегочной системе.

Развивающийся воспалительный процесс характеризуется нарушением регуляции циркуляции лейкоцитов, эндотелиальной дисфункцией и сопровождается инфильтрацией и аккумуляцией иммунных клеток в легочной ткани. Увеличение числа активированных макрофагов, нейтрофилов, CD8+ Т-клеток в легочной паренхиме больных ХОБЛ обусловлено усилением притока лейкоцитов из кровяного русла и является следствием активации процессов адгезии и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов в окружающие ткани. Миграция лейкоцитов к месту воспаления включает следующие этапы: адгезия, проникновение через эндотелий, перемещение в направлении очага воспаления под влиянием химических факторов (хемотаксис), трансэпителиальная миграция.

Адгезия (прилипание) лейкоцитов на эндотелии сосудов состоит из фазы роллинга, активации эндотелия и непосредственно адгезии. Начальная степень лейкоцитарной адгезии (роллинг) представляет замедление перемещения клеток вдоль стенок кровеносных сосудов, захват лейкоцитов (capture), опосредованное взаимодействием между E-, P-селектинами на поверхности эндотелия и гликопротеиновыми лигандами PSGL1 и $\alpha 4\beta 1$ (VLA4) интегринами. P- и E-селектины появляются на активированных эндотелиальных клетках венозных сосудов в разное время. P-селектин начинает дей-

ствовать на ранних этапах воспаления, он обеспечивает начальную стадию, быстрый роллинг лейкоцитов. Уровень P-селектина у больных ХОБЛ достоверно превышает его концентрацию у здоровых людей и значительно возрастает в период обострения заболевания [16]. Одним из факторов, активирующих роллинг и адгезию нейтрофилов, является никотин [17]. С молекулами P-селектина связываются оказавшиеся рядом лейкоциты, имеющие на клеточной мембране комплементарные структуры (рецепторы): нейтрофилы, моноциты, лимфоциты. Первичное взаимодействие лейкоцитов с селектинами осуществляется через P-селектин гликопротеиновый лиганд-1 (PSGL-1), экспрессируемый на лейкоцитах. Синтез PSGL-1 на лейкоцитах (нейтрофилах, эозинофилах, моноцитах и лимфоцитах) больных ХОБЛ значительно превышает его экспрессию как у здоровых курящих, так и некурящих волонтеров [18].

E-селектин синтезируется в эндотелиальных клетках позднее. Индукция экспрессии E-селектина на поверхности эндотелия осуществляется провоспалительными цитокинами, в частности, TNF- α , IL-1. Высокие концентрации этих цитокинов в крови больных ХОБЛ приводят к значительной активации синтеза селектинов на поверхности эндотелия, приобретению выраженной способности связывать нейтрофилы [14]. В качестве сигналов активации синтеза селектинов могут служить воздействия таких хемокинов, как макрофагальный воспалительный протеин (MIP-1), макрофагальный хемоаттрактантный протеин (MCP-1), интерлейкин 8 (IL-8), миграция ингибирующего фактора (MIF), C5a-компонента комплемента. Увеличение количества молекул E-селектина на поверхности эндотелия приводит к снижению скорости роллинга. Установленная корреляция между уровнем E- и P-селектинов и значением ОФВ₁ дает основание использовать определение количества селектинов в крови больных ХОБЛ как маркера активности заболевания [7]. Взаимосвязь между увеличением концентрации P-селектина и снижением ОФВ₁ показана и в работе R. Walter et al. [21], однако эта зависимость не была статистически значима. Проведенные клинические исследования, а также использование экспериментальных моделей на животных подтверждают важную роль P- и E-селектинов в активации притока лейкоцитов в легкие и поддержании хронического воспаления, что дает основание рассматривать селектиноопосредованную адгезию лейкоцитов как начальную стадию формирования хронического воспаления и одну из возможных точек терапевтического воздействия [24]. CX3CL1 представляет молекулу адгезии на эндотелии кровеносных сосудов. Хроническая гипоксия, действие табачного дыма стимулируют синтез молекул CX3CL1 на эндотелии, которые

взаимодействуют с активированными лейкоцитами, несущими рецепторы CX3CR1 (CD8 + -, CD4 + -Т-лимфоциты, натуральные киллеры, моноциты/макрофаги). Молекулы CX3CL1 способны захватывать CX3CR1-лейкоциты из быстрого кровотока [10]. У больных ХОБЛ отмечается значительный синтез молекул CX3CL1, которые аккумулируют CX3CR1 + активированные лейкоциты на эндотелии в прекапиллярных участках кровеносных сосудов и способствуют их ремоделированию, в частности, оказывая влияние на дифференциацию и пролиферацию гладкомышечной ткани. CX3CL1-CX3CR1-опосредованная адгезия играет существенную роль в трансмиграции лейкоцитов при ХОБЛ и легочной гипертензии [31].

Следующий этап адгезии обусловлен взаимодействием между селектинами и гликопротеиновыми лигандами на поверхности лейкоцитов, нарастание количества которых приводит к прекращению перемещения лейкоцита вдоль эндотелиальной стенки сосуда и закреплению (arrest) лейкоцита на эндотелии. Последние события происходят с участием β 1- и β 2-интегринов. Интегрины представляют собой трансмембранные гликопротеины, экспрессируемые на поверхности лейкоцитов. Семейство β 2-интегринов содержит общую β -цепь (CD18) и переменную β -цепь (CD11a, b). Несмотря на то, что экспрессия лигандов молекул адгезии возрастает у всех больных ХОБЛ [28], динамика их синтеза отличается: синтез Mac-1 (CD11b/CD18) увеличивается на циркулирующих нейтрофилах у пациентов с ХОБЛ в период ремиссии, но снижается до нормальных значений в период обострения заболевания. Вместе с тем отличия в экспрессии PSGL-1 между периодом ремиссии и обострения ХОБЛ не установлены. Представленные результаты свидетельствуют о различии в регуляции синтеза Mac-1 и PSGL-1 на клеточной поверхности циркулирующих лейкоцитов. Фаза закрепления лейкоцита на поверхности эндотелия характеризуется взаимодействием между интегринными CD11a/CD18 (LFA-1) и межклеточными молекулами адгезии ICAM-1, VLA-4 и молекулами адгезии сосудистого эндотелия VCAM-1. ICAM-1 участвует в межклеточных взаимодействиях, преимущественно с моноцитами, которые играют важную роль в патогенезе ХОБЛ. Показано, что уровень ICAM-1 у пациентов с легочной обструкцией значительно превышает его уровень у здоровых волонтеров, хотя корреляционная связь уровня ICAM-1 в сыворотке со значением ОФВ₁ не выявлена. Повышение уровня ICAM-1 коррелировало со снижением ОФВ₁ только у курящих пациентов с ХОБЛ [21]. Количество растворимого VCAM-1 также увеличивается при ХОБЛ, особенно в период обострения заболевания, что может быть использовано для мониторинга тяжести заболевания, прежде всего, формирования

гипертензии [15]. Взаимодействие между интегринными и молекулами ICAM-1 и VCAM-1 значительно усиливает адгезию лейкоцитов и запускает цепь межклеточных сигнальных путей, в результате которых лейкоциты мигрируют через эндотелий.

Проникновение через эндотелий. Присоединившись к стенке сосуда, лейкоциты покидают кровеносное русло, проникнув между смежными эндотелиальными клетками.

Особенностью трансмиграции лейкоцитов в легкие является способность лейкоцитов проникать не только через посткапиллярные вены при системной циркуляции, но и через альвеолярные капилляры, диаметр которых часто меньше нейтрофила, что приводит к снижению времени миграции, так как стадия роллинга при этом отсутствует [9]. Показано, что трансмиграция нейтрофилов в легкие и их аккумуляция осуществляется только в том случае, если активация нейтрофилов произошла до проникновения его в легочную циркуляцию [19]. Миграция лейкоцитов в легкие может происходить через β 2-интегринзависимую и независимую активацию. A. J. Mackarel et al. на культуре эндотелиальных клеток НРАЕС показали, что в ответ на действие IL-8 или LTB₄ у здоровых волонтеров и пациентов ХОБЛ в период ремиссии трансмиграция нейтрофилов через легочные артерии осуществляется преимущественно β 2-интегриннезависимым путем, в то время как в период обострения ХОБЛ происходит β 2-интегринзависимая миграция нейтрофилов в легкие [13]. Скорость проникновения нейтрофилов в легочный кровоток зависит также от скорости их миграция через эпителиальный слой, а также от влияния других клеток воспаления (моноцитов, альвеолярных макрофагов) [22, 26]. I. S. Woolhouse et al. показали, что в системе *in vitro* миграция нейтрофилов, выделенных от пациентов с ХОБЛ, через эндотелий HUVEC значительно превышала миграцию нейтрофилов, полученных от здоровых доноров, как курящих, так и некурящих [25]. Помимо указанных факторов, на процесс эндотелиальной трансмиграции нейтрофилов могут оказывать влияние особенности (или нарушения) структуры нейтрофила. В настоящее время нет однозначного ответа о наличии или отсутствии специфических характеристик в структуре клеточной мембраны лейкоцитов (в частности, нейтрофилов) у больных ХОБЛ. С одной стороны, в ряде работ показана высокая экспрессия β 2-интегрина Mac-1, его длительная персистенция у пациентов с ХОБЛ [4, 27], с другой стороны, L. Wehlin et al. не обнаружили этих изменений [23].

Хемотаксис. Перемещение в направлении очага инфекции или воспаления под влиянием химического притяжения называется хемотаксисом. Процесс хемотаксиса регулируется присутствующими

щими на поверхности мигрирующих клеток белками (которые взаимодействуют с эндотелием, тканевыми клетками или внеклеточным матриксом), а также растворимыми сигнальными молекулами — хемокинами и другими хемоаттрактантами. Ключевыми хемоаттрактантами для нейтрофилов у больных ХОБЛ являются CXCL8 (IL-8), CXCL1 (Gro-a), CXCL5 (ENA-78), продуцируемыми активированными эпителиальными клетками и макрофагами. Активация синтеза этих хемокинов, а также рецепторов CXCR1 (IL-8) и CXCR2 (IL-8, Gro-a and ENA-78) способствует притоку нейтрофилов, моноцитов и Т-клеток в очаг воспаления у больных ХОБЛ. CXCR1 обладает более низкой аффинностью, но высокой специфичностью к ИЛ-8, опосредует влияние ИЛ-8 на экскрецию провоспалительных медиаторов и протеаз, в то время как CXCR2, с высокой аффинностью к целому ряду CXС-хемокинов (ИЛ-8, NAP-2, GRO- α), регулирует хемотаксис нейтрофилов и моноцитов. Уровень CXCR2 достоверно увеличивается на клетках легочного эпителия при обострении ХОБЛ, что способствует усилению притока нейтрофилов в очаг воспаления и запуску каскада реакций, индуцирующих фиброз [5].

Находясь вне связи с эндотелием, молекула CX3CL1 также действует как хемоаттрактант CX3CR1⁺-иммунных клеток и способствует аккумуляции клеток воспаления в легочной паренхиме. Блокирование этих рецепторов и/или использование ингибиторов ключевых ферментов, участвующих в синтезе хемокинов (в частности, фосфодиэстеразы-4), может быть альтернативой поиску новых лекарственных препаратов, направленных на непосредственное торможение эндотелиальной трансмиграции [1].

Трансэпителиальная миграция. Миграция нейтрофилов через эпителиальный слой осуществляется после их адгезии на базолатеральной поверхности эпителия и происходит между клетками (paracellular transport) в направлении апикальной мембраны, в отличие от эндотелиальной трансмиграции, где миграция лейкоцитов осуществляется как между клетками, так и через клетки (transcellular transport). При этом запускается сложный механизм межклеточного взаимодействия благодаря молекулам клеточной поверхности как лейкоцитов, так и эпителия: CD47, SIRP α , SIRP β .

Роль ICAM в миграции лейкоцитов через эпителий окончательно не установлена. С одной стороны, согласно ряду исследователей, молекулы ICAM экспрессируются на базолатеральной поверхности альвеолярного эпителия, обеспечивая начальный этап трансэпителиальной миграции, при этом бронхиальный эпителий больных ХОБЛ секретирует достоверно больше молекул ICAM по сравнению со здоровыми курильщиками [2]. С другой сто-

роны, В. Н. Kang et al. [11] не получили строгих доказательств роли ICAM в миграции нейтрофилов через альвеолярный эпителий, показана и роль VCAM в нейтрофил-эпителиальной адгезии [20].

В процессе трансмиграции лейкоцитов через эпителий происходит нарушение его основной функции — барьерной. Эти нарушения могут быть кратковременными в случае нормального иммунного ответа, однако при хронической патологии, в частности, при ХОБЛ, значительное число активированных лейкоцитов (прежде всего, нейтрофилов) может вызывать длительное повреждение эпителия как механическим способом, так и с выделением в окружающую среду протеазы и оксиданты [8]. Увеличение протезной активности в легочной паренхиме обуславливает снижение эластических свойств легких, отсутствие растяжимости легочной ткани, гипервентиляцию легких, формирование эмфиземы. Данные о роли сериновых протеаз в миграции лейкоцитов, в том числе и при ХОБЛ, противоречивы и требуют дальнейших исследований: с одной стороны, установлена их роль в индукции апоптоза клеток эпителия и эндотелия, что способствует нарушению архитектуры легочной ткани, усилению трансмиграции лейкоцитов [29]. С другой стороны, действие протеаз снижает степень адгезии лейкоцитов к эпителию, повреждая межклеточное взаимодействие лейкоцит-эпителиоцит [30]. Наряду с сериновыми протеазами, нейтрофилы и альвеолярные макрофаги при ХОБЛ продуцируют значительное количество металлопротеиназ (MMPs). Действие MMPs направлено, прежде всего, на деградацию экстраклеточного матрикса (ЕСМ). Влияние MMPs на миграцию лейкоцитов в очаг воспаления осуществляется благодаря их действию на цитоскелет, протеолиз ЕСМ и непосредственно на молекулы адгезии [3].

У больных ХОБЛ, наряду с действием протеаз, оксиданты (производные альвеолярных макрофагов и нейтрофилов) играют значительную роль в повреждении структуры эпителия верхних и нижних дыхательных путей, способствуя прогрессированию воспаления, усилению миграции лейкоцитов в дыхательные пути. Действия свободных радикалов кислорода в патофизиологических процессах при ХОБЛ определяются как непосредственным воздействием на клетки-мишени, так и опосредованным влиянием через активацию факторов транскрипции провоспалительных цитокинов, хемоаттрактантов, что также усиливает приток лейкоцитов в ткань легкого. Показано, что действие оксидантов вызывает апоптоз и некроз эпителия [12]. Свободные радикалы кислорода нарушают взаимодействие биологически активных молекул с их рецепторами на эндотелии, способствуя формированию эндотелиальной дисфункции, развитию легочной гипертензии [6].

Таким образом, развивающийся патологический процесс при ХОБЛ характеризуется нарушением регуляции циркуляции лейкоцитов, эндотелиальной дисфункцией и сопровождается инфильтрацией и аккумуляцией иммунных клеток в легочной ткани. Лейкоциты подвергаются воздействию цитокинов, хемотаксических факторов, компонентов поверхности эндотелия и внеклеточного матрикса. Эти факторы способны активировать клетку и включить программу ее миграции. В этой связи исследование молекулярных механизмов миграции лейкоцитов в очаг воспаления при ХОБЛ необходимо для дальнейшего поиска лекарственных средств, способных привести к замедлению миграции лейкоцитов сквозь эндотелий, особенно усиливающейся в период обострения заболевания. От функционального состояния эндотелия зависит не только проникновение лейкоцитов с последующим запуском и проградцентным развитием патологического процесса, но и формирование легочной гипертензии, степень которой нарастает в зависимости от тяжести заболевания и активности воспалительного процесса. Поэтому одной из стратегических задач может быть разработка лекарственных препаратов, способных за счет оптимизации функции эндотелия замедлить как миграцию лейкоцитов в легочную ткань и, соответственно, прогрессирование воспалительных изменений, так и развитие легочной гипертензии — одного из жизнеугрожающих осложнений при ХОБЛ. Решение поставленной задачи будет способствовать приближению победы над этим заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barnes, P. J. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease / P. J. Barnes // *Am. J. Respir. Cell Mol Biol.* — 2009. — № 41. — P. 631–638.
2. Chan, S. C. Upregulation of ICAM-1 expression in bronchial epithelial cells by airway secretions in bronchiectasis / S. C. Chan // *Respir. Med.* — 2008. — № 102 (2). — P. 287–298.
3. Churg, A. Series «Matrix metalloproteinases in lung health and disease»: Matrix metalloproteinases in COPD / A. Churg [et al] // *Eur. Resp. J.* — 2012. — № 39 (1). — P. 197–209.
4. Di Stefano, A. Association of increased CCL5 and CXCL7 chemokine expression with neutrophil activation in severe stable COPD / A. Di Stefano [et al] // *Thorax.* — 2009. — № 64. — P. 968–975.
5. Drost, E. M. Potential role of IL-8, platelet-activating factor and TNF-alpha in the sequestration of neutrophils in the lung: effects on neutrophil deformability, adhesion receptor expression, and chemotaxis / E. M. Drost, W. MacNee // *Eur. J. Immunol.* — 2002. — № 32. — P. 393–403.
6. Edirisinghe, I. Cigarette-smoke-induced oxidative/nitrosative stress impairs VEGF- and fluid-shear-stress-mediated signaling in endothelial cells / I. Edirisinghe [et al] // *Antioxid Redox Signal.* — 2010. — № (12). — P. 1355–1369.
7. Ferroni, P. Soluble P-selectin as a marker of platelet hyperactivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease / P. Ferroni // *J. Invest. Med.* — 2000. — № 48. — P. 21–27.
8. Fischer, B. M. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease-antiprotease imbalance, and inflammation / B. M. Fischer // *Int. J. Chron. Obstruct Pulmon. Dis.* — 2011. — № 6. — P. 413–421.
9. Gane, R. Mechanisms of neutrophil transmigration across the vascular endothelium in COPD / Gane R. Stockley // *Thorax.* — 2011. — Doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200088
10. Green, S. R. The CC chemokine MCP-1 stimulates surface expression of CX3CR1 and enhances the adhesion of monocytes to fractalkine/CX3CL1 via p38 MAPK / S. R. Green [et al] // *J. Immunology.* — 2006. — P. 176. — P. 7412–7420.
11. Kang, B. H. Intercellular adhesion molecule-1 expression on the alveolar epithelium and its modification by hyperoxia / B. H. Kang [et al] // *Am. J. Respir. Cell Mol Biol.* — 1993. — № 9. — P. 350–355.
12. Kosmider, B. Human alveolar epithelial cell injury induced by cigarette smoke / B. Kosmider [et al] // *PLoS One.* — 2011. — № 6(12). — P. 26059.
13. Mackarel, A. J. CD18 dependency of transendothelial neutrophil migration differs during acute pulmonary inflammation / A. J. Mackarel // *J. Immunol.* — 2001. — № 167. — P. 2839–2846.
14. Murugan, V. Signal transduction pathways linking the activation of alveolar macrophages with the recruitment of neutrophils to lungs in chronic obstructive pulmonary disease / V. Murugan, [et al] // *Lung Res.* — 2009. — № 35 (6). — P. 439–485.
15. Pan, L. Detection and clinical significance of vascular cell adhesion molecules-1 in chronic obstructive pulmonary disease / L. Pan [et al] // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* — 2008. — № 31(4). — P. 291–293.
16. Pan, L. Integrin-associated proteins in blood plasma of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / L. Pan [et al] // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2010. — № 33(4). — P. 265–267.
17. Rao, S. P. Exposure to environmental tobacco smoke induces angiogenesis and leukocyte trafficking in lung microvessels / S. P. Rao // *Exp. Lung Res.* — 2009. — № 35 (2). — P. 119–135.
18. Schumacher, A. P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) is up regulated on leucocytes from patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. Schumacher [et al] // *Clin. Exp. Immunol.* — 2005. — № 142 (2). — P. 370–376.
19. Summers, C. Neutrophil kinetics in health and disease / C. Summers [et al] // *Trends Immunol.* — 2010. — № 31. — P. 318–324.
20. Tabary, O. Adherence of airway neutrophils and inflammatory response are increased in CF airway epithelial cell neutrophil interactions / O. Tabary [et al] // *Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol.* — 2006. — № 290. — P. L588–L596.
21. Walter, R. Systemic Inflammation and COPD / R. Walter [et al] // *Chest.* — 2008. — № 1. — P. 19–25.
22. Wang, P. M. Direct leukocyte migration across pulmonary arterioles and venules into the perivascular interstitium of murine lungs during bleomycin injury and repair / P. M. Wang [et al] // *Am. J. Pathol.* — 2011. — № 178 (6). — P. 2560–2572.
23. Wehlin, L. Reduced intracellular oxygen radical production in whole blood leukocytes from COPD patients and asymptomatic smokers / L. Wehlin [et al] // *Chest.* — 2005. — № 128. — P. 2051–2058.
24. Woodside, D. G. Cell adhesion antagonists: therapeutic potential in asthma and chronic obstructive pulmonary disease / D. G. Woodside // *Bio Drugs.* — 2008. — № 22 (2). — P. 85–100.
25. Woolhouse, I. S. Endothelial interactions of neutrophils underflow in chronic obstructive pulmonary disease / I. S. Woolhouse [et al] // *Eur. Respir. J.* — 2005. — № 25. — P. 612–617.
26. Xia, M. Recent developments in CCR2 antagonists / M. Xia, Z. Sui // *Expert Opin Ther Pat.* — 2009. — № 19 (3). — P. 295–303.

27. Yamagata, T. Overexpression of CD-11b and CXCR1 on circulating neutrophils: its possible role in COPD / T. Yamagata [et al] // Chest. — 2007. — № 132. — P. 890–899.

28. Yawn, B. P. Co-morbidities in people with COPD: a result of multiple diseases, or multiple manifestations of smoking and reactive inflammation? / B. P. Yawn, A. Kaplan // Prim Care Respir. J. — 2008. — № 17. — P. 199–205.

29. Zemans, R. L. Transepithelial Migration of Neutrophils / R. L. Zemans // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. — 2009. — Vol. 40. — P. 519–535.

30. Zen, K. Cleavage of the CD11b extracellular domain by the leukocyte serproteins is critical for neutrophil detachment during chemotaxis / K. Zen [et al] // Blood. — 2011. — № 117 (18). — P. 4885–4894.

31. Zhang, J. Role of the CX3CL1-CX3CR1 axis in chronic inflammatory lung diseases / J. Zhang [et al] // Int. J. Clin. Exp. Med. — 2010. — № 3(3). — P. 233–244.

РЕЗЮМЕ

О. Н. Титова, Н. А. Кузубова, Е. А. Суркова

Молекулярные основы эндотелиально-лейкоцитарного взаимодействия при хронической обструктивной болезни легких

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется миграцией циркулирующих лейкоцитов че-

рез эндотелий сосудов в ткань легкого, вызывая деструктивные процессы и ремоделирование легочной ткани. Обзор посвящен особенностям адгезии и трансмиграции лейкоцитов в очаг воспаления у больных ХОБЛ. Понимание процессов постоянного перемещения лейкоцитов из кровотока в легкие будет способствовать поиску новых терапевтических подходов и лекарственных средств при лечении хронической обструктивной болезни легких.

Ключевые слова: лейкоциты, миграция, ХОБЛ.

SUMMARY

O. N. Titova, N. A. Kuzubova, E. A. Surkova

Molecular basis of the endothelium-leukocyte interaction in chronic obstructive pulmonary disease

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by migration of the circulating leukocytes through the vascular endothelium into the lung tissue resulting in destruction and remodelling of the tissue. Attention is paid to specificity of adhesion and to transmigration of leukocytes from the bloodstream into the inflammatory foci of the lungs. Better understanding of the constant flow of circulating leucocytes into the lung tissue will facilitate the search for new therapeutic methods and new medicaments for management of COPD patients.

Key words: leukocytes, migration, COPD.

© Мохамед Бежи, Л. В. Щеглова, Д. А. Моисеева, 2013 г.
УДК [616.12-007.12:616.12-008.313]-089.844

**Мохамед Бежи, Л. В. Щеглова,
Д. А. Моисеева**

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ДИНАМИКЕ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ПЕРВИЧНОЙ ТРАНСЛЮМИНАЛЬНОЙ БАЛЛОННОЙ КОРОНАРНОЙ АНГИО- ПЛАСТИКИ

Кафедра семейной медицины Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии

В прошедшее десятилетие отмечено быстрое совершенствование методов лечения острого инфаркта миокарда, и этот прогресс продолжается и в настоящее время. Результаты исследований по этой теме дают информацию о преимуществах лекарственной (фибринолитической) терапии и чрескожного вмешательства на коронарных артериях, а также предоставляют данные в пользу распространенного мнения о том, что сочетание этих двух подходов обеспечивает наилучшие клинические результаты.

При этом, вегетативная регуляция сердечной деятельности и влияние на нее различных методов реваскуляризации миокарда изучены недостаточно [1, 2]. Одним из методов изучения функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС) является оценка вариабельности ритма сердца (ВРС) с использованием статистического анализа данных суточного мониторинга ЭКГ (СМ ЭКГ) по Холтеру.

Цель исследования: изучить динамику временных показателей ВРС у больных ОИМ с подъемом сегмента ST в 1-е и 10-е сутки после операции транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики (ТБКА) со стентированием.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами обследованы 37 мужчин (средний возраст — $53,16 \pm 1,27$ года), поступивших в отделение кардиореанимации Санкт-Петербургской городской Мариинской больницы с диагнозом «Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST». Диагноз устанавливался на основании критериев, предложенных ВНОК [3]. Среди всех обследованных пациентов большую часть составили лица с Q-позитивным инфарктом миокарда (78,7%), в то время как Q-негативный инфаркт имел место лишь в 21,6% случаев. Анализ локализации зоны некроза по данным ЭКГ-исследования показал, что в 59,6% случаев имел место ИМ в области задней и в 40,4% — в области передней стенки левого желудочка.

Критериями исключения из исследования явились нарушения ритма сердца (суправентрикулярные тахикардии, узловой ритм, частая экстрасистолия по типу аллоритмии или количество экстрасистол, превышающее 20 % от общего числа желудочковых комплексов) и проводимости (синусово-предсердная и атриовентрикулярная блокады). Все исследуемые нами больные получали стандартную терапию острого инфаркта миокарда, включая аспирин, плавикс, нитраты, бета-блокаторы, статины. При необходимости к терапии добавляли ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента.

Всем больным в первые часы (среднее время от начала ангинозного приступа – $125 \pm 0,14$ мин) выполнено коронароангиографическое исследование (КАГ) с реваскуляризацией миокарда с помощью операции ТБКА со стентированием инфарктзависимой артерии.

СМ ЭКГ с оценкой ВРС проводилось дважды: сразу после ТБКА со стентированием и спустя 10 суток после операции. Для этого использовались кардиомониторы «Кардиотехника-4000», разработанные АОЗТ «Инкарт» (Санкт-Петербург) с блоком оценки ВРС. Изучены следующие показатели: SDNN, SDANN, RMSSD, pNN50 [4].

Статистический анализ полученных данных проводился с применением компьютерной программы «Excel 2007» для Microsoft Office с помощью персонального компьютера с использованием критерия Стьюдента и расчетом точного вычисления значимости различий долей по методу Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами проведен сравнительный анализ общей ВРС в зависимости от исходного статического показателя SDNN (стандартное отклонение всех интервалов NN по данным суточной записи ЭКГ), который позволяет оценить состояние вегетативной регуляции сердечного ритма. По литературным данным [6], показатель SDNN наиболее удобен для вычисления, поскольку переменная (квадратный корень из разброса интервалов NN) отражает стандартное отклонение в совокупности NN интервалов в течение суток. Поскольку величина под корнем математически эквивалентна общей мощности в спектральном анализе, SDNN отражает все циклические компоненты, ответственные за изменчивость в течение периода записи. Во многих исследованиях SDNN вычисляется за весь 24-часовой период и, таким образом, включает в себя и кратковременные высокочастотные изменения, и компоненты очень низкой частоты, имевшие место в течение суточной записи ЭКГ. Соответственно, когда период записи сокращается, SDNN оце-

Сравнительная характеристика показателей ВРС после проведения ТБКА (первые сутки) и спустя 10 суток после операции

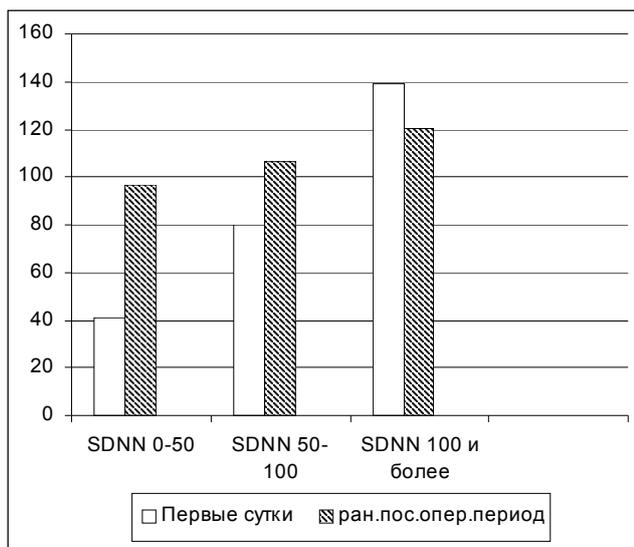
Показатель	1-е сутки	Спустя 10 суток после операции	p
1 гр. SDNN 0–50 мс (n = 11)			
SDNN мс	40,87±3,23	96,37±7,28	≤0,01 T=7
pNN 50 %	80,25±2,67	84,62±1,14	≥0,05 T=0
r MSSD	47,75±14,66	51,62±9,19	≥0,05 T=0,2
SDANN	53,76±11,96	83,87±6,68	≤0,05 T=2,2
2 гр. SDNN 50–100 мс (n = 16)			
SDNN мс	80,31±2,34	106,12±6,65	≤0,01 T=3,7
pNN 50 %	86,81±1,38	88,68±1,03	≥0,05 T=1,1
r MSSD	62,18±6,98	73,06±9,76	≥0,05 T=1,1
SDANN	63,25±2,5	92,125±5,87	≤0,01 T=4,5
3 гр. SDNN 100 и более мс (n = 10)			
SDNN мс	139,25±11,11	120,125±10,43	≥0,05 T=1,3
pNN 50 %	91,375±1,34	90,25±1,03	≥0,05 T=0,7
r MSSD	75,75±11,81	80±12,02	≥0,05 T=0,3
SDANN	113,875±11,29	101,625±9,45	≥0,05 T=0,8

нивает все более короткие сердечные циклы, напротив, при прочих равных условиях регистрации общая величина вариабельности возрастает при увеличении длины исследуемой записи.

Рабочей группой Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии предложены следующие критерии анализа 24-часовой записи ВРС: показатель SDNN < 50 мс характерен для выраженного снижения ВРС; SDNN < 100 мс – для умеренного снижения ВРС и, соответственно, SDNN > 100 мс является показателем наиболее адаптированного варианта ВРС [7 – 9].

В таблице приведена сравнительная характеристика показателей общей ВРС в течение первых 24 часов после выполнения операции ТБКА со стентированием и спустя 10 суток после операции. По исходному показателю стандартного отклонения всех интервалов (SDNN) выделены три группы больных: I гр. (11 человек) – SDNN от 0 до 50 мс, что указывает на выраженное снижение ВРС (в том числе ригидный ритм); II гр. (16 человек) – SDNN от 50 до 100 мс, т. е. умеренное снижение ВРС; III гр. (10 человек) – SDNN более 100.

Как видно из данных таблицы, исходно показатель SDNN в I группе оказался в 2 раза меньше, чем во II, и почти в 4 раза, чем в III (p<0,05). Это свидетельствует о выраженном повышении вклада СО ВНС в регуляцию сердечного ритма у пациентов I группы; следует отметить, что у 4 из них имел место ригидный ритм. Эти данные свидетельствуют о высоком риске сердечной смерти и желудочковых аритмий [10]. Во II группе SDNN был почти в 2 раза больше, чем в I группе (p<0,01), и почти в 2 раза меньше, чем в III (p<0,05). Таким образом, у больных II группы также имелось повышение активности СО ВНС, но риск развития сердечно-сосудистых осложнений был ниже, чем в I группе. В динамике



Динамика показателя SDNN в течение первых 24 часов после проведения ТБКА со стентированием и спустя 10 суток после операции

через 10 дней после ТБКА в I и II группах показатели общей ВРС (SDNN и SDANN) достоверно повышались соответственно на 140 и 56,6 %, что свидетельствует об уменьшении симпатических влияний на регуляцию сердечного ритма. Показатель RMSSD, свидетельствующий о вкладе ПСО ВНС в регуляцию ритма сердца, незначительно повышался (соответственно на 8,5 и 17,7 %), однако статистически достоверной разницы не получено ($p > 0,05$).

В III группе в динамике временные показатели ВРС SDNN и SDANN незначительно уменьшились (соответственно на 13,6 и 10,6 % при $p \geq 0,05$). Показатель RMSSD в динамике увеличился незначительно (6,6 %), т. е. достоверных различий по сравнению с исходными данными не получено.

На рисунке показана динамика показателя SDNN в каждой группе в течение первых 24 часов после проведения ТБКА со стентированием и спустя 10 суток после операции.

Как видно из рисунка, спустя 10 дней у больных I и II групп с исходно выраженным и умеренным снижением общей ВРС показатель SDNN существенно увеличился (соответственно 140 и 32,5 %), что свидетельствует об уменьшении вклада симпатических влияний в регуляцию сердечного ритма. В III группе в динамике показатель SDNN, напротив, уменьшился на 13,6 %, но показатели общей ВРС остались в пределах нормы.

ВЫВОДЫ

При использовании в лечении ОИМ операции первичной ТБКА со стентированием инфарктзависимой артерии улучшаются показатели вариабельности ритма сердца. При этом общая вариабель-

ность сердечного ритма увеличилась более 100 мс, что имеет клиническое значение, так как значение SDNN менее 100 мс является неблагоприятным фактором отдаленного прогноза у больных ОИМ. Также динамика показателей SDANN, RMSSD, pNN 50 % в течение 24 часов свидетельствует о снижении активности симпатического отдела ВНС, что улучшает вегетативную регуляцию сердечного ритма и значительно снижает риск внезапной сердечной смерти и угрожающих жизни аритмий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рябыкина, Г. В. Анализ вариабельности ритма сердца / Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев // Кардиология. — 1996. — № 10. — С. 87–97.
2. Сметнев, А. С. Вариабельность ритма сердца, желудочковые аритмии и риск внезапной смерти / А. С. Сметнев, О. И. Жаринов, В. Н. Чубучный // Кардиология. — 1995. — № 4. — С. 49–52.
3. Рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2007. — № 6 (8). — Прил. 1.
4. Рекомендации // Вестник аритмол. — 1999. — № 11. — С. 53–78.
5. Alexopoulos, D. The 24 hour heart rate behavior in long-term survivors of cardiac transplantation / D. Alexopoulos [et al] // Am. J. Cardiol. — 1988. — № 61. — P. 880–884.
6. Dreifus, L. S. (American College of Cardiology Cardiovascular Technology Assessment Committee). Heart rate variability for risk stratification of life-threatening arrhythmias / L. S. Dreifus [et al] // J. Am. Coll. Cardiol. — 1993. — № 22. — P. 948–950.
7. Pipilis, A. Heart Rate Variability in Acute Myocardial Infarction and Its Association with Infarct Site and Clinical Course / A. Pipilis [et al] // Am. J. Cardiol. — 1991. — № 67. — P. 1137–1139.
8. Schneider, R. A. Relationship of sinus arrhythmia to age and its prognostic significance in ischemic heart disease / R. A. Schneider [et al] // Clin. Res. — 1965. — № 13. — P. 219.
9. Van Ravenswaaij-Arts, C. M. A. Heart Rate Variability / C. M. A. Van Ravenswaaij-Arts // Ann. Intern. Med. — 1993. — № 118. — P. 436–447.

РЕЗЮМЕ

Мохамед Бежи, Л. В. Щеглова, Д. А. Моисеева

Вариабельность ритма сердца у больных острым инфарктом миокарда в динамике после операции первичной транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики

Изучены временные характеристики вариабельности ритма сердца у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST после операции первичной транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики (ТБКА). С этой целью обследованы 37 мужчин (средний возраст — $53,16 \pm 1,27$ года), не имеющих в анамнезе данных за перенесенный ранее инфаркт миокарда. Всем больным выполнено коронароангиографическое исследование (КАГ) с последующей реваскуляризацией миокарда с применением операции ТБКА со стентированием. Сразу после проведения операции первичной ТБКА со стентированием и спустя 10 дней выполнено суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ) по Холтеру со статистическим анализом вариабельности ритма сердца (ВРС). Показана взаимосвязь временных показателей ВРС с клиническим течением инфаркта миокарда (ИМ) после проведения первичной ТБКА.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, вариабельность ритма сердца, первичная транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика.

SUMMARY

M. Beji, L. V. Sheglova, D. A. Moiseyeva

Heart rate variability in the patients with acute myocardial infarction after primary transluminal coronary balloon angioplasty

Time characteristics of the heart rate variability were studied in the patients with acute myocardial infarction (AMI) with ST segment elevation after primary transluminal balloon coronary

angioplasty (TBCA). 37 male patients (mean age of 53.16 ± 1.27 ys) without myocardial infarction in their past medical histories participated in the study. Coronaroangiography (CAG) was made for all these patients and was followed by revascularization of the myocardium by TBCA method with stenting. Immediately after the primary TBCA with stenting and 10 days later a 24-hour Holter ECG monitoring with statistical analysis of the heart rate variability (HRV) were carried out. The results demonstrate interrelation between the time indices of the HRV and the clinical course of myocardial infarction after primary TBCA.

Key words: myocardial infarction, heart rate variability, primary transluminal balloon coronary angioplasty (TBCA).

© Коллектив авторов, 2013 г.
УДК 616.89-008.19 + 616-056.257

**И. Б. Зуева, К. И. Моносова,
Е. Л. Санец, Н. В. Морощкина,
Е. Р. Баранцевич**

КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБО- ЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени
В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Новые демографические тенденции современного мира, связанные с увеличением продолжительности жизни, придают особенную актуальность проблеме когнитивных нарушений (КН) [3].

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний все чаще признаются играющими важную роль в развитии КН и деменции [8]. Метаболический синдром (МС) включает в себя пять сердечно-сосудистых факторов риска. К ним относятся абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия, низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), артериальная гипертензия (АГ), гипергликемия [5]. Генез взаимосвязи между МС и когнитивными функциями остается неясным [4, 9].

В диагностике КН традиционно используются нейропсихологические методы исследования. Однако в последние годы все большее внимание уделяется методикам, объективизирующим информацию о когнитивных расстройствах. Вызванными потенциалами называются биоэлектрические сигналы, которые появляются с постоянными временными интервалами после определенных внешних воздействий. Основным методом выделения эндогенных событий, значительно продвинувших анализ когнитивных процессов, является исследование когнитивного потенциала P300, в реализации которого у человека

активное участие принимают височно-лимбические и стволово-ретикулярные структуры [1]. P300 — только часть сложного потенциала, возникающего в модели направленного внимания при выполнении когнитивной задачи [1]. Существенными преимуществами данной методики являются объективизация получаемых данных, а также возможность выявлять ранние КН. Данный метод полезен не только для диагностики когнитивной дисфункции, но также и для проведения дифференциальной диагностики между КН, деменцией и функциональными расстройствами, в том числе депрессией [1]. Однако в основном данная методика широко применяется в неврологической практике у пациентов со значимой патологией [1]. Широкая распространенность, высокая социальная значимость и ограниченные возможности терапии делают чрезвычайно актуальной проблему ранней диагностики когнитивных расстройств у пациентов с МС. В связи с этим было проведено данное исследование.

Целью настоящего исследования было оценить когнитивные функции у пациентов с метаболическим синдромом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всем больным проводилось клиническое обследование с исследованием антропометрических показателей (окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), окружность шеи (ОШ), индекса массы тела (ИМТ)). Осуществлялся забор крови для определения уровня глюкозы плазмы и показателей липидного спектра с помощью реактивов фирмы *Abbott* (Германия) на биохимическом анализаторе (производство ARCHITECT C8000, Германия). ИМТ рассчитывали по формуле Кетле: масса тела/рост²(кг/м²). В исследование были включены 178 пациентов с МС.

Для исключения значимой тревоги и депрессии использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Когнитивные функции оценивались с помощью применения нейропсихологических шкал: краткая шкала оценки психического ста-

туса (Mini-Mental State Examination (MMSE)), батарея тестов на лобную дисфункцию, тест рисования часов, тест «10 слов по Лурии». Для оценки скорости реакции и способности концентрировать внимание была использована проба Шульте. Для оценки памяти применялась шкала памяти Векслера (Wechsler Memory Scale, WMS). Субъективные жалобы на нарушение памяти и внимания оценивались с помощью опросника CFQ (Cognitive Failures Questionnaire). Результат теста CFQ <1 оценивался нами как показатель незначительного числа жалоб, результат CFQ >1 — как показатель негативной оценки собственных когнитивных функций.

Количественная оценка когнитивных функций определялась методом КВП с помощью ЭМГ/ВП Nicolet Viking Select.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы «Statistica 6.0» с применением параметрических и непараметрических методов в зависимости от характера распределения данных. Показатели представлены в виде $M \pm SD$. При систематизации и статистической обработке данных различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного тестирования было выявлено, что все пациенты с МС разделились на две

группы — с и без КН. В группе с КН MMSE был достоверно ниже по сравнению с таковым в группе без КН ($26,78 \pm 2,13$ и $27,92 \pm 1,98$ балла, $p < 0,01$) (табл. 1).

В группе с КН пациенты предъявляли жалобы на нарушения памяти ($1,27 \pm 0,36$ и $0,98 \pm 0,24$ балла, $p < 0,01$). Результаты теста «рисования часов» достоверно не отличались в обеих группах ($8,98 \pm 0,91$ и $9,84 \pm 0,97$ балла, $p > 0,05$). По данным опросника FAB, результаты которого позволяют выявить деменцию, обусловленную поражением лобных долей и подкорковых структур, достоверных различий в обеих группах получено не было ($16,5 \pm 0,83$ и $16,8 \pm 0,92$ балла, $p > 0,05$). Отсутствие достоверных различий в тесте «рисования часов» и FAB-тесте может свидетельствовать о том, что оба они направлены в основном на выявление у пациентов деменции, и при легких когнитивных расстройствах результаты данных тестов значимо не меняются.

В группе с КН отмечалось снижение как краткосрочной ($5,78 \pm 1,31$ и $7,15 \pm 1,06$ балла, $p < 0,01$), так и долгосрочной ($113,61 \pm 14,09$ и $120,73 \pm 14,18$ балла, $p < 0,01$) памяти, снижалась быстрота реакции и способность концентрировать внимание ($215,21 \pm 24,04$ и $181,15 \pm 23,95$ балла, $p < 0,01$) по сравнению с пациентами без когнитивных расстройств. В группе больных с МС и когнитивным дефицитом отмечались нарушения нейродинамического характера: снижение числа названных слов в пробе на категориальные (животные) ($14,19 \pm 2,58$ и $16,07 \pm 2,46$ балла, $p > 0,05$) и на литеральные ассоциации (слова на «С») ($11,21 \pm 1,91$ и $14,01 \pm 1,77$ балла, $p < 0,01$), что указывает на нарушение семантической памяти по сравнению с группой без КН. Снижение и литеральных, и категориальных ассоциаций свидетельствует о легких КН (ЛКН) и не характерно для болезни Альцгеймера, где в основном отмечается преимущественное снижение числа слов в пробе на категориальные ассоциации.

В обследованных группах проводилась комплексная оценка параметров показателей гемодинамики, данных антропометрии. Такие показатели, как ОТ ($p < 0,001$), ИМТ ($p < 0,001$), были достоверно выше в группе пациентов с МС и КН. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, уровню артериального давления.

Всем обследованным пациентам проводилась количественная оценка когнитивных функций. В группе пациентов с МС и КН по сравнению с группой без когнитивных расстройств выявлено достоверное повышение латентного периода КВП (ЛП КВП) ($357,55 \pm 16,09$ и $343,17 \pm 18,37$ мс соответственно, $p < 0,01$) и снижение амплитуды Р300 ($8,2 \pm 3,9$ и $10,2 \pm 4,1$ мкВ соответственно, $p < 0,01$) (табл. 2). При проведении корреляционного анализа выявлена связь между КВП и ИМТ ($r = 0,72$,

Таблица 1

Результаты когнитивного тестирования в обследованных группах

Показатель	МС с КН (n=98)	МС без КН (n=80)
MMSE, баллы	$26,78 \pm 2,13^*$	$27,92 \pm 1,98$
Часы, баллы	$8,98 \pm 0,91$	$9,84 \pm 0,97$
CFQ, баллы	$1,27 \pm 0,36^*$	$0,98 \pm 0,24$
10 слов, баллы	$5,78 \pm 1,31^*$	$7,15 \pm 1,06$
FAB, баллы	$16,5 \pm 0,83$	$16,8 \pm 0,92$
Проба Шульте:		
секунды	$215,21 \pm 24,04^*$	$181,15 \pm 23,95$
Т	$9,45 \pm 3,43^*$	$12,69 \pm 2,71$
Проба Векслера:		
абс., баллы	$61,47 \pm 9,39^*$	$68,73 \pm 8,09$
корр., баллы	$104,68 \pm 7,64^*$	$108,87 \pm 7,56$
экв., баллы	$113,61 \pm 14,09^*$	$120,73 \pm 14,18$
шифровка, секунды	$46,15 \pm 9,67^*$	$52,84 \pm 8,93$
Семантическая беглость:		
животные, баллы	$14,19 \pm 2,58$	$16,07 \pm 2,46$
сл. на "Б", баллы	$10,54 \pm 2,31$	$12,46 \pm 3,04$
сл. на "С", баллы	$11,21 \pm 1,91^*$	$14,01 \pm 1,77$

Примечание: МС – метаболический синдром; КН – когнитивные нарушения; MMSE (Mini-Mental State Examination) – шкала оценки когнитивной функции; часы – тест «рисования часов»; CFQ (Cognitive Failures Questionnaire) – самооценка когнитивных ошибок; 10 слов – тест «10 слов по Лурии»; FAB – тест на лобную дисфункцию; шифровка – способность концентрировать внимание; проба Шульте – тест на быстроту реакции и внимание; проба Векслера – оценка памяти; * – $p < 0,01$ в сравнении с группой пациентов без когнитивных нарушений.

$p < 0,01$), ОТ ($r = 0,48$, $p < 0,01$), ОШ ($r = 0,43$, $p < 0,01$). Выявлена ассоциация между КВП и общим холестерином (ОХС) ($r = 0,30$, $p < 0,01$), уровнем глюкозы в сыворотке крови ($r = 0,31$, $p < 0,01$). Выявлена зависимость между ЛП КВП и уровнем диастолического артериального давления ($r = 0,51$; $p < 0,01$).

При сопоставлении данных тестирования и результатов количественной оценки когнитивных функций была выявлена тесная взаимосвязь. С увеличением ЛП КВП снижался результат теста ММСЕ ($r = -0,31$, $p < 0,01$), теста «рисование часов» ($r = -0,24$, $p < 0,01$), теста Векслера ($r = -0,34$, $p < 0,01$), теста «10 слов по Лурии» ($r = -0,35$, $p < 0,01$), ФАВ-теста ($r = -0,32$, $p < 0,01$) и увеличивался результат теста Шульте ($r = 0,48$, $p < 0,01$). При появлении у пациентов жалоб на нарушение памяти отмечалось увеличение продолжительности КВП ($r = 0,44$, $p < 0,01$) и снижение амплитуды Р300 ($r = -0,37$, $p < 0,01$).

Распространенность МС в общей популяции довольно высока и колеблется от 14 до 24 % [6]. При этом частота МС, как и степень когнитивной дисфункции увеличиваются с возрастом. Связь показателей когнитивных функций с МС оценивалась в ряде исследований [4]. В нашем исследовании не у всех пациентов с МС отмечалось снижение когнитивных функций по данным нейропсихологических тестов. Полученные результаты могут быть обусловлены, с одной стороны, тем, что у пациентов с МС и КН был больше ИМТ, ОТ; с другой стороны, из возможных механизмов развития когнитивной дисфункции при МС, кроме абдоминального ожирения, воспаления, развития инсулинорезистентности, микро- и макрососудистого поражения, обсуждается и генетическая предрасположенность [10].

КВП, если рассматривать его в целом, представляет собой сложный потенциал, возникающий в парадигме направленного внимания и отражающий процесс отбора целевого стимула [1]. Ранние компоненты КВП, отражающие сенсорную часть, связанную с физическими параметрами стимула, обусловлены активацией специализированных систем приема и обработки информации. Для клинической части данной методики наибольшее значение имеет этап, связанный с окончательной идентификацией стимула, требующей сравнения его с образцом в памяти и принятия решения в отношении связанного с ним действия (игнорирование, запоминание, оговоренное инструкцией действие) [1]. С этими событиями и связан собственно потенциал Р300, причем процессам направленного внимания и кратковременной памяти придается особое значение.

Р300 регистрируются в гиппокампе, различных подкорковых образованиях. Однако амплитудные, а также временные параметры Р300 не связаны лишь с одним качеством или свойством центральной нервной системы (ЦНС), функцией отдельной структуры головного мозга или ограниченного

Таблица 2

Когнитивные вызванные потенциалы у пациентов в обследованных группах

Показатель	МС и КН (n = 98)	МС без КН (n = 80)
ЛП КВП, мсек	357,55 ± 16,09*	343,17 ± 18,37
Амплитуда Р300, мкВ	8,2 ± 3,9*	10,2 ± 4,1

Примечание: ЛП КВП – латентный период когнитивного вызванного потенциала; * – $p < 0,01$ в сравнении с группой пациентов без когнитивных нарушений.

региона. Они отражают организацию целого комплекса механизмов переработки информации в ЦНС в обеспечении различных форм когнитивной и перцептивно-моторной деятельности человека. Генерация Р300 осуществляется через сложное пространственно-временное взаимодействие коры, таламических и гиппокамповых структур. Удлинение ЛП КВП на 20 – 58 мс высоко коррелирует с показателями нейропсихологических тестов, степенью расширения желудочков, тяжестью перивентрикулярного лейкоареоза при компьютерной томографии, но не с количеством инфарктных очагов в головном мозге [2]. Такие результаты были получены в ряде работ, однако в исследования включались пациенты, перенесшие инсульт.

Гипоталамус, таламус, лобная кора головного мозга рассматриваются исследователями как возможная зона генерации КВП [1]. Эти структуры важны для процессов обучения и памяти [7]. При сопоставлении данных тестирования и результатов количественной оценки когнитивных функций была выявлена тесная взаимосвязь. С увеличением ЛП КВП снижался результат теста ММСЕ ($r = -0,31$, $p < 0,01$), теста Векслера ($r = -0,34$, $p < 0,01$), теста «10 слов по Лурии» ($r = -0,35$, $p < 0,01$) и увеличивался результат теста Шульте ($r = 0,48$, $p < 0,01$). Чрезвычайно интересным представляется то, что уже при появлении у пациентов жалоб на нарушение памяти отмечалось увеличение продолжительности КВП ($r = 0,44$, $p < 0,01$) и снижение амплитуды Р300 ($r = -0,37$, $p < 0,01$).

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с МС и ЛКН в результате проведенного нейропсихологического тестирования выявлено снижение общей и отдельных когнитивных функций.
2. Изменение Р300 является объективным и ранним признаком когнитивных расстройств у пациентов с МС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гордеев, С. А. Применение метода эндогенных связанных с событиями потенциалов мозга Р300 для исследования когнитивных функций в норме и клинической практике / С. А. Гордеев // Физиология человека. – 2007. – № 2. – С. 121 – 133.

2. Мартынов, А. И. Особенности поражения белого вещества головного мозга у пожилых больных с артериальной гипертензией / А. И. Мартынов [и др.] // Клиническая медицина. — 2000. — № 6. — С. 11 — 15.

3. Cacciatore, F. The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population / F. Cacciatore [et al] // J. Hypertension. — 2002. — Vol. 15. — P. 135 — 142.

4. Dik, M. G. Contribution of MS components to cognition in older individuals / M. G. Dik [et al] // Diabetes Care. — 2007. — № 30. — P. 2655 — 2660.

5. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. — 2001. — № 285. — P. 2486 — 2497.

6. Ford, E. Prevalence of the Metabolic syndrome among US Adults / E. Ford, W. Giles, W. Dietz // JAMA. — 2002. — № 287. — P. 356 — 359.

7. Henon, H. Poststroke dementia / H. Henon, F. Pasquier, D. Leys // Cerebrovasc. Dis. — 2006. — № 22. — P. 61 — 70.

8. Kivipelto, M. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study / M. Kivipelto [et al] // Bmj. — 2001. — № 322. — P. 1447 — 1451.

9. Komulainen, P. MS and cognitive function: a population-based follow-up study in elderly women / P. Komulainen [et al] // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. — 2007. — № 23. — P. 29 — 34.

10. Yaffe, K. MS and cognitive disorders: is the sum greater than its parts? / K. Yaffe [et al] // Alzheimer. Dis. Assoc. Disord. — 2007. — № 21. — P. 167 — 171.

РЕЗЮМЕ

И. Б. Зуева, К. И. Моносова, Е. Л. Санец,
Н. В. Морошкина, Е. Р. Баранцевич

Когнитивные функции у пациентов с метаболическим синдромом

Целью исследования было оценить когнитивные функции у пациентов с метаболическим синдромом. Проведенное исследование показало, что анализ когнитивного вызванного потенциала является информативным методом, дополняющим клинико-нейропсихологическое исследование в диагностике когнитивных расстройств у пациентов с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: метаболический синдром, когнитивные нарушения, когнитивный вызванный потенциал.

SUMMARY

I. B. Zueva, K. I. Monosova, E. L. Sanecz,
N. V. Moroshkina, E. R. Baranzevich

The cognitive function in the patients with metabolic syndrome

The goal of the study was assessment of the cognitive function in the patients with metabolic syndrome. The conducted study showed that the analysis of the P 300 parameters could help infer cognitive dysfunction in the middle age patients with MS.

Key words: metabolic syndrome, cognitive dysfunction, cognitive evoked potential.

© С. Х. Аль-Шукри, И. В. Кузьмин, Н. О. Шабудина, 2013 г.
УДК 616.379-008.64:616.62-002

**С. Х. Аль-Шукри, И. В. Кузьмин,
Н. О. Шабудина**

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЦИСТОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения функции нижних мочевых путей являются частыми осложнениями сахарного диабета (СД). Расстройства мочеиспускания выявляют, по разным оценкам, у 43 — 87 % больных инсулинозависимым диабетом и у 25 — 30 % больных, получающих пероральную сахароснижающую терапию [4]. Для обозначения нарушений со стороны нижних мочевых путей при СД предложен термин «диабетическая цистопатия» (ДЦ), который впервые употребил датский уролог С. Frimodt-

Moller в 1976 г. [3]. Развитие и выраженность ДЦ зависят от длительности СД и степени его компенсации. При продолжительности СД более 10 лет нарушения со стороны нижних мочевых путей выявляют у 25 % больных, а при длительности более 45 лет — уже у более 50 % пациентов [3]. Ведущим фактором патогенеза ДЦ является диабетическая нейропатия, которая развивается вследствие поражения кровеносных сосудов (*vasa nervorum*) эфферентных и афферентных нервных волокон *nn. pelvici*, *nn. hypogastrici* и *n. pudendus* [6]. Наблюдающиеся при СД патологические изменения со стороны детрузора и уретелия также обусловлены нарушениями нервной регуляции и расстройством кровотока в стенке мочевого пузыря [1]. На начальном этапе ДЦ отмечают повышенную возбудимость и увеличение сократительной активности детрузора. В дальнейшем, по мере декомпенсации мочевого пузыря, сократимость детрузора ухудшается, а эффективность мочеиспускания снижается [5].

Длительное время ведущими клиническими признаками ДЦ считали симптомы, связанные с нарушением опорожнения мочевого пузыря [2]. Однако проведенные в дальнейшем исследования показали, что у большого числа пациентов ДЦ проявляется, наоборот, ирритативными симптомами: учащением мочеиспускания, наличием императив-

ных позывов на мочеиспускание и ургентным недержанием мочи [7]. В настоящее время отсутствуют стандарты диагностики и лечения ДЦ. При этом, учитывая патогенез ДЦ, представляется целесообразным относиться к ней как к одному из вариантов нейрогенного мочевого пузыря.

Целью настоящего исследования явилось изучение характера дисфункций нижних мочевых путей и клинических проявлений ДЦ в зависимости от длительности СД 2 типа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 70 больных — 26 мужчин и 44 женщины с СД 2 типа (средний возраст — $63,3 \pm 4,2$ года). Длительность СД 2 типа в среднем составила $11,1 \pm 4$ года. Всем пациентам проводили комплексное урологическое обследование. Критерием невключения в исследование являлось наличие других, помимо СД 2 типа, заболеваний или патологических состояний, которые могли бы влиять на функцию нижних мочевых путей. Характер и выраженность диабетических дисфункций нижних мочевых путей оценивали по данным анамнеза и жалоб пациентов, результатам физикального обследования, дневников мочеиспускания пациентов, данным уродинамического обследования и объема остаточной мочи. Дневники мочеиспусканий пациенты заполняли в течение 3-х суток. При этом они регистрировали количество мочеиспусканий, число императивных позывов на мочеиспускание и эпизодов недержание мочи, а также объем выделенной мочи при каждом мочеиспускании. Уродинамические исследования выполняли на уродинамической установке DANTEC-Duet (США) в соответствии с рекомендациями Комитета по стандартизации Международного общества по недержанию мочи (ICS). Объем остаточной мочи оценивали путем ультразвукового сканирования мочевого пузыря не более чем через 5 минут после мочеиспускания.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

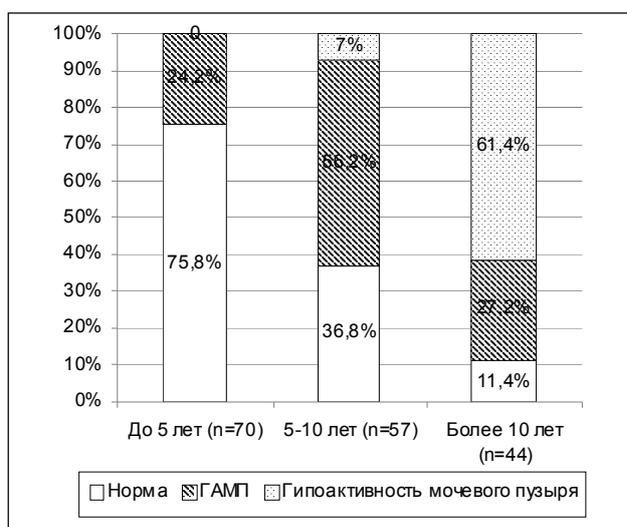
У 39 (55,7 %) больных с СД 2 типа имелись те или иные жалобы на нарушения со стороны нижних мочевых путей. При активном расспросе по поводу проблем с мочеиспусканием на наличие нарушений указали еще 16 (22,9 %) человек. Анализ дневников мочеиспускания и результатов уродинамических исследований позволил дополнительно выявить еще 6 (8,6 %) больных с нарушением функции нижних мочевых путей. Таким образом, у 61 (87,1 %) из наблюдаемых нами больных с СД 2 типа были обнаружены нарушения со стороны нижних мочевых путей. При этом у 31,5 % из них эти нарушения были выявлены только при активном сборе жалоб или дополнительном обследовании.

Результаты уродинамических исследований показали повышение сократительной активности дет-

рузора у 25 (35,7 %) пациентов, снижение сократительной активности детрузора у 21 (27,4 %) больного, повышение чувствительности мочевого пузыря у 30 (42,9 %) пациентов, снижение чувствительности мочевого пузыря у 26 (37,1 %), снижение скорости потока мочи у 15 (21,4 %) пациентов.

На основании анамнеза и жалоб больных, данных дневников регистрации мочеиспусканий, результатов уродинамического обследования пациентов мы определили, что у наблюдаемых нами больных нарушения со стороны нижних мочевых путей можно свести к двум основным типам — гиперактивности и гипоактивности мочевого пузыря.

Среди наблюдаемых нами 70 пациентов у всех из них оказалось возможным, в том числе ретроспективно, изучить характер расстройств мочеиспускания при длительности СД до 5 лет, у 57 больных — при продолжительности СД от 5 до 10 лет и у 44 больных — при продолжительности СД более 10 лет. Результаты данного анализа показаны на рисунке. При длительности СД 2 типа менее 5 лет у большинства (75,8 %, $n = 53$) пациентов какие-либо нарушения мочеиспускания отсутствовали. Только у 17 (24,2 %) выявлены симптомы ГАМП. При этом ни у одного из пациентов не отмечены клинические признаки гипоактивности мочевого пузыря. При продолжительности СД от 5 до 10 лет преобладала группа больных с симптомами ГАМП (56,2 %, $n = 32$). Отсутствовали нарушения со стороны нижних мочевых путей у 21 (36,8 %) пациента, а у 4 (7,0 %) появились признаки гипоактивности мочевого пузыря. У больных с давностью СД более 10 лет ведущим нарушением функции нижних мочевых путей являлась гипоактивность мочевого пузыря. Данная дисфункция выявлена у 27 (61,4 %) из



Характер дисфункций нижних мочевых путей у больных в зависимости от продолжительности СД 2 типа

44 больных. У 12 (27,2 %) пациентов была обнаружена ГАМП, и только у 5 (11,4 %) пациентов с длительностью СД более 10 лет не было никаких расстройств мочеиспускания.

Выявленные нами особенности клинического течения ДЦ можно объяснить особенностями патогенеза заболевания. В основе нарушений мочеиспускания при СД лежит периферическая нейропатия, влияющая на мочеиспускание как напрямую, так и через изменения со стороны детрузора и уротелия. В первые годы после начала СД не у всех пациентов развивается нейропатия, а если и развивается, то она проявляется со стороны нижних мочевых путей практически всегда повышением чувствительности и сократимости мочевого пузыря. Клиническими проявлениями этих изменений будут учащение мочеиспускания, императивные позывы на мочеиспускание, у ряда пациентов — ургентное недержание мочи. Необходимо отметить, что формированию подобных симптомов способствует также диабетическая полиурия. Полиурия способствует развитию изменений в мочевом пузыре, подобных таковым при инфравезикальной обструкции и выражающихся в гипертрофии детрузора с развитием феномена «парциальной денервации» мочевого пузыря. Эти изменения также способствуют появлению симптомов ГАМП. Патологические изменения в стенке мочевого пузыря (миоцитах детрузора, уротелии, интрамуральных нервных волокнах) постепенно увеличиваются и в период с 5-го до 10-й годы от начала СД уже большинство больных отмечают клинические проявления ГАМП. В дальнейшем метаболические нарушения, связанные с СД, начинают оказывать влияние на детрузор, ведя к его декомпенсации и развитию гипоактивности мочевого пузыря. Именно со снижением сократительной активности детрузора вследствие его гипоактивности связаны так называемые «классические» симптомы ДЦ: затруднение мочеиспускания, ослабление скорости потока мочи, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, редкое мочеиспускание. Необходимо подчеркнуть, что у наблюдаемых нами пациентов с СД 2 типа нарушения мочеиспускания развивались в определенной последовательности: сначала появлялась ГАМП и только потом гипоактивность мочевого пузыря. Это обстоятельство позволило нам выделить в клиническом течении ДЦ три стадии: латентную, стадию ГАМП и стадию гипоактивности мочевого пузыря. На первой, латентной, стадии какие-либо жалобы со стороны нижних мочевых путей у больных отсутствуют. Длительность этой стадии — в среднем 5 лет от начала СД. Далее следует стадия ГАМП и преобладание у пациентов ирритативной симптоматики. Длительность этой стадии мы определили также примерно в 5 лет. Стадию ГАМП сменяет стадия гипоактивности мочевого пузыря, при которой ДЦ проявляется своими «классическими»

признаками. Выделение в ДЦ трех стадий является, по нашему мнению, весьма важным для выбора оптимальной тактики лечения и определения прогноза заболевания. Однако следует учитывать, что временные сроки развития указанных типов дисфункций нижних мочевых путей могут варьировать в достаточно широком диапазоне в зависимости от степени компенсации СД, исходного состояния нижних мочевых путей и ряда других факторов.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о зависимости клинических проявлений ДЦ от длительности СД 2 типа. Диабетические дисфункции нижних мочевых путей в своем развитии проходят последовательно три стадии: латентную, стадию гиперактивности мочевого пузыря и стадию гипоактивности мочевого пузыря. Такой характер клинического течения ДЦ обусловлен ее патогенезом: начальная гиперкомпенсация детрузора сменяется декомпенсацией и снижением его сократительной активности. Правильная оценка характера происходящих в мочевом пузыре изменений при ДЦ и ее клинического течения позволяют повысить эффективность лечения диабетических расстройств мочеиспускания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузьмин, И. В. Исследование микроциркуляции в стенке мочевого пузыря у женщин с диабетической цистопатией / И. В. Кузьмин, М. Н. Слесаревская, Н. О. Шабудина // Уролог. ведомости. — 2012. — Т. 2. — № 3. — С. 14–17.
2. Daneshgari, F. Diabetic bladder dysfunction: current translational knowledge / F. Daneshgari, G. Liu, L. Birder // Urology. — 2009. — № 182. — P. 18–26.
3. Frimodt-Moller, C. Diabetic cystopathy. A clinical study of the frequency of bladder dysfunction in diabetics / C. Frimodt-Moller // Dan. Med. Bull. — 1976. — Vol. 23. — P. 267–278.
4. Frimodt-Moller, C. Diabetic cystopathy: epidemiology and related disorders / C. Frimodt-Moller // Ann. Intern. Med. — 1980. — Vol. 92. — № 2. — Pt. 2. — P. 318–321.
5. Golbidi, S. Bladder dysfunction in diabetes mellitus / S. Golbidi [et al] // Frontiers in Pharmacology. — 2010. — № 1. — P. 1–9.
6. Orstavik, K. Abnormal function of C-fibers in patients with diabetic neuropathy / K. Orstavik [et al] // J. Neurosci. — 2006. — Vol. 26. — P. 11287–11294.
7. Starer, P. Cystometric evaluation of bladder dysfunction in elderly diabetic patients / P. Starer, L. Libow // Ann. Intern. Med. — 1990. — Vol. 150. — P. 810–813.

РЕЗЮМЕ

С. Х. Аль-Шукри, И. В. Кузьмин, Н. О. Шабудина
Особенности клинического течения диабетической цистопатии у больных сахарным диабетом 2 типа

Определены особенности симптоматики и клинического течения диабетической цистопатии в зависимости от длительности сахарного диабета 2 типа. Под наблюдением находились 70 больных. Средний возраст пациентов составил

63,3±4,2 года, длительность заболевания к моменту обследования — 11,1±4 года. Диабетическая цистопатия выявлена у 61 (87,1 %) больного. У 9 (12,9 %) не было нарушений мочеиспускания. При этом у 32 (45,7 %) больных обнаружены признаки гиперактивности мочевого пузыря, в среднем через 5 лет от начала основного заболевания. У 29 (41,4 %) пациентов выявлена гипоактивность мочевого пузыря при длительности основного заболевания более 10 лет. Таким образом, в клиническом течении диабетической цистопатии можно выделить три стадии: латентную, стадию гиперактивности мочевого пузыря и стадию гипоактивности мочевого пузыря.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая цистопатия.

SUMMARY

S. H. Al-Shukry, I. V. Kuzmin, N. O. Shabudina

Specificity of the clinical course of diabetic cystopathy in the patients with type 2 diabetes mellitus

The features of the symptoms and of the clinical course of diabetic cystopathy depending on the duration of type 2 diabetes mellitus were evaluated. 70 patients were included in the study. The mean age of the patients was 63.3±4.2 years, the duration of the disease before the study was 11.1±4 years. Diabetic cystopathy was diagnosed in 61 (87.1 %) patients. 9 patients (12.9 %) had no voiding dysfunction. Clinical signs of the overactive bladder were found in 32 (45.7 %) patients — approximately 5 years after the onset of the type 2 diabetes mellitus. Bladder hypoactivity was present in 29 (41.4 %) patients with the duration of diabetes for more than 10 years. Thus there are three stages in the clinical course of diabetic cystopathy: latent, overactive bladder, and bladder hypoactivity.

Key words: diabetes mellitus, diabetic cystopathy.

© Коллектив авторов, 2013 г.
УДК 617.7-002.5

**Е. И. Устинова, Н. А. Браженко,
О. Н. Браженко, С. Л. Ляпин**

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОБОСНОВАНИЮ ТУБЕРКУ- ЛЕЗНОЙ ПРИРОДЫ ЗАБОЛЕ- ВАНИЯ ГЛАЗ

Кафедра офтальмологии и кафедра фтизиопульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Подтверждение туберкулезной этиологии поражений глазного яблока в нашей стране чаще всего осуществлялось на основе результатов общего обследования всего организма и органа зрения с учетом результатов туберкулинодиагностики, иммунологических, биохимических исследований и проведения тест-терапии.

В диагностике туберкулезного воспаления выделяют прямые и косвенные признаки. Прямыми доказательствами туберкулезного процесса являются туберкулезные бугорки, выявленные при гистоморфологических исследованиях биоптатов, и МБТ, выявленные при микробиологических исследованиях биологических субстратов. При туберкулезе защитного аппарата глаза исследование биоптатов вполне возможно, но при туберкулезе оболочек глазного яблока этот метод исследования малодоступен. Он может быть использован у пациентов при микрохирургических вмешательствах на глазном яблоке: при аспирации камерной влаги, стекловидного тела, иридектомии и хориоретинальной эндобиопсии.

Косвенные доказательства туберкулезной этиологии заболевания глаз базируются на основе

клинического обследования больного, оценки глазного статуса, на результатах туберкулинодиагностики, биохимических исследований, иммунодиагностики и результатов проведения тест-терапии с применением противотуберкулезных препаратов.

Клиническая картина туберкулеза органа зрения отличается большим полиморфизмом. Туберкулезное поражение глаз — это местное проявление общей туберкулезной инфекции. Поэтому большое диагностическое значение придается выявлению признаков инфицирования организма МБТ и наличию локальных проявлений туберкулезного процесса в органах дыхания и в других органах. Из пораженных туберкулезом органов МБТ гематогенно попадают в сосудистую оболочку глаза, где и формируются туберкулезные бугорки.

Характерными признаками туберкулезного поражения органа зрения являются выявленные при офтальмологическом исследовании крупные салные преципитаты и изолированные хориоретинальные очаги. Туберкулезный хориоретинит возникает, как правило, во время первичного инфицирования в детском или юношеском возрасте, независимо от легочного туберкулеза. Последний может предшествовать туберкулезному поражению глаза, следовать за ним, возникать одновременно или отсутствовать вообще. Туберкулезное поражение глаз у больных возникает не сразу, а после длительного латентного периода на фоне снижения иммунологической реактивности организма.

По результатам исследования отечественных и зарубежных авторов, отсутствие признаков туберкулезного поражения других органов и систем не может быть основанием для исключения туберкулезной этиологии заболевания глаз при наличии других косвенных признаков заболевания. Локализации туберкулеза в других органах, признаки ту-

беркулезного инфицирования и сенсibilизации организма являются важными дополнительными диагностическими критериями. Они свидетельствуют о вероятности туберкулезной этиологии заболевания глаз и позволяют целенаправленно решать вопрос о дозировках туберкулина для постановки туберкулиновых проб.

Из 760 обследованных больных туберкулезом глаз в начальный период внедрения химиотерапии туберкулеза А. Я. Самойлов и соавт. (1963) туберкулезный процесс в легких выявили в 65 %. Спустя многие годы после широкомасштабного внедрения противотуберкулезных препаратов Е. И. Устинова и В. М. Батаев (1991) среди обследованных 205 больных туберкулезом глаз поражение легких туберкулезом выявили в 23 %.

В диагностике туберкулезного поражения глаз многие авторы придавали важное значение положительным местным реакциям на введение туберкулина. Однако как показали исследования О. Б. Ченцовой (1990) и Е. И. Устиновой, В. М. Батаева (1991), у значительного числа взрослых людей с туберкулезной патологией глаз повышение кожной чувствительности к туберкулину не выявляется. Положительная реакция на туберкулин выявляется также и у значительного числа практически здоровых людей (до 80 %), что является признаком туберкулезного инфицирования. Кроме этого, положительные реакции на туберкулин наблюдаются и у лиц, привитых вакциной БЦЖ. Из этого следует, что местная реакция на пробу Манту не всегда может рассматриваться как доказательство туберкулезной природы заболеваний глаза.

По данным А. И. Одинцова (1989), при введении туберкулина в организм больного человека развивается интенсивная аллергическая реакция гиперчувствительности замедленного типа (ГЧЗТ), возникающая в результате взаимодействия туберкулина с антителами, фиксированными на лимфоцитах и мононуклеарах. В дальнейшем механизм туберкулиновых реакций был уточнен. По данным А. И. Одинцова, В. П. Сокурова (1999), реакции возникают в результате взаимодействия туберкулина с лимфоцитами-эффекторами, имеющими на своей поверхности специфические рецепторы. В итоге выделяются медиаторы клеточного иммунитета, одной из функций которых является вовлечение макрофагов в процесс разрушения антигена.

Различают следующие виды реакций на туберкулин: местная, общая и очаговая. По степени интенсивности местного ответа на введение туберкулина при туберкулезе принято выделять реакции гипоэргические, нормэргические и гиперэргические. Оценку степени выраженности реакций проводят через 72 часа после введения туберкулина. Для этого измеряют поперечный диаметр возника-

ющего на месте введения туберкулина инфильтрата (папулы). Об общей реакции судят по температуре тела и самочувствию больного. Очаговая реакция, представляющая собой перифокальное воспаление в зоне туберкулезного поражения, оценивается с помощью биомикроскопии, офтальмоскопии, периметрии, визометрии, кампиметрии, эхобиометрии, а в последние годы и с помощью оптической когерентной томографии.

В клинике применяются различные методы введения туберкулина: накожная проба Пирке, накожная градуированная скарификационная проба Н. Н. Гринчара и Д. А. Карпиловского, внутрикожная проба Манту, подкожная проба Коха. С 40-х гг. прошлого века применяется методика подкожного введения малых доз туберкулина АТК от 8-го до 5-го разведений. Отсутствие очаговой реакции на пробу в 4 разведении туберкулина считалось доказательством нетуберкулезной этиологии глазного заболевания. Несмотря на весьма малые дозы туберкулина, очаговая реакция при туберкулезе глаз в те годы выявлялась, имела диагностическое значение и широко применялась в клинической практике.

О. Б. Ченцова, М. С. Смирнова (1973) предложили вводить туберкулин электрофорезом через кожу предплечья и по Бургиньону в глаз через веки. Однако при применении этого метода нельзя исключить влияние гальванического тока на результат исследования.

J. Szabo (1964) предложил вводить туберкулин субконъюнктивально в 8–7 разведениях и одновременно внутриочно от 6 до 3 разведений. В нашей стране, по данным МНИИ ГБ им. Гельмгольца, эта проба была оценена положительно. Считается, что реакция на конъюнктиве отражает общую и местную сенсibilизацию организма. Результаты пробы расценивались в пользу туберкулеза, если между положительной локальной реакцией в глазу и на коже имелась разница в 1–2 и более разведений туберкулина.

С 80-х гг. XX столетия отмечается снижение чувствительности к туберкулину как у инфицированных здоровых лиц, так и у больных туберкулезом. В то же время очаговые реакции на малые дозы туберкулина стали выявляться значительно реже. По всей вероятности, такая динамика обусловлена проведением массовой вакцинацией вакциной БЦЖ и внедрением в лечение и профилактику противотуберкулезных препаратов.

Т. Е. Выренковой (1996) принадлежит большая заслуга в применении для диагностики туберкулеза глаз туберкулиновых проб с большими дозами туберкулина — от 20 до 50 ТЕ. Сначала автор использовала разные способы введения туберкулина и считала, что при отсутствии очаговой реакции на пробу Манту с 3-м разведением туберкулина и при

отсутствии местной реакции можно исключить туберкулезную природу заболевания глаз. Эта методика была модифицирована автором в 1996 г.: при положительных местной, общей реакциях и отрицательной очаговой реакции на туберкулин показана постановка проб с подкожным введением туберкулина до 50 ТЕ. Эти же выводы были сделаны и другими исследователями.

В 1983 г. Е. И. Устинова предложила модифицированный способ туберкулинодиагностики (таблица). Способ имеет простую схему выбора дозировки туберкулина. В нем предусмотрена необходимость достижения относительной стабилизации воспалительного процесса в глазу до постановки туберкулиновых проб, уточнены показания и противопоказания к их постановке. Применение туберкулинодиагностики рекомендовано при всех локализациях туберкулеза глаз. При макулярной локализации очага проба применима при одностороннем заболевании и высоких зрительных функциях парного глаза. Противопоказанием для введения туберкулина является двусторонний макулярный процесс и значительное понижение зрения на оба глаза любого генеза.

В последующие годы осуществлено дальнейшее совершенствование способа туберкулинодиагностики. Были изучены степень специфичности и оценка выраженности очаговых реакций, достоверность повторных проб и проведены сопоставления с другими диагностическими критериями. Усовершенствованная методика туберкулинодиагностики внедрена в клиническую практику противотуберкулезных диспансеров РФ.

В последние годы создан новый диагностический препарат «Диаскинтест®». Он является туберкулезным рекомбинантным аллергеном в стандартном разведении. Препарат предназначен для внутрикожного введения. Его действие связано с развитием реакции ГЧЗТ. Иммунный ответ на «Диаскинтест®» возникает только при наличии инфицирования *M. tuberculosis*. Ответ отсутствует также при поствакцинальной иммунизации вакциной БЦЖ и у не инфицированных МБТ.

В современной литературе имеются лишь единичные публикации о результатах применения «Диаскинтеста®» при внелегочных локализациях туберкулеза. В одной из них представлена специфичность и чувствительность данной пробы у больных туберкулезом глаз — 94 и 83,3% соответственно. Для окончательных выводов о значении Диаскинтеста® в диагностике туберкулеза глаз необходимо проводить дальнейшие исследования.

Большое значение в диагностике туберкулеза глаз придается исследованию иммунологических реакций по выявлению в сыворотке крови и слезной жидкости антител к туберкулезу. К таким реакциям относятся реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ), реакция микропреципитации (РМП) и РПГА (реакция пассивной гемагглютинации). Повышенные значения РБТЛ с ППД могут служить дополнительным критерием для обоснования туберкулезной этиологии: положительный результат свидетельствует в пользу наличия туберкулезной инфекции в организме.

При диагностике туберкулезных увеитов рекомендуется проведение и других иммунологических исследований: идентификации Т-лимфоцитов и их популяций, РБТЛ с радиометрическим учетом результатов, РНГА, РПК, РПГ, ИФА, РТМЛ с ППД и ФГА, Е-РОК, аЕ-РОК, ИФА, определение иммуноглобулинов в сыворотке крови и слезной жидкости, оценка активности комплемента в сыворотке крови, определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), изучение функциональной активности моноцитов, НСТ-теста, выявление антигенов гистосовместимости в стандартном микролимфотоксическом тесте.

О. С. Слеповой, Н. С. Зайцевой, Т. Е. Выренковой, В. И. Севрюкову и Н. С. Гонтуар принадлежит изобретение «Способ диагностики туберкулезных увеитов» — микрометод РПГА-инактивированной на водяной бане слезной жидкости с сухим очищенным туберкулином ППД. Авторы в слезной жидкости больного глаза обнаруживали антитела у 100% больных туберкулезом глаз и в более высоких титрах, чем в крови.

Основные принципы выбора доз туберкулина в зависимости от клинической формы, локализации и фазы активности увеита

Основной диагноз, особенности клинической картины	Способ введения туберкулина, разведения, дозы	
	первая туберкулиновая проба	повторные туберкулиновые пробы (при отсутствии очаговой реакции при предыдущей пробе)
Хориоретиниты с центральной и парацентральной локализацией очагов (активная фаза): при остроте зрения 0,1 и выше при остроте зрения ниже 0,1	Проба Манту 2 ТЕ Проба Манту 2ТЕ	Проба Манту 2 ТЕ Подкожно 10-20 ТЕ, 50 ТЕ Подкожно 20 ТЕ, 50 ТЕ
Центральные хориоретиниты без клинических признаков активности и периферические хориоретиниты в любой фазе активности	Проба Манту 2 ТЕ	Подкожно 20 ТЕ, 50 ТЕ
Передние и периферические увеиты: в активной фазе (после достижения относительной стабилизации) без клинических признаков активности	Проба Манту 2ТЕ	Подкожно 20 ТЕ, 50 ТЕ
	Проба Манту 2ТЕ	Подкожно 50 ТЕ

В последние годы при исследовании цитокинов у больных при передних туберкулезных увеитах выявлено увеличение содержания IL-4 в сыворотке крови и в слезе. Начали проводиться исследования местного иммунитета путем определения ряда цитокинов в слезной жидкости. Их уровни повышаются при обострении процесса и снижаются в период ремиссии.

В диагностике туберкулеза глаз вспомогательное значение имеют и биохимические исследования сыворотки крови, в том числе белковым фракциям. Для этого длительное время применялась проба Блохина — исследование белкового спектра крови в динамике до и после 14-дневного лечения тубазидом и стрептомицином.

Для оценки активности и тяжести туберкулезного процесса в глазу дополнительными биохимическими тестами являются повышение уровня гистамина, серотонина, гаптоглобина, церрулоплазмина в периферической крови. Перспективным маркером туберкулезного воспалительного процесса считается повышение уровня активности фермента аденозиндезаминазы (АДА) в сыворотке крови через 72 и 96 часов после введения туберкулина. Достоверным клиническим признаком туберкулезной этиологии глаз является повышение исходного уровня АДА на 55%. В отечественной литературе имеются данные об уточнении туберкулезной этиологии периферического увеита у ребенка 7 лет с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) стекловидного тела, извлеченного при витректомии.

В трудных случаях проведения диагностики туберкулеза органа зрения рекомендуется проведение тест-терапии двумя-тремя противотуберкулезными препаратами.

Е. И. Устинова, В. М. Батаев (1994) усовершенствовали тест-терапию при подозрении на туберкулез глаз путем применения в стационарных условиях внутривенного капельного введения изониазида, перорального — пиразинамида и периокулярно изониазида. В последние годы в связи с появлением множественной и широкой лекарственной устойчивости (МЛУ, ШЛУ) МБТ к противотуберкулезным препаратам они начали использовать препарат протионамид.

Тест-терапия противотуберкулезными препаратами начинается через 3 — 5 дней после отмены неспецифической противовоспалительной терапии. Положительный эффект ее заключается в улучшении динамике патологического очага, зоны перифокального воспаления, в увеличении прозрачности оптических сред и уменьшении количества преципитатов.

Основными наиболее информативными диагностическими критериями туберкулезного заболевания глаз являются:

- 1) характерная офтальмологическая картина;
- 2) очаговая реакция на введение туберкулина (до 50 ТЕ) по типу обострения воспалительного процесса умеренной или значительной выраженности;
- 3) терапевтический эффект тест-терапии туберкулостатидами (изониазид периокулярно; изониазид, пиразинамид и протионамид внутрь) на фоне приема патогенетических средств (гепатопротекторы, витамины и десенсибилизирующие препараты).

Для туберкулезных увеитов характерна следующая клиническая картина: крупные сальные преципитаты в зоне Эрлиха, стромальные синехии при наличии опалесценции камерной влаги и сохранении чувствительности роговицы, изолированные хориоретинальные очаги округлой или овальной формы с наличием инфильтрации и экссудации. Туберкулезную этиологию заболевания глаз подтверждает выявление 2 — 3 основных критериев. В случае выявления одного критерия из вышеперечисленных и при их отсутствии устанавливается нетуберкулезная этиология заболевания.

Таким образом, в основе диагностики туберкулеза органа зрения лежит дифференцированный подход к выбору комплекса обследований в зависимости от идентификации клинических офтальмологических признаков.

При наличии патогномоничных для туберкулеза глаз признаков следует применять способ верификации туберкулезной этиологии; если туберкулезная этиология не подтвердится, необходимо проведение дополнительных исследований.

При выявлении патогномоничных признаков для внешне сходных с туберкулезом заболеваний необходимо устанавливать диагноз по клинической картине без специальных проб и тест-терапии. Такими заболеваниями являются перипапиллярная географическая хориопатия сетчатки, центральная серозная хориопатия сетчатки (1-я стадия), пигментная эпителиопатия сетчатки (2-я стадия), гетерохромная увеопатия Фукса.

При выявлении офтальмологических признаков, не характерных для туберкулеза глаз и не патогномоничных для определенных глазных заболеваний, но не исключающих хронический воспалительный процесс сосудистого тракта, необходимо применение комплекса традиционных дифференциально-диагностических исследований, что повышает эффективность обследования офтальмологических больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азарова, Н. С. Борьба с рецидивами метастатического туберкулеза глаз / Н. С. Азарова // Офтальмол. журн. — 1964. — № 3. — С. 163.

2. Батаев, В. М. Значение туберкулиновых проб в системе диагностики туберкулеза глаз: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. М. Батаев. — Л., 1991. — 24 с.
3. Выренкова, Т. Е. Туберкулез глаз / Т. Е. Выренкова // Туберкулез: рук-во для врачей / под ред. А. Г. Хоменко. — М.: Медицина, 1996. — С. 398—410.
4. Дактаравичене, Э. В. Очаговые реакции на введение туберкулина и значение их для диагностики туберкулеза глаз: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Э. В. Дактаравичене. — Л., 1957.
5. Зайцева, Н. С. Увеиты / Н. С. Зайцева, Л. А. Кацнельсон. — М.: Медицина, 1984. — 320 с.
6. Кацнельсон, Л. А. Увеиты (клиника, лечение) / Л. А. Кацнельсон [и др.]. — М.: Воениздат, 1998. — 207 с.
7. Коваленко, М. Д. Электрофоретические исследования белков крови у больных туберкулезными поражениями глаз / М. Д. Коваленко // Вестник офтальмолог. — 1962. — № 1. — С. 38—44.
8. Коваленко, М. Д. Значение исследования белкового состава сыворотки крови при туберкулезных поражениях глаз: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. Д. Коваленко. — Л., 1963. — 23 с.
9. Лотин, А. В. Туберкулез глаз и его лечение / А. В. Лотин // Труды 1-го Всерос. съезда глазных врачей (июль 1928 г.). — М.; Л., 1929. — С. 76—79.
10. Марканов, П. М. К диагностическому значению терапии ех ювантус при туберкулезе органа зрения / П. М. Марканов // Проблемы туберкулеза. — 1974. — № 11. — С. 52—63.
11. Одинцов, А. И. Туберкулинодиагностика / А. И. Одинцов // Туберкулез у детей и подростков. — Л.: Медицина. Ленинград. отд., 1987. — С. 30—38.
12. Одинцов, А. И. Туберкулинодиагностика / А. И. Одинцов, В. П. Сокуров // Туберкулез у детей и подростков. — СПб.: Гиппократ, 1999. — С. 39—50.
13. Панова, И. Е. Иммунопатологические варианты клинического течения туберкулезного увеита: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. Е. Панова. — Челябинск, 1993. — 23 с.
14. Перельман, М. И. Новый этап развития противотуберкулезной помощи населению России / М. И. Перельман // Тезисы докл. симп. — М., 2002. — С. 25.
15. Перельман, М. И. Организационно-методические вопросы использования кожной пробы с препаратом Диаскинтест® во фтизиатрической практике / М. И. Перельман, М. А. Аксенова // Кожная проба с препаратом Диаскинтест® — новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. — М., 2010. — С. 163—171.
16. Самойлов, В. Я. Туберкулезные заболевания глаз / В. Я. Самойлов, Ф. И. Юзефова, Н. С. Азарова. — Л.: Госиздат мед. лит., 1963. — 256 с.
17. Суконщикова, А. А. Туберкулез глаз и его лечение: практ. рук-во для врачей / А. А. Суконщикова. — Л.: Медицина, 1972. — 72 с.
18. Суконщикова, А. А. Прямой клинико-биохимический метод в диагностике туберкулеза глаз / А. А. Суконщикова, Е. В. Миронова // Тезисы докл. науч.-практ. конф. врачей по внелегочным формам туберкулеза. — Л., 1975. — С. 75.
19. Тарасова, Л. Н. Туберкулезные поражения глаз: патогенез, новые пути повышения эффективности диагностики и лечения / Л. Н. Тарасова, И. Е. Панова. — Челябинск: Челябин. Дом печати, 2001. — 134 с.
20. Устинова, Е. И. Об унификации подхода к диагностике туберкулезных увеитов / Е. И. Устинова // Всесоюзный съезд 6-й офтальмологов. — М., 1985. — Т. 3. — С. 197—199.
21. Устинова, Е. И. Система диагностики туберкулеза глаз, ее обоснование и эффективность / Е. И. Устинова, В. М. Батаев // Диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза легких и внелегочных локализаций. — СПб., 1991. — С. 194—199.
22. Устинова, Е. И. Дифференциальная диагностика туберкулезных увеитов / Е. И. Устинова, В. М. Батаев // Туберкулез как объект науч. исслед.: Труды СПб НИИФ. — СПб., 1994. — Т. 1. — С. 174—181.
23. Устинова, Е. И. Туберкулез глаз и сходные с ним заболевания / Е. И. Устинова. — СПб., 2002. — 276 с.
24. Хокканен, В. М. Результаты комплексного иммунологического обследования больных туберкулезом глаз / В. М. Хокканен, Р. И. Шендерова, М. В. Соловьева // IV Съезд науч.-мед. ассоциации фтизиатров: тезисы докл. — М.; Йошкар-Ола, 1999. — С. 195—195.
25. Ченцова, О. Б. К диагностике гематогенного туберкулеза глаз / О. Б. Ченцова, М. С. Смирнова // Вестник офтальмолог. — 1973. — № 6. — С. 52—55.
26. Ченцова, О. Б. Туберкулез глаз / О. Б. Ченцова. — М.: Медицина, 1990. — 256 с.
27. Шендерова, Е. А. Патогенетический подход — основа создания новых способов диагностики туберкулеза различных локализаций / Е. А. Шендерова, О. А. Якунова // Новые технологии в диагностике и лечении туберкулеза различных органов и систем: Труды Всерос. конф. — СПб., 1998. — Т. 1. — С. 87—91.
28. Шурыгин, А. А. Диагностическая ценность диаскинтеста в фтизиатрии / А. А. Шурыгин // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом: Материалы Всерос. науч.-практ. конф. с международ. участием. — 2010. — С. 140—141.
29. Abrams, J. The tuberculin skin test in the diagnosis of tuberculous uveitis / J. Abrams, T. Schlaegel // Am. J. Ophthalmol. — 1982. — Vol. 94. — № 4. — P. 511—515.
30. Barondes, M. J. Tuberculous choroiditis diagnosed by Choriorretinal Endobioscopy / M. J. Barondes [et al] // Am. J. Ophthalmol. — 1991. — Vol. 112. — № 4. — P. 460—461.
31. Biswas, J. Intraocular tuberculosis. Clinicopathologic Study of five cases / J. Biswas [et al] // Retina. — 1995. — Vol. 15. — № 6. — P. 461—468.
32. Bousa, E. Ocular tuberculosis. A prospective study in a general hospital / E. Bousa [et al] // Medicine-Baltimore. — 1997. — Vol. 76. — № 1. — P. 53—61.
33. Rosen, P. H. Intraocular tuberculosis / P. H. Rosen, D. J. Spalton, E. M. Gragam // Eye. — 1990. — № 4. — P. 486—492.
34. Szabo, G. Erne neue Methode zum Nachweis der Aetiologie von Uveitiden tuberculoser Genese / G. Szabo // Klin. Ms. fur Augenheilkunde. — 1964. — Bd. 145. — № 1. — S. 43—59.
35. Woods, A. S. The Pathogenesis and Treatment of ocular tuberculosis / A. S. Woods // Arch. Ophthalmol. — 1961. — Vol. 52. — P. 174—178.

РЕЗЮМЕ

Е. И. Устинова, Н. А. Браженко, О. Н. Браженко, С. Л. Ляпин

Современные подходы к обоснованию туберкулезной природы заболевания глаз

В диагностике туберкулезного воспаления используют прямые и косвенные признаки. Прямым доказательством является выявление туберкулезных бугорков и МБТ в биоптатах. Косвенные признаки, способствующие успешной диагностике туберкулеза глаз, основаны на дифференцированном подходе к исследованиям в зависимости от идентификации клинических проявлений заболевания. Наиболее информативными из них являются офтальмологическая картина, очаговая реакция на введение туберкулина и терапевтический эффект от тест-терапии туберкулостамиками.

Ключевые слова: туберкулез глаз, туберкулин, туберкулинодиагностика.

РЕЗЮМЕ

E. I. Ustinova, N. A. Brazhenko, O. N. Brazhenko, S. L. Lyapin

Up-to-date approach to tuberculous nature of the eye pathology

Direct and indirect signs are of importance in tuberculous inflammation diagnostics. Presence of tubercles and of MBT in the biopsy is a direct sign of the pathology. Indirect signs are elicited during differential examination after identification of the clinical features of the disease. The most informative of them are the ophthalmologic picture, focal reaction to tuberculin injection and the therapeutic effect of the test-therapy with tuberculostatics.

Key words: ocular tuberculosis, tuberculin, diagnosis.

© И. Г. Пашкова, Л. А. Алексина, 2013 г.
УДК 612.751.1:612.015.31

И. Г. Пашкова, Л. А. Алексина

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ КОМПОНЕНТНЫМ СОСТАВОМ ТЕЛА И МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТЬЮ КОСТНОЙ ТКАНИ

Петрозаводский государственный университет; Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время перспективным направлением в изучении факторов риска развития остеопороза является выделение тех, которые в наибольшей мере определяют минеральную плотность (МП) костной ткани. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что масса тела и рост высоко коррелируют с МП [10]. У женщин с избыточной массой тела эффективность абсорбции кальция выше, и их ремодулирующий аппарат менее чувствителен к действию паратиреоидного гормона, что приводит к сохранению костной массы и лучшей утилизации поступающего извне кальция [6]. Повышенная масса тела у женщин защищает скелет от негативного эффекта дефицита эстрогенов, что происходит за счет периферической ароматизации надпочечниковых андрогенов в жировой ткани тела в эстрон [3]. Масса тела в значительной степени состоит из двух компонентов — жирового и мышечного. Установлено, что мышечная масса влияет на минеральный состав костей у женщин в предклимактерическом периоде, а жировая масса — в постклимактерическом периоде [5]. В отечественных и зарубежных исследованиях авторами отмечается, что обе массы, и жировая, и мышечная, являются важными факторами, влияющими на МП костной ткани [4, 7–9]. Однако до настоящего времени ведутся дискуссии о выделении более значимого антропометрического компонента, оказывающего защитный эффект на костную ткань.

В связи с этим было проведено исследование с целью определения взаимосвязи компонентов (мышечной и жировой массы) тела с состоянием минеральной плотности поясничных позвонков.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было проведено одномоментное обследование 463 человек (103 мужчин и 360 женщин) в возрасте от 20 до 87 лет, проживающих в Республике Карелия. Для анализа данных женщины были разделены на две группы: до менопаузы — 137 (38,1 %) и после менопаузы — 223 (61,9 %) человек. Определение минеральной плотности (МП) позвоночника проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) на аппарате «DPX-NT» фирмы *Lunar* (США) с готовой нормативной базой, созданной на основе популяционных исследований плотности кости здоровых американцев. Анализировались показатели средних значений суммарной минеральной плотности (МП) для наиболее нагружаемого сочетания позвонков L₂–L₄ (г/см²), а также в показателях T-критерия (сравнение с нормальной пиковой костной массой) и Z-критерия (возрастной нормы). Всем обследованным было проведено антропометрическое исследование с использованием стандартного антропометрического инструментария с учетом методических рекомендаций В. Г. Николаева [1]. Для определения компонентного состава тела использовали аналитический метод вычисления по формулам J. Matiegka абсолютного количества жировой, мышечной и костной ткани. Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием программных продуктов «Statistica 6.0 for Windows», Microsoft Excel с предварительной проверкой соответствия переменных нормальному распределению по критерию Колмагорова — Смирнова и Шапиро — Уилкса. Проверку гипотезы о статистической значимости различий двух выборок проводили с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни. Для выявления взаимосвязи между изучаемыми признаками проводился корреляционный анализ по Спирмену. Влияние компонентов состава массы тела на МП поясничных позвонков оценивалось

с помощью множественной линейной регрессии. Различия значений исследуемых параметров считали статистически значимыми при 95 %-м пороге вероятности ($P < 0,05$). Данные представлены в виде средних значений (M) \pm стандартное отклонение (SD): $M \pm SD$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный корреляционный анализ данных у всех обследованных женщин выявил статистически значимую взаимосвязь между МП позвонков и наличием менопаузы ($r = 0,44$, $p < 0,001$), а также обратную связь с возрастом женщин ($r = -0,47$, $p < 0,001$), которые суммарно объясняют 41,5 % дисперсии МП позвонков. Выявлены статистически значимые умеренные связи МП позвонков с длиной тела ($r = 0,39$, $p < 0,05$) и мышечной массой ($r = 0,33$, $p < 0,05$) и более слабые ($p < 0,001$) взаимосвязи МП с весом ($r = 0,20$, $p < 0,05$) и жировой массой тела ($r = 0,11$, $p < 0,05$).

Результаты множественного регрессионного анализа показали, что, независимо от возраста и менопаузы, у женщин мышечная масса оказывает более сильное влияние на МП костей. В результате анализа получено уравнение регрессии: $МП = 1,035 - 0,003 \cdot B - 0,005 \cdot M + 0,0027 \cdot ЖМ + 0,007 \cdot ММ$, где МП – минеральная плотность ($г/см^2$); B – возраст (лет); M – длительность постменопаузального периода; $ЖМ$ – жировая масса (кг); $ММ$ – мышечная масса (кг).

Все коэффициенты уравнения значимы ($p < 0,05$). Независимо от возраста женщин, увеличение мышечной массы на 5 кг приводит к увеличению МП позвонков на $0,043 г/см^2$, а увеличение жировой массы на 5 кг – на $0,014 г/см^2$. Увеличение возраста женщин на 5 лет приводит к снижению МП позвонков на $0,015 г/см^2$, а увеличение длительности постменопаузального периода на каждые 5 лет приводит к снижению МП на $0,024 г/см^2$. Суммарно возраст, длительность менопаузы, мышечная и жировая массы объясняют 33 % вариации МП поясничных позвонков.

Средние значения суммарной МП позвонков L_{2-4} у женщин до наступления менопаузы статистически значимо ($p < 0,001$) превышали величины аналогичных показателей женщин в постменопаузальном периоде и составили $1,18 \pm 0,13$ и $1,01 \pm 0,18 г/см^2$. Т-критерий был равен $-0,2 SD$ (98 % от пиковой костной массы) и $-1,5 SD$ (85 %) соответственно. Суммарное количество минералов в поясничных позвонках L_{2-4} составило $49,8 \pm 8,4$ и $42,6 \pm 10,1 г$ соответственно при $p < 0,01$.

Женщины в постменопаузе отличались статистически значимыми ($p < 0,001$) большими значениями массы тела, абсолютных и относительных показателей жировой массы, индекса Кетле, но у них выявлены статистически значимые меньшие величины длины тела и относительных значений мышечной массы ($p < 0,001$) (таблица).

У женщин до наступления менопаузы МП позвонков имеет прямую значимую корреляционную связь с мышечной массой тела ($r = 0,36$, $p < 0,05$), тогда как с величиной жировой массы значимая связь не выявлена ($r = 0,12$, $p = 0,178$).

Оценка уровня МП позвонков L_{2-4} по Z-критерию у женщин до наступления менопаузы показала, что большая часть обследованных – 134 (97,8 %) – имеют нормальные значения МП, и лишь у 3 (2,2 %) пациенток уровень МП оценивался как низкий. Сравнительный анализ компонентного состава тела между группами женщин с разным уровнем МП позвонков не выявил статистически значимых различий в относительных величинах жирового и мышечного компонентов тела. У лиц с нормальными показателями МП костной ткани абсолютные значения жировой массы превышали без статистической значимости, а абсолютные значения мышечной массы статистически значимо ($p < 0,01$) превышали значения женщин с низкой МП.

Средний возраст женщин в постменопаузе составил $62,1 \pm 9,1$ года, длительность постменопаузального периода в среднем составила $13,0 \pm 8,4$ года (диапазон – от 0,5 до 37). Средний возраст наступления менопаузы женщин был равен $49,4 \pm 6,4$ года. МП позвонков имела обратную зависимость от возраста ($r = -0,35$, $p < 0,05$) и длительность постменопаузального периода ($r = -0,35$, $p < 0,05$). В данной группе женщин выявлены статистически значимые корреляционные связи МП с массой тела ($r = 0,40$, $p < 0,05$), площадью поверхности тела ($r = 0,41$, $p < 0,05$), жировой массой ($r = 0,32$, $p < 0,001$) и мышечной массой ($r = 0,28$, $p < 0,001$) (рис. 1).

Значения антропометрических показателей женщин предклимактерического и постклимактерического периодов

Антропометрический показатель	Предклимактерические (n = 137)		Постклимактерические (n = 223)		Значимость различий кр. Стьюдента p
	M \pm m	SD	M \pm m	SD	
Возраст, лет	36,6 \pm 0,9	11,1	62,2 \pm 0,6	9,1	p < 0,001
Длина тела, см	164,4 \pm 0,5	6,5	158,5 \pm 0,4	10,3	p < 0,001
Масса тела, кг	64,3 \pm 1,1	12,9	70,7 \pm 0,8	15,1	p < 0,001
Окружность грудной клетки, см	87,1 \pm 1,3	9,6	95,7 \pm 0,9	8,3	p < 0,001
Диаметр грудной клетки, см	27,6 \pm 1,9	12,6	36,7 \pm 3,6	23,2	p < 0,05
Площадь тела, м ²	1,71 \pm 0,02	0,17	1,79 \pm 0,01	0,18	p < 0,001
Жировая масса, кг	20,6 \pm 0,8	9,4	25,5 \pm 0,6	9,2	p < 0,001
Жировая масса, %	31,2 \pm 0,8	9,5	35,9 \pm 0,6	9,1	p < 0,001
Мышечная масса, кг	24,8 \pm 0,4	4,8	24,4 \pm 0,3	4,9	p = 0,415
Мышечная масса, %	39,2 \pm 0,5	5,7	35,1 \pm 0,4	6,2	p < 0,001
Индекс Кетле, кг/м ²	23,8 \pm 0,4	4,6	27,6 \pm 0,3	4,6	p < 0,001

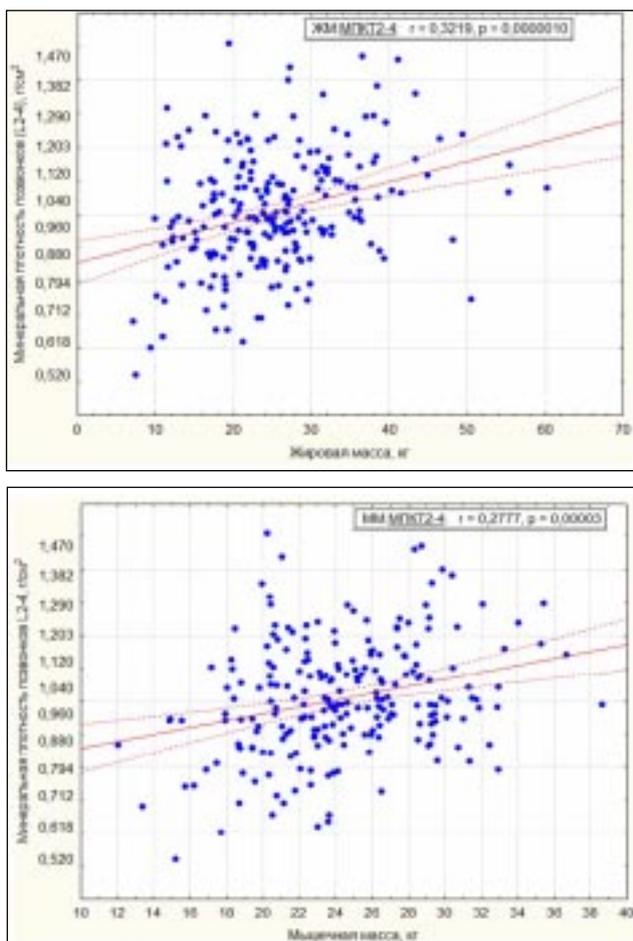


Рис. 1. Графики зависимости уровня минеральной плотности позвонков от жировой и мышечной массы тела у женщин в постменопаузе (n = 223)

Для выявления компонентов состава тела, оказывающих приоритетное влияние на величину МП позвонков у женщин в постменопаузе, были сформированы группы по уровню содержания мышечной и жировой массы: ниже среднего, средний уро-

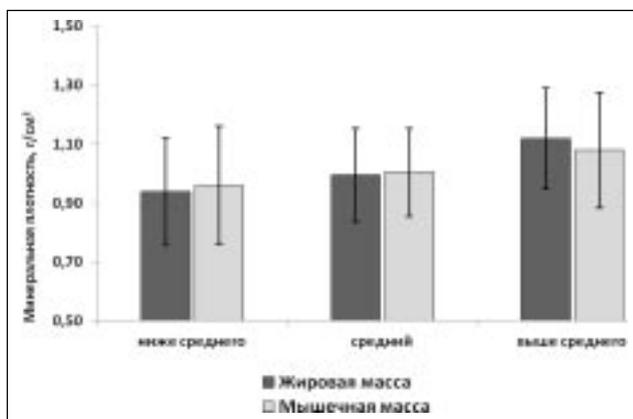


Рис. 2. Средние значения минеральной плотности позвонков женщин в постменопаузе с разным уровнем жировой и мышечной массы

вень (25-й и 75-й центили) и выше среднего. По величине мышечной массы группы женщин распределились следующим образом: <21,0 кг, от 21,1 до 27,8 кг, > 28,9 кг, а по уровню жировой массы – <18,8 кг, от 18,9 до 30,7 кг и > 30,8 кг.

Проведенный сравнительный анализ между группами не показал значимых различий в величинах МП, однако у женщин с высоким уровнем жировой массы значения МП позвонков были выше ($1,12 \pm 0,17$ г/см²), чем у женщин с высоким содержанием мышечной массы ($1,08 \pm 0,19$ г/см²), при $p = 0,249$ (рис. 2). Разность средних значений МП между первой и третьей группами женщин по уровню жировой массы составила $0,182$ г/см², а по содержанию мышечной массы – $0,121$ г/см².

Анализ денситометрических показателей среди выделенных групп женщин с одинаковым уровнем содержания жировой и мышечной массы в составе тела выявил, что нормальные значения МП позвонков выявлены у большего числа (60 %) женщин с высоким уровнем жировой массы ($p < 0,05$) по сравнению с числом женщин (42,6 %), имеющих высокий уровень мышечной массы (рис. 3). У женщин с высоким уровнем содержания жировой массы остеопороз был выявлен у 7,3 %, а остеопения – у 32,7 %, что меньше по сравнению с количеством обследованных, имеющих высокий уровень мышечной массы (18,5 и 38,8 % соответственно).

Средний возраст обследованной группы мужчин (n = 103) составил $46,1 \pm 1,7$ года (с диапазоном от 20 до 77 лет). Выявлены статистически значимые корреляционные взаимосвязи между МП позвонков мужчин и массой тела ($r = 0,32$, $p < 0,05$), длиной тела ($r = 0,23$, $p < 0,05$), мышечной массой ($r = 0,26$, $p < 0,01$) (рис. 4). Статистически значимой корреляционной связи между МП и жировой массой тела мужчин не выявлено ($r = 0,16$, $p = 0,114$).

Среднее значение абсолютной величины мышечной массы в составе тела мужчин – $31,1 \pm 6,4$ кг, с диапазоном от 16,8 до 46,3 кг. По уровню содержания мышечной массы мужчины были разделены на три группы: низкий – <26,9 кг, средний – от 26,9 до 35,4 кг (25–75 центили) и высокий – >35,4 кг. Сравнительный анализ МП позвонков показал, что мужчины с высоким и средним уровнем мышечной массы имеют более высокие ($p < 0,05$) значения костной плотности – $1,18 \pm 0,18$ и $1,19 \pm 0,12$ г/см², соответственно, тогда как у лиц с низкой мышечной массой МП костной ткани составила $1,09 \pm 0,20$ г/см².

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании было показано, что и мышечная масса, и жировая масса играют важную роль в поддержании нормального уровня МП костной ткани. Результаты регрессионного анализа показали, что у женщин, независимо от возраста, мы-

печная масса оказывает более сильное влияние на МП костной ткани, так как увеличение мышечной массы на 5 кг приводит к увеличению МП позвонков на 0,043 г/см², а увеличение жировой массы на 5 кг — на 0,014 г/см².

У женщин репродуктивного возраста и у мужчин выявлены корреляционные взаимосвязи МП позвоночника с мышечной массой, а с жировой массой тела статистически значимой взаимосвязи не выявлено. Большие величины габаритных размеров тела имели лица с нормальным уровнем МП, их абсолютные значения мышечной массы статистически значимо ($p < 0,01$) превышали значения аналогичных параметров лиц с низким уровнем МП. Следовательно, в равной степени у мужчин и у женщин в пременопаузе скелетные мышцы, оказывая локальное давление на кости, приводят к большему накоплению минералов в костной ткани. У женщин в постменопаузе выявлена статистически значимая корреляционная взаимосвязь МП и с жировой массой ($r = 0,32, p < 0,001$), и с мышечной массой ($r = 0,28, p < 0,001$). У женщин с высоким содержанием жировой и мышечной ткани в составе тела выявлен более высокий уровень значений минеральной плотности позвонков. Нормальный уровень МП позвонков выявлены у большего числа (60 %) женщин с высоким содержанием в теле жировой массы ($p < 0,05$) по сравнению с числом женщин (42,6 %), имеющих высокий уровень мышечной массы. В связи с тем возрастное увеличение массы тела происходит за счет изменения соотношения компонентов тела: мышечная масса убывает со второго зрелого возраста, а количество жировой ткани увеличивается [2], роль последней в поддержании нормальной минеральной плотности имеет значение в старших возрастных группах. Данные показывают, что у женщин в постменопаузальном периоде жировая масса оказывает более сильное влияние на МП костной ткани, чем мышечная масса.

Полученные данные указывают, что скелетная мускулатура играет главенствующую роль в достижении и поддержании нормальной костной массы и в профилактике остеопороза у мужчин и женщин репродуктивного возраста. Кроме того, данные имеют клиническое значение, так как увеличение физической активности населения является более важным фактором профилактики остеопороза, чем увеличение жировой массы, которое в меньшей степени защищает от потери костной минеральной плотности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Николаев, В. Г. Онтогенетическая динамика индивидуально-типологических особенностей организма человека / В. Г. Николаев. — Красноярск, 2001. — 150 с.
2. Пашкова, И. Г. Онтогенетические изменения физического статуса женщин в Республике Карелия / И. Г. Паш-

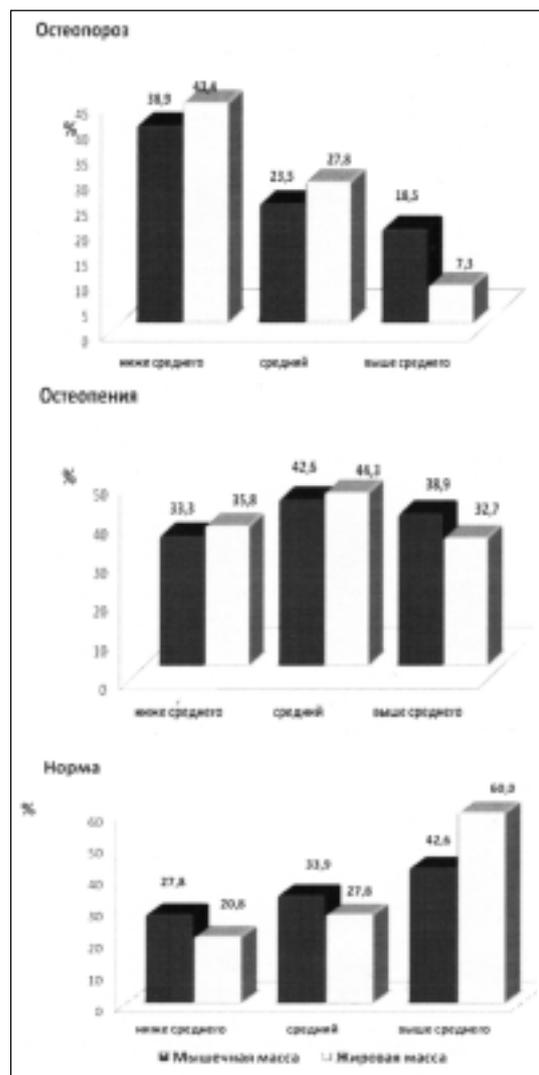


Рис. 3. Распределение женщин по уровню МП с учетом развития жирового и мышечного компонентов массы тела (n = 223)

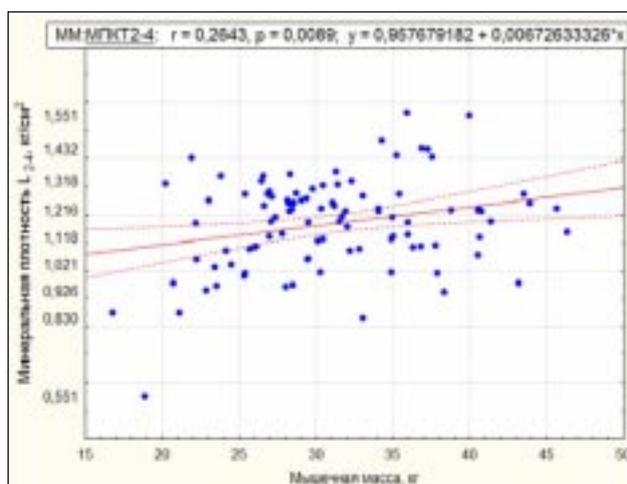


Рис. 4. График зависимости между минеральной плотностью позвонков и мышечной массой у мужчин

кова, Л. А. Алексина // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. — 2011. — Т. XVIII. — № 1. — С. 36–39.

3. Ригтз, Б. Л. Остеопороз / Б. Л. Ригтз, Л. Д. Ш Мелтон. — М.: Медицина, 2000. — 560 с.

4. Шарафутдинова, Е. А. Влияние роста и массы тела на минеральную плотность / Е. А. Шарафутдинова, А. А. Свешников, И. В. Пашков // Травматол. и ортопедия России. — 2006. — № 2 (40). — С. 314–315.

5. Baumgartner, R. N. Associations of fat and muscle masses with bone mineral in elderly men and women / R. N. Baumgartner [et al] // Am. J. Clin. Nutr. — 1996. — Vol. 63. — P. 365–372.

6. Bell, N. H. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects / N. H. Bell [et al] // J. Clin. Invest. — 1985. — Vol. 76. — P. 370–373.

7. Capozza, R. F. Association between low lean body mass and osteoporotic fractures after menopause / R. F. Capozza [et al] // Menopause. — 2008. — Vol. 15. — № 5. — P. 905–913.

8. Ho-Pham, Lan T. Contributions of lean mass and fat mass to bone mineral density: a study in postmenopausal women / Lan T Ho-Pham [et al] // BMC Musculoskelet Disord. — 2010. — № 11. — P. 59 // URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/11/59>.

9. Pettersson, U. Effect of high impact activity on bone mass and size in adolescent females: A comparative study between two different types of sports / U. Pettersson, P. Nordstrom, H. Alfredson [et al] // Calcif. Tissue Int. — 2000. — Vol. 67. — № 3. — P. 207–214.

10. Saarelainen, J. Is discordance in bone measurement affected by body composition or anthropometry? A comparative study between perinephral and devices / J. Saarelainen [et al] // J. Clin. Densitom. — 2007. — № 10 (3). — P. 312–318.

РЕЗЮМЕ

И. Г. Пашкова, Л. А. Алексина

Взаимосвязь между компонентным составом тела и минеральной плотностью костной ткани

Проведено антропометрическое и денситометрическое исследование методом двойной рентгеновской абсорбциометрии для оценки влияния мышечной и жировой массы тела на минеральную плотность костной ткани у 463 человек (103 мужчин и 360 женщин), проживающих в Республике Карелия. Результаты показали, что у женщин, независимо от возраста, мышечная масса оказывает более сильное влияние на минеральную плотность, увеличение на 5 кг мышечной массы приводит к увеличению минеральной плотности позвонков на 0,043 г/см², а увеличение жировой массы — на 0,014 г/см².

Ключевые слова: жировая масса, мышечная масса, минеральная плотность костной ткани.

SUMMARY

I. G. Pashkova, L. A. Alexina

Correlation between body composition and bone mineral density

Anthropometric and densitometric analyses were carried out by the method of double X-ray absorptiometry in order to estimate the effect of the muscular and adipose tissues of the body on the bone mineral density in 463 people (360 women and 103 men) residing in Karelia. The results obtained show that the muscle mass in the women, irrespective of their age, produces a more marked effect on the mineral density — a 5 kg increase of the muscle mass leads to the increase of the mineral density of the vertebrae by 0.043 g/cm², and to the increase of the fat tissue by 0.014 g/cm².

Key words: fat mass, muscle mass, bone mineral density.

© Коллектив авторов, 2013 г.
УДК [616.17-007.234-07:575.17]-055.2

Е. О. Богданова, М. И. Зарайский,
О. В. Галкина, О. С. Бибилова,
Н. Л. Шапорова, В. Л. Эммануэль

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ФОКИ ГЕНА VDR ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ОСТЕОПЕНИИ У ЖЕНЩИН РЕП- РОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз является распространенной патологией костной ткани, характеризуется снижением костной массы, изменениями микроархитектоники, уменьшением прочности костей и повышенным риском переломов [12]. Длительное время остеопороз протекает бессимптомно и поэтому в большинстве случаев диагностируется на поздних стадиях

или при наличии перелома. На развитие остеопении и остеопороза влияют многие модифицируемые и немодифицируемые факторы, но основной вклад вносит генотип. Молекулярные исследования особенностей пациентов с остеопорозом фокусируются на генах молекул, вовлеченных в регуляцию костного метаболизма, таких как биологически активная форма витамина D — кальцитриол и его рецептор, кодируемый геном VDR (vitamin D receptor) [19]. В гене VDR в связи с риском развития остеопороза наиболее активно исследуются четыре однонуклеотидных полиморфизма — FokI, ApaI, BsmI, TaqI [3, 6, 8]. Полиморфизм FokI (rs10735810) расположен во втором экзоне гена VDR. При замене T>C в позиции 30920 (ATC>ACG) первый старт-кодон мРНК утрачивается (AUG>ACG), синтез продукта начинается со второго старт-кодона [9]. Результаты, полученные Н. Arai et al. (1997), позволили сделать предположение, что «короткий» вариант белка VDR (424 а.к.о., «F» аллель) является в 1,7 раза более активным, чем «длинный» вариант (427 а.к.о., «f»-аллель) [4]. В 2000 г. Р. W. Jurutka et al. определили, что «короткий» вариант представляет транскрипционно более мощный вариант белка VDR за счет более

эффективного взаимодействия с транскрипционным фактором ИВ (TFIIВ) [11].

Цель исследования: оценка вклада однонуклеотидного полиморфизма FokI (VDR) в развитие остеопении и остеопороза в послеродовом периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Образцы крови были получены от 139 практически здоровых женщин в возрасте от 24 до 32 лет, родившихся и проживающих на территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области: 65 женщин с физиологической беременностью составили основную группу, 75 условно здоровых небеременных женщин — группу сравнения. Из исследования исключались женщины с риском развития вторичного остеопороза, учитывался анамнез, ИМТ, воздействие внешних факторов, наличие хронических и эндокринных заболеваний. Во всех образцах определяли генотип FokI (VDR), измеряли концентрации маркеров остеопороза: остеокальцина (ОК), костного изофермента щелочной фосфатазы (КЩФ), С-терминальных телопептидов коллагена I-типа (СТТК). В основной группе измерение концентраций ОК, КЩФ, СТТК проводили в динамике (I, II, III триместр беременности). В обеих группах было проведено количественное измерение значений МПК в дистальном отделе предплечья, проксимальном отделе бедра и поясничном отделе позвоночника методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА). Измерение концентраций ОК, КЩФ, СТТК в плазме крови проводили методом иммуноферментного анализа (Immunodiagnostic systems Ltd, Великобритания). Определение аллельных вариантов FokI, проводили методом ПЦР-ПДРФ. Для выделения ДНК применяли наборы «Проба-ГС» («ДНК-Технология», Москва). Для амплификации фрагмента гена VDR, содержащего нуклеотидный полиморфизм FokI применяли прямой 5'-AGCTGGCCCTGGCACTGACTCTGGCTCT-3' и обратный 5'-ATGGAAACACCTTGCTTCTTCTCCCTC-3' праймеры [3]. Реакция амплификации проводилась по стандартной программе на приборе iCycler (BioTeck, Великобритания). Продукт амплификации подвергался рестрикции ферментом FokI («Сибэнзим», Новосибирск) в соотношении 1 ед. фермента на 10 мкл амплификационной смеси в течение ночи при температуре 37 °С. Визуализацию результатов проводили в УФ-свете после электрофореза в 2 %-м агарозном геле. Размеры полученных фрагментов определяли с помощью «DNA Ladder» (Fermentas, USA), наличие фрагмента 265 п. о. соответствовало доминантной гомозиготе FF, фрагмент 196 п.о. соответствовал рецессивной гомозиготе ff, 265- и 196 п. о. соответствовали гетерозиготе Ff. Статистическая обработка результатов проводилась ресурсами программного обеспечения «Statistica 8.0», критический уровень значимости для всех статистических тестов принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ген рецептора витамина D (VDR) активно изучается с целью применения для диагностики остеопороза. Исследования *in vitro* показали, что аллели FokI различаются по способности к запуску экспрессии репортерного гена [19]. В клинических исследованиях была выявлена связь генотипа FokI и МПК: при ff-генотипе значения МПК оказались ниже, чем при FF- и Ff-генотипах. Однако в связи с неоднородностью обследуемых групп, различающихся по гормональному статусу, возрасту, расе обследуемых и т. д., нельзя сделать окончательных выводов о роли аллельных вариантов FokI в развитии раннего остеопороза и остеопении у женщин репродуктивного возраста и в послеродовом периоде [3, 5, 7, 10, 15, 16, 20].

Проведенные в последние годы исследования значений минеральной плотности костной ткани (МПК) в популяции практически здоровых молодых женщин Санкт-Петербурга и Ленинградской области выявили широкую распространенность остеопении [1, 2]. Кроме того, было показано, что беременность приводит к усилению ремоделирования костной ткани в некоторых случаях с преобладанием остеорезорбции [1, 2].

В настоящем исследовании в группе из 139 женщин генотип FF встречался в 43,2 % случаев (n = 60), Ff — у 38,1 % обследованных (n = 53), ff — у 18,7 % (n = 26), частота аллели F составила 62,2 %, а аллели f — 37,8 %.

В основной группе генотип FF встречался у 43,1 % (28 человек), Ff — у 40,0 % (26 человек), ff — у 16,9 % (11 человек). У 46 % была выявлена остеопения, у одной пациентки — остеопороз проксимального отдела бедра и поясничного отдела позвоночника. По результатам ДЭРА пациентки основной группы были разделены на три подгруппы. В I подгруппу вошли 33 женщины с нормальными значениями МПК в дистальном отделе предплечья (на участке

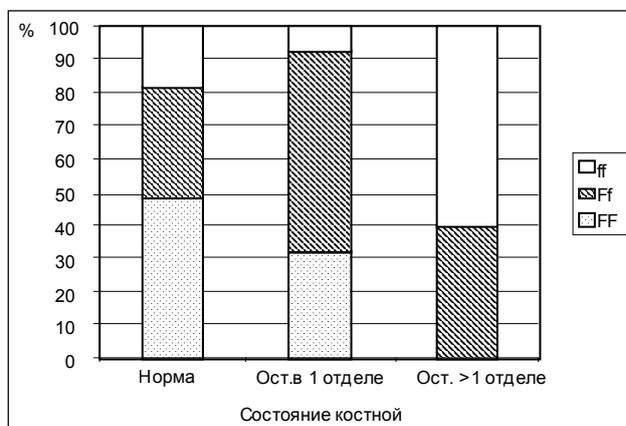


Рис. 1. Распределение частот генотипов FokI (VDR) в зависимости от состояния костной ткани. Основная группа

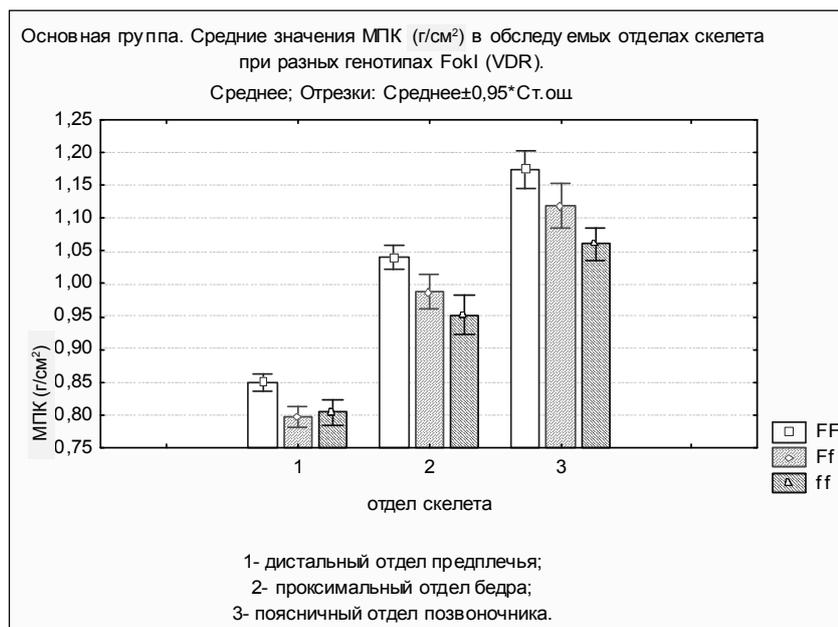


Рис. 2. Средние значения МПК (г/см²) в обследуемых отделах скелета при разных генотипах FokI (VDR). Основная группа

radius 33%), проксимальном отделе бедра (на участке femoral total) и поясничном отделе позвоночника (на участке L₁₋₄); во II подгруппу – 25 женщин с остеопенией в одном из перечисленных отделов скелета; в III подгруппу – 5 женщин с остеопенией в 2–3 отделах скелета и остеопорозом. В I подгруппе преобладал генотип FF (48,5%, 16 человек), во II подгруппе – Ff (60%, 15 человек), в III подгруппе – ff (60%, 3 человека) (рис. 1).

При FF-генотипе средние значения МПК дистальном отделе предплечья были достоверно выше, чем при Ff- (p = 0,034) и ff- (p = 0,042), в проксимальном отделе бедра и поясничном отделе позвоночника МПК была достоверно ниже при ff-генотипе, чем при FF- (p = 0,036, рис. 2).

Проведенный корреляционный анализ выявил достоверную умеренную связь генотипов FokI и значений МПК в дистальном отделе предплечья (radius total r = -0,27, p < 0,05), проксимальном отделе бедра (femoral neck r = -0,30, wards r = -0,27, trochr r = -0,30, femoral total r = -0,35, p < 0,05) и поясничном отделе позвоночника (L₁ r = -0,34, L₁₋₄ r = -0,28, p < 0,05). Генотип FF был ассоциирован с более высокими значениями МПК, а генотип ff – с низкими.

Кроме того, была выявлена достоверная корреляционная связь (r = -0,36, p < 0,05) FokI с концентрацией маркера остеосинтеза – остеокальцином (ОК). До 70–90% синтезированного ОК включается в состав костного матрикса, а оставшаяся часть попадает в кровоток, где и может быть проанализирована. Анализ литературных источников показал, что концентрация остеокальцина в крови отражает интенсивность формирования костной ткани [14, 18]. Низкие значения ОК связаны с низкой активностью

остеобластов и скоростью минерализации костной ткани. Повышенные значения ОК могут свидетельствовать об усилении остеосинтеза при ускоренной резорбции кости. В настоящем исследовании значения ОК не превышали верхней границы нормы. Более высокие значения ОК наблюдали при FF-генотипе, ff-генотип был ассоциирован с наиболее низкими значениями данного маркера. Корреляция данного маркера с генотипом FokI (VDR) может быть связана с регуляцией экспрессии ОК через VDRE (vitamin D response element) в промоторе его гена [17]. Корреляции генотипов FokI с уровнями СТТК/КЩФ выявлено не было.

В группе сравнения не было выявлено достоверной связи генотипов FokI с МПК или концентрациями маркеров остеопороза. Однако

следует отметить, что в данной работе исследования проводились в группах практически здоровых женщин репродуктивного возраста. Можно предположить, что при напряжении костного ремоделирования, вызванного беременностью, лактацией или другими факторами, генотип ff может вносить вклад в развитие остеопении, а также являться фактором риска раннего остеопороза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, необходимо рекомендовать определение генотипа FokI (VDR) для выявления риска остеопении беременных. В данном случае генотип ff может служить предиктором снижения МПК при беременности и в послеродовом периоде. Раннее выявление пациенток группы риска позволит назначать своевременную адекватную терапию. Необходимо дальнейшее углубленное исследование ассоциации FokI с остеопорозом у женщин репродуктивного возраста, входящих в группу риска, например, при наличии заболеваний, влияющих на костный метаболизм, таких как бронхиальная астма, хроническая болезнь почек, хронические обструктивные заболевания легких, эндокринные заболевания и др.

ЛИТЕРАТУРА

1. Судаков, Д. С. Дозозависимый эффект влияния потребления кальция на фосфорно-кальциевый и костный обмена при беременности / Д. С. Судаков [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2010. – № 2. – С. 7–11.
2. Судаков, Д. С. Факторы риска развития нарушений костного обмена во время беременности / Д. С. Судаков // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. LX. – С. 67–75.

3. Akemi Morita. Prediction of bone mineral density from vitamin D receptor polymorphisms is uncertain in representative samples of Japanese Women. The Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Study» / Akemi Morita [et al] // International Journal of Epidemiology. — 2004. — Vol. 33. — № 5. — P. 979–988.

4. Arai, H. A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women / H. Arai // J. Bone Miner. Res. — 1997. — Vol. 12. — P. 915–921.

5. Bandres, E. Association between bone mineral density and polymorphisms of the VDR, ERalpha, COL1A1 and CTR genes in Spanish postmenopausal women» / E. Bandres, I. Pombo, M. Gonzalez-Huarriz // J. Endocrinol. Invest. — 2005. — Vol. 4. — P. 312–321.

6. Bhanushali, A. Frequency of fokI and taqI polymorphism of vitamin D receptor gene in Indian population and its association with 25-hydroxyvitamin D levels / A. Bhanushali [et al] // Indian Journal of Human Genetics. — 2009. — Vol. 15. — Is. 3. — P. 108–113.

7. Chen, H. Y. Relation of vitamin D receptor FokI start codon polymorphism to bone mineral density and occurrence of osteoporosis in postmenopausal women in Taiwan / H. Y. Chen // Acta Obstet Gynecol Scand. — 2002. — Vol. 81 (2). — P. 93–98.

8. Fang, Y. Promoter and 3'-Untranslated-Region Haplotypes in the Vitamin D Receptor Gene Predispose to Osteoporotic Fracture: The Rotterdam Study / Y. Fang [et al] // Am. J. Hum. Genet. — 2005. — Vol. 77 (5). — P. 807–823.

9. Gross, C. The vitamin D receptor gene start codon polymorphism: a functional analysis of FokI variants / C. Gross [et al] // J. Bone Miner. Res. — 1998. — Vol. 13. — P. 1691–1699.

10. Harris, S. S. The vitamin D receptor start codon polymorphism (FokI) and bone mineral density in premenopausal American black and white women / S. S. Harris, T. R. Eccleshall, C. Gross // J. Bone Miner. Res. — 1997. — Vol. 12 (7). — P. 1043–1048.

11. Jurutka, P. W. The polymorphic N terminus in human vitamin D receptor isoforms influences transcriptional activity by modulating interaction with transcription factor IIB / P. W. Jurutka // Mol. Endocrinol. — 2000. — Vol. 14. — P. 401–420.

12. Kanis, J. A. The diagnosis of osteoporosis / J. A. Kanis // Journal of Bone and Mineral Research. — 1994. — Vol. 9. — P. 1137–1141.

13. Kanis, J. A. on behalf of the World Health Organization Scientific Group «Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report» / J. A. Kanis // World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. — University of Sheffield, UK, 2007. — [Printed by the University of Sheffield].

14. Marcus, R. The relationship of biochemical markers of bone turnover to bone density changes in postmenopausal women: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial / R. Marcus // J. Bone Mineral. Res. — 1999. — Vol. 14. — P. 1583–1595.

15. Mencej-Bedrac, S. The combinations of polymorphisms in vitamin D receptor, osteoprotegerin and tumour necrosis factor superfamily member 11 genes are associated with bone mineral density / S. Mencej-Bedrac [et al] // Journal of Molecular Endocrinology. — 2009. — Vol. 42. — P. 239–247.

16. Mitra, S. Vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in postmenopausal Indian women / S. Mitra // Maturitas. — 2006. — Vol. 55 (1). — P. 27–35.

17. Morrison, N. A. Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene

polymorphisms and circulating osteocalcin» / N. A. Morrison // Proc. Nat. Acad. Sci. — 1992. — Vol. 89. — P. 6665–6669.

18. Ohishi, T. Changes of biochemical markers during fracture healing / T. Ohishi [et al] // Arch. Orthop. Trauma Surg. — 1998. — Vol. 118. — P. 126–130.

19. Ralston, S. Genetics of Osteoporosis / S. Ralston, A. Uitterlinden // Endocrine Reviews. — 2010. — Vol. 31 (5). — P. 629–662.

20. Zajickova, K. Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone mineral density and bone turnover: FokI genotype is related to postmenopausal bone mass / K. Zajickova, I. Zofkova, R. Bahbouh // Physiol. Res. — 2002. — Vol. 51 (5). — P. 501–509.

РЕЗЮМЕ

Е. О. Богданова, М. И. Зарайский, О. В. Галкина, О. С. Бибикова, Н. Л. Шапорова, В. Л. Эммануэль

Роль полиморфизма FokI гена VDR при диагностике остеопении у женщин репродуктивного возраста

В исследовании приняли участие 65 беременных и 74 небеременных женщины в возрасте от 24 до 32 лет с нормальными значениями минеральной плотности костной ткани (МПК), остеопенией и остеопорозом (Z-критерий). Результаты генетического исследования сопоставлены со значениями МПК и концентрациями маркеров ремоделирования костной ткани (остеокальцином, костным изоферментом щелочной фосфатазы, С-терминальными телопептидами коллагена I-типа). В группе беременных была выявлена связь аллельных вариантов FokI с МПК дистального отдела предплечья ($r_{total} r = -0,27, p < 0,05$), проксимального отдела бедра ($f_{total} r = -0,35, p < 0,05$) и поясничного отдела позвоночника ($L_{1-4} r = -0,28, p < 0,05$). Значения остеокальцина в I триместре беременности коррелировали с генотипом FokI ($r = -0,36, p < 0,05$). Проведенные исследования свидетельствуют о том, что генотип ff FokI (VDR) может быть использован как фактор риска развития остеопении в послеродовом периоде.

Ключевые слова: остеопения, остеопороз, полиморфизм FokI, ген рецептора витамина D (VDR), лабораторная диагностика.

SUMMARY

Е. О. Bogdanova, M. I. Zaraiski, O. V. Galkina, O. S. Bibikova, N. L. Shapорова, V. L. Emanuel

The role of VDR gene FokI polymorphism in diagnosis of osteopenia in reproductive age women

The study included 65 pregnant women and 74 nonpregnant women at the age of 24 to 32 with normal values of the bone mineral density (BMD), with osteopenia and osteoporosis (Z-score). The results of the genetic study were compared with the BMD values and plasma concentrations of the bone remodeling markers (osteocalcin, bone alkaline phosphatase, v-Cross-Laps). In the group of pregnant women the correlations of FokI genotypes with BMD in the distal part of the forearm ($r_{total} r = -0,27, p < 0,05$), proximal femur ($f_{total} r = -0,35, p < 0,05$) and lumbar spine ($L_{1-4} r = -0,28, p < 0,05$) were detected. Plasma osteocalcin levels in the 1st trimester of pregnancy correlated with FokI genotypes ($r = -0,36, p < 0,05$). The study has shown that ff-genotype FokI (VDR) can be suggested as a risk factor for osteopenia in the postpartum period.

Key words: osteopenia, osteoporosis, single nucleated polymorphism FokI, vitamin D receptor gene (VDR), laboratory diagnostics.

© Е. В. Крылова, А. В. Крылов, 2013 г.
УДК 616.5-076

Е. В. Крылова, А. В. Крылов

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КОЖИ С ПОМОЩЬЮ АУТОФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДЕРМАТОСКОПИИ

Центр лазерной медицины Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

С каждым годом в научных публикациях все более широко обсуждаются вопросы применения в дерматологии методов оптической неинвазивной диагностики, основанной на принципах спектрофотометрии и лазерного спектрального анализа [15]. Одним из перспективных методов оценки функционального состояния кожи является регистрация аутофлуоресценции (АФ) [12, 19].

Считалось, что протопорфирин IX полностью формирует спектр аутофлуоресценции кожи при использовании длины волны возбуждающего излучения 632,8 нм [5]. Однако выяснилось, что при этих условиях и другие флуорофоры вносят определенный вклад в суммарный сигнал АФ (липофусцины, НАДН и др.) [20]. С возрастом в тканях количество липофусцина возрастает.

Интенсивность собственной флуоресценции кожи при возбуждении светом с длиной волны 340 – 370/420 – 470 нм связана с присутствием коллагена и продуктов его неферментативного гликирования [10, 13, 17, 22].

В процессе старения в коже изменяется содержание эндогенных флуорофоров, накапливаются конечные продукты гликирования коллагена, что отражается на флуоресцентной картине [13, 17, 22].

Вместе с тем до настоящего времени не определены четкие критерии для использования метода флуоресцентной дерматоскопии в дерматокосметологической практике и ее возможности для оценки функционального состояния кожи.

Целью данного исследования являлось изучение возможности применения метода флуоресцентной дерматоскопии для оценки возрастных изменений кожи и эффективности некоторых косметологических процедур.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для регистрации и оценки аутофлуоресценции кожи в нашей работе был использован флуоресцентный видеодерматоскоп «EcoSkin». Прибор представляет собой компактное ручное устройство, возбуждение флуоресценции производится фиолето-

выми лучами вблизи 400 нм с помощью светодиодов, а регистрация флуоресцентной картины осуществляется с помощью телевизионного RGB-детектора [4]. При регистрации аутофлуоресценции по цветовым каналам красный, зеленый и синий (сигналы RGB) эмиссия флуорофоров распределяется следующим образом:

$$\text{Collagen} = 0,62B + 0,36G + 0,02R;$$

$$\text{Elastin} = 0,55B + 0,43G + 0,02R;$$

$$\text{NADH} = 0,58B + 0,40G + 0,02R;$$

$$\text{Flavins} = 0,05B + 0,63G + 0,32R;$$

$$\text{Porphyrins} = 0,00B + 0,06G + 0,94R.$$

Данный метод позволяет оценить вклад того или иного флуорофора при регистрации аутофлуоресценции по соответствующему каналу [4]. Высокая чувствительность прибора и выбранные условия возбуждения и регистрации позволяют получать флуоресцентные изображения кожи (в цветном виде) с высоким пространственным разрешением и контрастом. Спектральные различия флуоресцентной эмиссии отражаются в изменениях цветового тона и насыщенности формируемой картины. Прибор функционирует под управлением специализированной программы «Skin-Matrix», которая обеспечивает возможность документирования результатов исследования в режимах фото и видео и выполнения измерительных функций.

В исследуемую группу вошли 64 испытуемые женского пола в возрасте от 18 до 93 лет. У 37 из них был второй фототип кожи по Фицпатрику и у 27 – третий. Также были обследованы 30 женщин, в возрасте от 27 до 64 лет, до и после курса косметологических процедур.

Оценивалась флуоресценция участков кожи, наиболее подверженных инсоляции, – в зоне лица участок щеки и наименее подверженных инсоляции – участок кожи на внутренней поверхности плеча.

Программа «Skin-Matrix» позволяет получать цифровые значения общего фона свечения (G %) и соотношение интенсивности свечения по цветовым каналам R/G, B/G.

Для количественной оценки аутофлуоресценции кожи использовался интегральный показатель (A), учитывающий изменения следующих параметров: величины сигналов R, G и B по отношению к выбранному стандарту флуоресценции и отношения R/G и B/G ($A = f(H, G, R/G, B/G)$). Коэффициент гетерогенности (H) определялся при помощи специальной программы «Flt.exe».

Вклад фотоповреждения оценивался по разнице между показателем (A) на инсолируемых участках и наименее подверженных инсоляции. Влияние косметологических процедур на аутофлуоресценцию оценивалось по изменению показателя A на одних и тех же участках кожи лица до и после курса процедур.

Статистическая обработка проводилась при помощи непараметрического критерия Манна – Уитни (M – среднее значение; SEM – ошибка средней арифметической; \min – минимальное значение, \max – максимальное значение; P – достоверность различий по критерию Манна – Уитни. Данные представлены как $M \pm m$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании для сравнения пациентки были разделены на 3 группы по возрасту: 18 – 35 лет, 36 – 45 и старше 45 лет. Как видно из данных табл. 1, на лице с возрастом усиливался общий фон свечения – показатель G (301,61 – 509,15), увеличивалась гетерогенность флуоресцентной картины – показатель H (1,99 – 3,22), соответственно, возрастал интегральный показатель аутофлуоресценции – A (0,3 – 0,52). Определялось появление подчеркнутого рисунка кожи, особенно усиливающегося в зрелом возрасте, что, по-видимому, связано с гиперкератозом, утолщением всех слоев кожи.

Выявлены существенные различия на инсолированных и неинсолированных участках кожи. Так, показатель общего фона свечения (G) был достоверно выше ($p = 0,0003$) во всех возрастных группах на участках кожи, не подвергавшихся действию УФО (внутренняя поверхность плеча), а показатель гетерогенности (H) в тех же зонах ниже ($p < 0,001$), что свидетельствует о влиянии фотоповреждения.

Был получен высокий коэффициент корреляции (0,79) интегрального показателя аутофлуоресценции (A) и биологического возраста людей в обследуемой группе. Достоверно более высокий коэффициент корреляции наблюдался на неинсолируемых участках (0,91), что подтверждает роль фотоповреждения. Самые низкие значения корреляции (0,44) наблюдаются при определении вклада фотоповреждения, который оценивался по разнице между показателем (A) на инсолируемых участках и наименее подверженных инсоляции.

Пациентки, проходящие косметологическое лечение (30 женщин), были разделены на 3 группы: в первой группе 10 пациенток прошли курс РФ-лифтинга (radio frequency). Во второй курс пилингов – 7 пациенток, и в третьей курс мезотерапии с применением препарата гиалуроновой кислоты (иал-систем) – 14 пациенток. В первой группе средний возраст составил 47,8 года. Во второй группе – 31 год и в третьей – 40,2 года. После завершения курса лечения визуально во всех случаях проявлялись клинические эффекты омоложения, связанные с неокollaгенезом и описанные в ряде работ [18].

Как видно из данных табл. 2, показатель G оказался наиболее чувствительным по отношению к применяемым косметологическим процедурам, в сравнении с коэффициентом A и степенью гетерогенности флуоресцентной картины кожи. Статистически значимое увеличение показателя общего фона флуоресценции (G) наблюдалось в группе пациентов, проходящих курс процедур РФ-лифтинга (6 – 8 процедур в течение 1 – 2 месяцев). Среднее значение показателя до начала процедур было 198,78, а после курса процедур общий фон свечения увеличился до 262,44.

Мезотерапия гиалуроновой кислотой проводилась по общепринятой методике: 2 – 4 процедуры продолжительностью 1,5 – 3 месяца. Показатели флуоресценции за этот период не изменились (табл. 2).

Курс пилингов по общепринятой методике продолжительностью 1,5 месяца также не повлиял на показатели аутофлуоресценции (табл. 2).

Использованные нами процедуры, по данным литературы, направлены на образование нового коллагена в дерме в обработанных областях. При проведении процедур РФ-лифтинга большая часть энергии поглощается дермой, и наиболее значимые изменения происходят в ее сосочковом слое [18]. После первой процедуры отмечается нарушение микроциркуляции, сопровождающееся умеренным отеком кожи. В этом периоде достоверных изменений аутофлуоресценции кожи не отмечено. В бо-

Таблица 1

Изменения показателей флуоресценции в возрастных группах 20–35, 36–45 и старше 45 лет с 2 и 3 фототипом кожи на участках кожи, подвергавшихся инсоляции, и нет

Возраст, лет	Инсоляция	Возраст, лет	G % (общий фон свечения)	H (гетерогенность)	A (интегральный показатель аутофлуоресценции)
18–35	Да	25,74±0,587	301,61±16,788	1,99±0,079	0,30±0,009
	Нет		389,25±16,943	1,37±0,035	0,10±0,003
	p		0,000159	<0,001	<0,001
36–45	Да	39,22±0,645	355,67±32,921	2,38±0,105	0,37±0,016
	Нет		422,72±36,237	1,59±0,077	0,11±0,005
	p		0,1516	<0,001	<0,001
Старше 45	Да	59,22±2,334	509,15±42,906	3,22±0,197	0,52±0,028
	Нет		601,37±43,760	1,88±0,071	0,15±0,007
	p		0,2022	<0,001	<0,001
Все возрасты	Да	36,56±1,539	363,65±17,639	2,37±0,086	0,37±0,013
	Нет		448,96±18,119	1,54±0,036	0,11±0,003
	p		0,000298	<0,001	<0,001

Таблица 2

Изменения показателя G в группе пациентов "РФ-лифтинг"								
Группа	До процедур				После процедур			
	возраст	Н	G	A	возраст	Н	G	A
	Все							
М	40,33	2,18	241,17	33,50	40,33	2,19	261,67	34,02
min	27	1,26	151,00	23,52	27	1,35	130,00	23,28
max	64	3,65	398,00	47,85	64	3,60	398,00	49,24
SEM	2,12	0,09	12,37	1,30	2,12	0,10	13,41	1,27
р до и после					1,0059	0,9590	0,2601	0,7860
	2 – только пилинги							
М 1-30	31,00	1,96	276,00	28,61	31,00	2,11	260,00	28,97
min	28	1,60	154,00	23,52	28	1,45	130,00	23,28
max	36	2,34	355,00	32,71	36	2,72	398,00	34,12
SEM	0,98	0,10	25,86	1,30	0,98	0,19	38,45	1,42
р до и после					1,0000	0,8048	0,9015	1,0000
	1 – только РФ							
М 1-30	47,78	2,02	198,78	35,47	47,78	2,02	262,44	36,89
min	32	1,64	151,00	24,71	32	1,49	182,00	28,18
max	64	2,47	273,00	43,48	64	2,60	322,00	43,09
SEM	4,60	0,11	12,57	2,68	4,60	0,11	16,75	1,97
р до и после					1,0000	0,8633	0,0244	0,6665
	3 – только иал							
М 1-30	40,21	2,39	251,00	34,68	40,21	2,34	262,00	34,70
min	27	1,26	157,00	24,81	27	1,35	159,00	24,18
max	58	3,65	398,00	47,85	58	3,60	396,00	49,24
SEM	2,62	0,15	19,27	1,90	2,62	0,16	20,17	2,06
р до и после					1,0180	0,4544	0,6673	0,8743

лее поздние сроки проведения РФ-лифтинга в коже увеличивается число фибробластов и гистиоцитов, что приводит к усилению выработки коллагена и эластина [18]. Также известен факт, что высокая температура вызывает структурные изменения коллагеновых волокон, что, вероятно, в первую очередь, отражается на аутофлуоресцентной картине свечения. Учитывая, что наиболее важными флуорофорами для оценки состояния кожи и вклада фотоповреждения являются коллаген и эластин, можно сделать вывод, что именно эти изменения, зарегистрированные прибором в рамках нашего исследования, повлияли на показатель G в группе пациентов «РФ-лифтинг». Процессы увеличения синтеза коллагена, вероятно, надо регистрировать в более поздние сроки после курса процедур. По литературным данным, период созревания фибробласта составляет от 20 до 27 дней, и только потом он начинает вырабатывать новый коллаген, что происходит в течение нескольких месяцев. Поэтому вклад увеличения синтеза коллагена на изменения аутофлуоресцентной картины кожи может быть зарегистрирован в более поздние сроки. Процедуры пилинга и мезотерапии с применением гиалуроновой кислоты не приводят к изменением структуры коллагена или появлению новых флуорофоров, поэтому при этих процедурах аутофлуоресценцию надо регистрировать через несколько месяцев после курса процедур.

ВЫВОДЫ

Общий фон аутофлуоресценции кожи при возбуждении светом с длиной волны 400 нм увеличивается с возрастом, особенно на инсолированных участках.

Метод аутофлуоресценции может быть использован для оценки возрастных изменений кожи в косметологии, диагностики преобладающего влияния фотоповреждения, а также эффективности косметологического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коляденко, В. Г. Липоидный некробиоз и сахарный диабет: обзор / В. Г. Коляденко, А. В. Щербак // Вестн. дерматол. и венерол. — 1989. — № 8. — С. 19–24.
2. Королькова, Т. Н. Старение человека: современные теории / Т. Н. Королькова // Эксперимент. клин. дерматокосметол. — 2005. — № 4. — С. 7–12.
3. Корчагина, Е. А. Состояние кожи у людей разного возраста при химическом пилинге / Е. А. Корчагина, Н. Н. Потекаев, С. Б. Ткаченко // Эксперимент. и клин. дерматокосметол. — 2004. — № 5. — С. 32–35.
4. Петрищев, Н. Н. Автофлуоресцентная органоскопия / Н. Н. Петрищев, Г. В. Папаян // Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика: сб. науч. тр. / под ред. проф. Н. Н. Петрищева. — 2011. — С. 261–273.
5. Синичкин, Ю. П. *In vivo* отражательная и флуоресцентная спектроскопия кожи человека / Ю. П. Синичкин, С. Р. Утц. — Саратов, 2001.
6. Соколовский, Е. В. Дерматовенерология: учеб. для студ. высших мед. учеб. завед. / Е. В. Соколовский [и др.]; под ред. Е. В. Соколовского. — М.: Академия, 2005. — 528 с.
7. Суворова, К. Н. Профилактика фоточувствительных дерматозов / К. Н. Суворова [и др.] // Рос. журн. кожн. и венерол. болезней. — 2002. — № 3. — С. 65–66.
8. Ackroyd, R. The history of photodetection and photodynamic therapy / R. Ackroyd // Photochem. Photobiol. — 2001. — № 74. — С. 656–669.
9. Cooper Mark, E. Diabetic complications / E. Cooper Mark [et al] // Proc. Austral. Physiol. and Pharmacol. Soc. — 1996. — Vol. 27. — № 2. — P. 248.
10. Dominiczak, M. U. Increased collagen-linked fluorescence in skin of young patients with type 1 diabetes mellitus / M. U. Dominiczak [et al] // Diabetes Care. — 1990. — Vol. 13. — № 5. — P. 168–172.
11. Dyer, P. G. Accumulation of Maillard reaction products in skin collagen in diabetes and aging / P. G. Dyer [et al] // J. Clin. Invest. — 1993. — Vol. 91. — № 6. — P. 2463–2469.
12. Fitzpatrick, R. A. Facial resurfacing with the pulsed carbon dioxide laser. A review / R. A. Fitzpatrick // Facial. Plast. Surg. Clin. North Am. — 1996. — Vol. 4. — № 2. — P. 236.
13. Fu, M.-X. The advanced glycation end product «N-carboxymethyllysine» is a product of both lipid peroxidation and glycoxidation reactions / M.-X. Fu [et al] // J. Biol. Chem. — 1996. — Vol. 271. — P. 9982–9986.
14. Gallagher, R. P. Broad-spectrum sunscreen use and the development of new nevi in white children: A randomized

controlled trial / R. P. Gallagher [et al] // JAMA. — 2000. — Vol. 283. — P. 2955–2960.

15. Harendt, N. *In vivo* fluorescence spectroscopy of human skin: principles and application to penetration measurements / N. Harendt, K. Giese, K. Kolmel // Pharmazie. — 1994. — Vol. 49. — P. 594–600.

16. Houben, A. J. Peripheral macro- and microcirculation in short-term insulin-dependent diabetes mellitus: the role of prostaglandins in early haemodynamic changes / A. J. Houben [et al] // Eur. J. Clin. Invest. — 1993. — Vol. 23. — № 10. — P. 662–667.

17. Jones, A. F. The fluorescence of serum proteins in diabetic patients with and without retinopathy / A. F. Jones [et al] // Diabet. Med. — 1988. — Vol. 5. — № 6. — P. 547–551.

18. Kaplan, H. Клинические и гистопатологические результаты радиочастотного лечения кожи TriPollar™ / H. Kaplan, A. Gat // Consilium Medicum. — 2009. — № 3.

19. Marcu, L. Characterization of Type I, II, III, IV and V collagens by time-resolved laser-induced fluorescence spectroscopy / L. Marcu [et al] // Optical Biopsy III / R. R. Alfano, eds by Proc. SPIE. — 2000. — P. 93–101.

20. Masters, B. R. Multiphoton excitation fluorescence microscopy and spectroscopy of in vivo human skin / B. R. Masters, P. T. So, E. Gratton // Biophys. J. — 1997. — Vol. 72. — P. 2405–2412.

21. Maxwell, S. R. J. Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus / S. R. J. Maxwell [et al] // Eur. J. Clin. Invest. — 1997. — Vol. 27. — № 6. — P. 484–490.

22. Monnier, V. M. Age-related normalization of the browning rate of collagen in diabetic subjects without retinopathy / V. M. Monnier [et al] // J. Clin. Invest. — 1986. — Vol. 78. — № 3. — P. 832–835.

РЕЗЮМЕ

Е. В. Крылова, А. В. Крылов

Оценка функционального состояния кожи с помощью аутофлуоресцентной дерматоскопии

Целью работы было выявить общие закономерности в изменении аутофлуоресценции кожи с возрастом (ка-

чественно и количественно) и вклад фотоповреждения. Исследуемая группа составила 64 женщины в возрасте от 18 до 93 лет. Оценивались участки кожи, наиболее подверженные инсоляции, — в зоне лица участок щеки и наименее подверженные инсоляции — участок кожи на внутренней поверхности плеча. Для количественной оценки состояния кожи использовался интегральный показатель А, учитывающий изменения следующих параметров: величины сигналов R, G и В по отношению к выбранному стандарту флуоресценции и отношения R/G и В/G ($A = f(H, G, R/G, B/G)$). Нами был получен высокий коэффициент корреляции (0,79) показателя А и биологического возраста людей в обследуемой группе. Аутофлуоресцентную дерматоскопию можно использовать для оценки возрастных изменений кожи, диагностики фотоповреждения и эффективности косметологических процедур.

Ключевые слова: аутофлуоресцентная дерматоскопия, возрастные изменения, фотостарение.

SUMMARY

E. V. Krylova, A. V. Krylov

Skin functional status assessment by the method of autofluorescence dermatoscopy

The aim of the work was assessment of the general trends of the age-related changes (qualitative and quantitative) in autofluorescence of the skin. The group under examination included 64 woman at the age of 18 to 93 ys. The areas of the skin more vulnerable to insolation — the cheeks and the inner surface of the forearm — were under examination. The integral coefficient A (age) was used for quantitative assessment of the skin condition. High correlation was seen between the coefficient A and the biological age indices. The technique allows to estimate intensity of photodamage, and to control efficacy of cosmetological procedures.

Key words: autofluorescent dermoscopy technique, age-related changes, photoageing.

© С. О. Чикунов, 2013 г.
УДК 616.314-089.28/29

С. О. Чикунов

ПРОТЕЗИРОВАНИЕ МОСТОВИДНЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ С МИНИМАЛЬНЫМ КОНТАКТОМ НА КОРОНКАХ ОПОРНЫХ ЗУБОВ (альтернативный метод возмещения включенного дефекта зубного ряда от потери одного моляра)

Клиника «АРТ ОРАЛЬ», Москва

В последние годы наиболее востребованными как среди пациентов, так и среди стоматологов, становятся малоинвазивные методы лечения. Востребован этот подход и в ситуации возмещения включенного дефекта зубного ряда малой протяженности. Эту проблему часто решают с помощью имплантатов. Однако далеко не всегда пациенты хотят идти на сложные процедуры по наращиванию костной ткани, по поднятию дна гайморовой пазухи, установке имплантата и т. д. лишь для того, чтобы заместить один утраченный зуб.

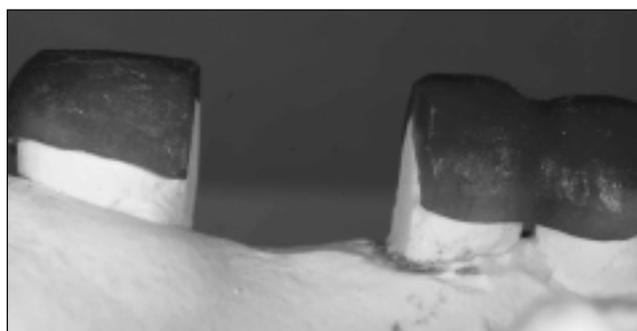
Традиционным вариантом решения в такой ситуации является использование мостовидного протеза с односторонней или двусторонней опорой.

Имплантация не всегда приемлема для пациента по финансовым или моральным (мотивационным) причинам или из-за боязни масштабных хирургических вмешательств. А для врача, если он не выполняет такие процедуры постоянно, возможны



Рис. 1. Дефект зубного ряда от потери 16-го зуба

сомнения в своей достаточной компетенции и подготовленности.



а



б



в

Рис. 2. Беззольные шаблоны на гипсовой модели (а) и их припасовка в полости рта (б – вестибулярная; в – окклюзионная поверхности)

В свою очередь, традиционное (банальное) протезирование подразумевает препарирование соседних интактных зубов, что идет вразрез с концепцией минимальной инвазии, приводит к инвалидизации опор и часто вызывает оправданные возражения со стороны пациентов. Альтернативным решением в подобной ситуации в ряде случаев может явиться применение системы CBW (CrownlessBridgeWorks – создание мостовидных протезов без опорных коронок), которая позволяет возместить дефект действительно минимально инвазивным способом. Проиллюстрируем данные положения на примере выписки из истории болезни.

У пациента П. отсутствует 16-й зуб, соседние 15-й и 17-й зубы интактны (рис. 1), и препарировать их под искусственные коронки не является оптимальным решением.

Известно, что при препарировании под металло-керамическую или иную традиционную конструкцию теряется до 60 % здоровых тканей зуба, что плохо согласуется с концепцией минимальной инвазии. Поэтому в данном случае применение системы мостовидных протезов с замковыми креплениями, является альтернативой традиционным методам протезирования.

К достоинствам данного метода лечения относятся простота лечебных манипуляций; высокая степень адгезии; широкий спектр показаний; невысокая стоимость; хорошая эстетика.

Важно с полной ответственностью подойти к этапу диагностики и планирования. Для общего успеха вмешательства изначально необходимо определиться с исходными данными, составить грамотный план лечения. Естественно, что для этого нужны качественные оттиски. Качественный оттиск в сопровождении хорошей цифровой фотографии дает достаточную информацию квалифицированному зубному технику. Традиционно для получения качественных оттисков используются альгинатные или гидроколлоидные массы. Качество альгинатных масс достаточно высоко для того, чтобы ими при правильной методике применения и использовании некоторых ухищрений можно было снимать даже окончательные оттиски для несъемных протезов. Также чрезвычайно высокие результаты можно получить с применением гидроколлоидных оттисков. После получения гипсовых моделей челюстей определяются места и способы установки замков. В лаборатории с помощью параллелометра и беззольной пластмассы изготавливают шаблон (рис. 2). Шаблоны переносят в полость рта (рис. 2, б, в), происходит выравнивание контактных поверхностей опорных зубов с целью создания параллельных площадок для установки замков, что обеспечит легкость введения протеза (рис. 3, а, б). Затем устанавливаются замки (рис. 4, а). Стоит отметить, что

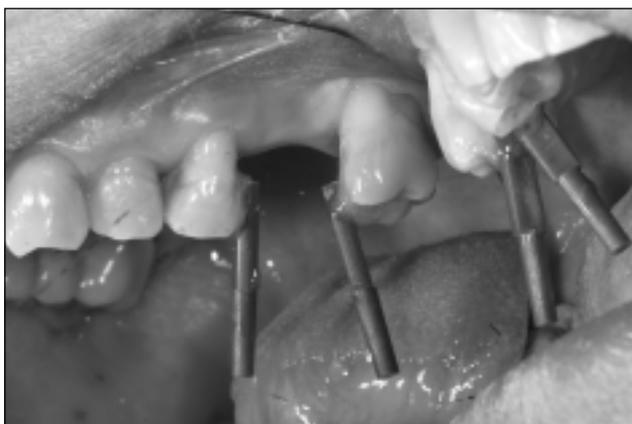


Рис. 3. Выравнивание контактных поверхностей с помощью беззольных штифтов

параллельность является одним из залогов успеха при использовании замков СВВ. Однако в данном случае исходная клиническая картина была более сложной — оси зубов были непараллельными, и пришлось отступить от данного правила (это допустимо, но требует хорошего понимания метода и владения методикой в полном объеме). За счет того, что здесь имеются торсионные подвижные соединения, непараллельность замков удалось компенсировать, иначе тело протеза не наложилось бы. Замки установлены, вставлены оттисковые колпачки (рис. 4, б). Они переходят в оттиск (рис. 5, а, б) — в данном случае может быть использован только силиконовый оттиск.

Метод базируется на 20-летнем клиническом опыте адгезионного протезирования и использования замковых систем. Основой инновационного метода является понятие о сохранении здоровых тканей зуба. Замки СВВ можно устанавливать в зубы с композиционными пломбами. Научные исследования показали, что замки, размещенные на композиционных пломбах, могут подвергаться таким же нагрузкам, как и на эмали зуба.

Какие же преимущества достигаются при этом:

- по сравнению с обычным мостовидным протезом — сохраняются здоровые твердые ткани зуба, сводится до минимума риск травмы пульпы опорных зубов;
- по сравнению с имплантатами — отсутствует хирургический этап и долгий (от 3 до 6 мес.) этап заживления костной раны и интеграции;
- краевой пародонт остается интактным, так как отсутствует давление на него края коронки, как в обычных мостовидных протезах;
- отсутствует вмешательство в окклюзионные взаимоотношения, поскольку жевательные поверхности опорных зубов не препарировываются;
- лечение по большей части обратимо, возможно проведение реставрации;
- лечение занимает меньше времени, чем обычными мостовидными протезами;

- меньшие материальные расходы, по сравнению с обычными мостовидным протезами и имплантационным протезированием;

- наилучший эстетический результат, так как методика СВВ не сложна, отсутствуют проблемы с прилеганием края искусственной коронки, с объемными опорными элементами, со значительным препарированием опорных зубов. Опорные зубы фактически остаются полностью интактными. По результатам эксперимента *in vitro* «Определение устойчивости к нагрузке миниатюрных замковых систем СВВ», проведенного на стоматологическом факультете Университета



а



б

Рис. 4. Установка замков на контактных поверхностях 15-го и 17-го зубов (а); наложение оттисковых колпачков на замки (б)

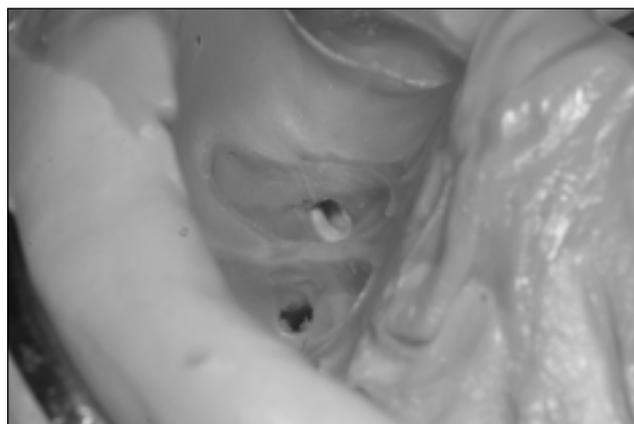
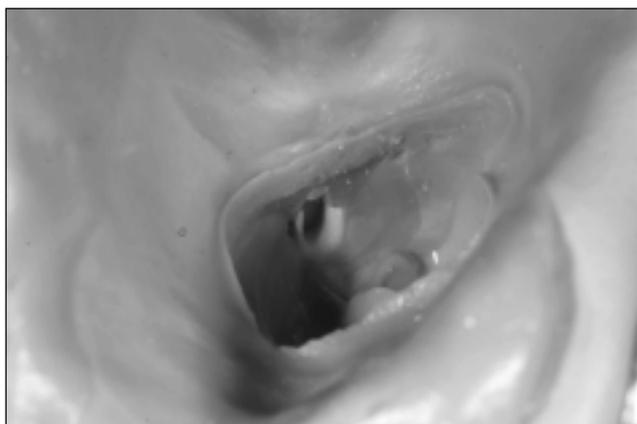


Рис. 5. Переход оттисковых колпачков в оттиск

г. Нижмеген, Голландия, авторы исследования сделали заключение, согласно которому устойчивость мостовидных протезов СВW очень высока, они выдерживают нагрузку до 1700 Н, что в 3 раза выше, чем максимальная нагрузка в боковых отделах зубных рядов.

Зубной техник-лаборант устанавливает в оттиске пластмассовые аналоги замков (рис. 6), которые фиксируются в оттисковой массе, чтобы при

заполнении гипсом не возникло деформаций и смещения. Далее отливается модель, и после получения последней на пластмассовые аналоги накладываются металлические торсионные втулки, затем сверху устанавливаются пластиковые колпачки, которые впоследствии выгорают (рис. 7; 8).

Следующим этапом зубной техник проводит восковое моделирование (рис. 9), что позволяет



Рис. 6. Установка пластмассовых аналогов замков в оттиск



Рис. 7. Установка металлических торсионных втулок на зубы гипсовой модели верхней челюсти

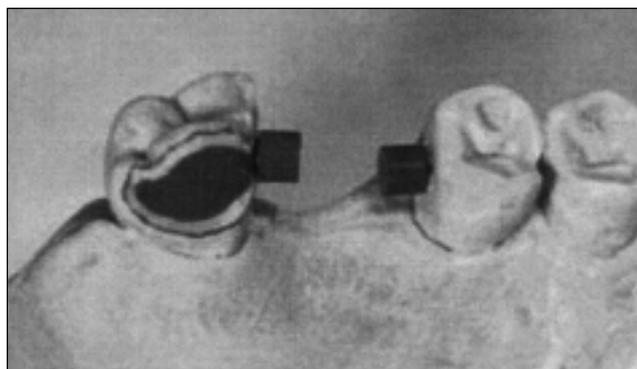


Рис. 8. Установка пластиковых колпачков на зубы гипсовой модели верхней челюсти

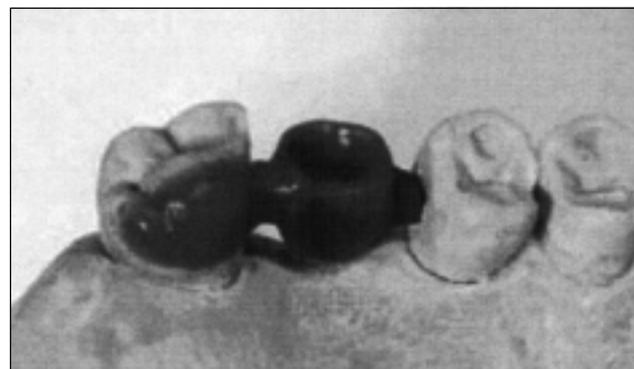


Рис. 9. Восковое моделирование будущей мостовидной конструкции в области 16-го зуба

изучить все особенности будущей конструкции, уточнить ее контуры в артикуляторе, а затем по силиконовому оттиску четко провести этап препарирования. Данная манипуляция позволяет создать оптимальный объем и для каркаса, и для послойного нанесения керамики.

Методика получения гидроколлоидных оттисков не распространена в России. При этом в США и Европе она является рутинной, когда речь заходит о получении оттисков высокой точности. Появление и усовершенствование силиконовых масс, которые также обеспечивают высокие результаты фактически не пошатнуло позиции данной технологии на европейском и американском рынках. Даже не ознакомившись с методом получения гидроколлоидных оттисков *in vivo*, многие российские специалисты посчитали ее устаревшей. Хотя ведущие врачи во всем мире до сих пор уверены, что качество гидроколлоидных оттисков вне конкуренции. Система для получения гидроколлоидных оттисков включает в себя аппарат для подогрева оттисковой массы и собственно расходные материалы (рис. 10). Внутри аппарата находятся ванночки с водой разной температуры, в которые опускаются тубы с гидроколлоидной массой. Под действием температуры по принципу «водяной бани» она размягчается. После этого масса вносится в специальную оттисковую ложку, которая подсоединена к системе охлаждения стоматологической установки.

При включенной подаче воды масса начинает охлаждаться. К особенностям методики можно отнести следующее. Для получения силиконовых оттисков поверхность зубов высушивают, здесь ситуация прямо противоположная — зубы должны быть влажными, что, несомненно, более физиологично для полости рта. Кроме того, никакого давления на ткани при получении гидроколлоидного оттиска не оказывается вообще, поэтому после застывания оттиск точно воспроизводит рельеф слизистой оболочки полости рта.

Из недостатков системы пользователи отмечают необходимость отливать модель сразу после получения и тот факт, что оттиск при получении модели можно использовать только однократно. Впрочем, эти неудобства окупаются качеством полученного оттиска и его невысокой стоимостью по сравнению с силиконовым.

Далее следует этап воскового моделирования, пластиковые колпачки уходят в воск, после чего приступают к отливке и припасовке каркаса. Убедившись в точности наложения, переходят к послойному нанесению керамики обычным способом

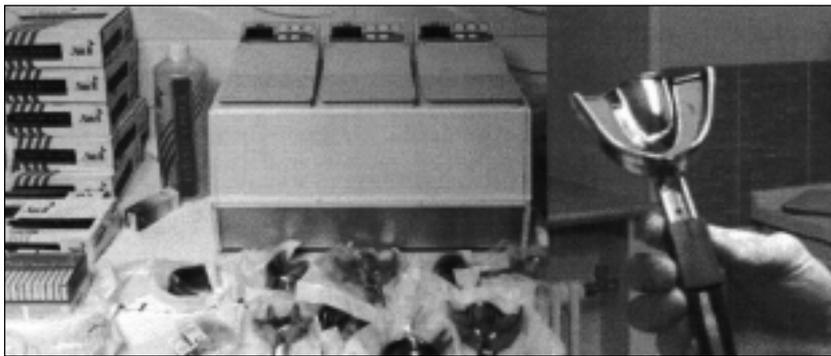


Рис. 10. Варианты металлических ложек для снятия оттисков с помощью гидроколлоидной массы

(рис. 11; 12). Из особенностей лабораторного этапа данной работы стоит отметить следующее. Для обеспечения дополнительной гарантии устойчивости конструкции требуется создать антиротационный элемент. В данном случае принято решение произвести минимальное сошлифовывание на моляре для установки такого элемента.

Теоретически эту лапку по желанию пациента можно облицевать керамикой. Но поскольку лапка формируется с небной (язычной) стороны, то эстетически приемлемо оставить ее необлицованной



Рис. 11. Наложение металлического каркаса на зубы гипсовой модели в зоне отсутствующего 16-го зуба

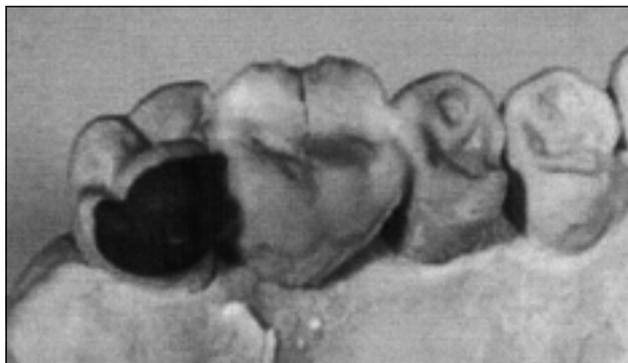


Рис. 12. Моделирование тела протеза путем послойного нанесения керамической массы

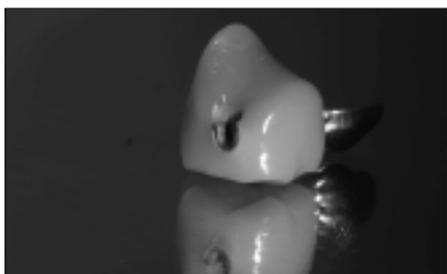


Рис. 13. Металлическая ниша для введения металлического отростка, расположенного на зубах, антиротационный элемент в виде металлической лапки



Рис. 14. Мостовидный протез на гипсовой модели



а



б



в

Рис. 15. Фиксация металлических втулок на контактных пунктах 15-го и 17-го зубов (а); протез укреплен цементом на опорных зубах (б); окклюзионные взаимоотношения протеза с зубами-антагонистами (в)

(рис. 13; 14). После заключительного полирования лишь на последнем этапе в конструкцию вставляются металлические втулки (рис. 15). Они создают амортизационный эффект, т. е. при этом отсутствует жесткая связка с зубом, формируется мобильная система. Это очень важно, так как зубы по определению являются подвижной системой. Если в случаях с мостовидным протезом от возникающей жесткости избавиться не удастся, то за счет применения системы СВW решить эту проблему становится вполне возможным. Окончательным этапом работы является наложение мостовидного протеза и фиксация его цементом на опорных зубах.

Отдаленные семилетние результаты показали, что протез до сих пор состоятелен и никаких нареканий со стороны пациента не вызывает. Это доказывает, что при тщательном планировании, аккуратном протезировании создание мостовидных протезов без опорных коронок является хорошим методом выбора.

РЕЗЮМЕ

С. О. Чикунов

Протезирование мостовидными конструкциями с минимальным контактом на коронках опорных зубов (альтернативный метод возмещения включенного дефекта зубного ряда от потери одного моляра)

Использование в повседневной практике врача-стоматолога-ортопеда метода создания мостовидных протезов без опорных коронок является достойной альтернативой традиционным способам протезирования.

Ключевые слова: торсионная втулка, адгезионные мостовидные протезы, замки.

SUMMARY

S. O. Chikunov

Prosthetic bridges with the reduced contact to the crowns of the abutment teeth (an alternate method of treatment of the bounded edentulous space caused by the loss of one molar).

The method of prosthetic bridges without survey crowns is an adequate alternative to the traditional methods of treatment in the routine work of a prosthodontist.

Key words: torsion drill, adhesive prosthetic bridges, locks.

© Коллектив авторов, 2013 г.
УДК 612.017:576.3

**Е. С. Нишева, А. С. Аюпян,
А. В. Каган, Н. Н. Каплин, М. Майхуб**

НОВЫЙ ПРОСТОЙ МЕТОД ИЗУЧЕНИЯ ХЕМОТАКСИСА

Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург; Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия; Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

Хемотаксис (хемотропизм) определяют как характерное движение или ориентацию организма или клетки по градиенту химической концентрации в направлении химического стимула или в противоположном направлении — от химического стимула [7]. Хемотаксисом называют феномен движения соматических клеток, бактерий и других одно- или многоклеточных организмов в направлении различных химических соединений или в направлении от этих химических соединений.

Методы исследования хемотаксиса подразделяются на 4 группы: исследование хемотаксиса с помощью камеры Бойдена, метод кожного окна, метод бесклеточной зоны, микрожидкостный метод. Все эти методы технически сложны и громоздки, малейшие изменения в ходе реакции влияют на ее конечную оценку и снижают точность диагностики.

Цель работы состояла в разработке простого способа оценки хемотаксиса, пригодного для использования в любой клинической лаборатории и не требующего дорогостоящего оборудования и реактивов. При изучении нами процессов фагоцитоза пылевых зерен у больных с аллергическими заболеваниями нами был обнаружен неизвестный ранее феномен: у здоровых людей выявлен интенсивный хемотаксис и адгезия лейкоцитов к зернам пыльцы. В литературе было показано, что, кроме аллергенов, пыльца содержит водорастворимые компоненты, которые активируют полиморфноядерные лейкоциты и вызывают их хемотаксис, чем авторы и объясняют патогенез аллергического воспаления при поллинозах [9]. В опубликованных нами работах было показано, что здоровых лиц хемотаксис и адгезия были намного выше, чем у пациентов с поллинозами [1, 3], что подтверждало высказанную нами гипотезу о нарушении нормальных процессов фагоцитоза аллергенов как главной причины развития аллергических заболеваний [4]. При исследовании хемотаксиса и адгезии лейкоцитов к зернам пыльцы у пациентов с различными заболеваниями нами было выявлено снижение этих показателей у пациентов с установленными и предполагаемыми дефектами фагоцитоза [2], поэтому мы сочли возможным предложить данный способ

в качестве метода исследования хемотаксиса у различных групп больных. Способ состоит в инкубации смеси лейкоцитов и корпускулярных частиц, содержащих хемотаксис, в качестве которых использовались зерна пыльцы. Смесь лейкоцитов и пыльцы инкубируется в виде горизонтального монослоя. До и после инкубации в термостате определяется количество пылевых зерен, к которым присоединился хотя бы один лейкоцит, результаты сопоставляются с нормативными показателями у здоровых лиц и на основании этого делается заключение о наличии нарушений хемотаксиса. На предложенный нами способ подана заявка на патент и получена приоритетная справка (заявка № 2012140659 от 21.09.2012).

Опытная группа состояла из 173 пациентов в возрасте от 1 месяца до 16 лет с различными заболеваниями. С помощью предложенного нами способа и классического теста Бойдена [9] обследованы пациенты с острым аппендицитом (12), первичным перитонитом (26), рецидивирующим фурункулезом (14), острой пневмонией (17), железодефицитной анемией (8), доброкачественной нейтропенией детского возраста (7), хроническим гастродуоденитом (12), хронической носоглоточной инфекцией (хронический тонзиллит, аденоидит) (15), врожденными пороками сердца (5), паховыми грыжами (14), острым гастроэнтеритом (12), острой респираторной вирусной инфекцией (16), рецидивирующим халязионом (8), хронической гранулематозной болезнью (4), синдромом Чедиака — Хигаси (3). Контрольная группа в данном исследовании состояла из 36 пациентов в возрасте от 1 месяца до 16 лет без острых и хронических инфекционных и неинфекционных заболеваний, без проявления аллергии на момент обследования, т. е. практически здоровых детей.

Исследования хемотаксиса и адгезии лейкоцитов в предварительном проекте проводились с различными частицами — зернами пыльцы таких растений, как тимopheевка, сосна, береза, ольха, каштан, лещина, яблоня, лилия, одуванчик, мятлик, полынь, роза, черемуха. Были использованы также пекарские дрожжи. Однако многие из исследованных частиц имеют форму, затрудняющую учет реакции: различные выросты, шипы, впадины; лейкоциты, присоединившиеся к частице, не всегда заметны при микроскопировании. Некоторые частицы, например, дрожжи пекарские, имеют меньшие размеры, чем лейкоциты, и после адгезии к ним лейкоцитов быстро фагоцитируются, что также затрудняет учет реакции. Оптимальными частицами для проведения реакции хемотаксиса являются круглые частицы, не имеющие выростов и впадин, размер которых превышает размер лейкоцитов, в частности, зерна пыльцы тимopheевки (*Phleum pratense*). Эти частицы имеют округлую

форму и ровную поверхность, их размер превышает размер лейкоцитов. Согласно предложенному нами методу, хемотаксис лейкоцитов оценивают по адгезии лейкоцитов к зернам пыльцы до и после инкубации смеси лейкоцитов с пыльцевыми зернами в виде горизонтального монослоя в термостате. Способ осуществляют следующим образом.

У пациента берут кровь из пальца или из вены в гепаринизированную градуированную пластиковую небольшую пробирку (100 ед. гепарина на 1 мл крови). Следует подчеркнуть, что нельзя использовать антикоагулянты-хелаторы кальция, такие как ЭДТА, поскольку процесс хемотаксиса кальций-зависимый. В качестве пробирок используют градуированные эпиндорфы объемом 1 – 1,5 мл. Для проведения исследования у большинства пациентов достаточно 0,2 мл крови, у пациентов с нейтропенией – 0,4 – 0,5 мл крови для исследования. Пробирку с кровью оставляют на 1 час при комнатной температуре для спонтанного осаждения эритроцитов, при этом над осадком эритроцитов образуется слой плазмы, содержащий лейкоциты. Производят подсчет лейкоцитов в плазме, для этого отбирают из пробирки 10 мкл плазмы с лейкоцитами и смешивают ее со 190 мкл 3%-го водного раствора уксусной кислоты, заполняют полученной смесью камеру Горяева и определяют концентрацию лейкоцитов общепринятым способом. Образцы плазмы крови, содержащие $3 - 9 \cdot 10^9$ лейкоцитов/л пригодны для исследования сразу, а образцы плазмы крови, содержащие менее $3 \cdot 10^9$ лейкоцитов/л или

более $9 \cdot 10^9$ лейкоцитов/л, подвергают дополнительной обработке, чтобы стандартизовать количество лейкоцитов.

Готовят взвесь пыльцевых зерен тимофеевки следующим образом. Пыльцевые зерна разводят физиологическим раствором до такой концентрации, чтобы при смешивании плазмы крови с лейкоцитами и взвеси пыльцевых зерен в равных количествах, на 5 – 30 лейкоцитов пациента приходилось 1 пыльцевое зерно. Пыльцевые мешки от одного колоска тимофеевки, собранного в период цветения растения, разводят в 0,4 – 0,5 мл физиологического раствора и интенсивно пипетируют 20 – 30 секунд для отделения зерен пыльцы от пыльцевых мешков. Определяют концентрацию зерен пыльцы в растворе с помощью камеры Горяева аналогично определению концентрации лейкоцитов. Разводят полученную взвесь зерен пыльцы таким образом, чтобы концентрация зерен пыльцы была в 5 – 30 раз меньше, чем количество лейкоцитов у данного пациента. Полученную взвесь исследуют под микроскопом – 25 мкл взвеси зерен пыльцы помещают на предметное стекло и накрывают ее покровным стеклом 24×24 мм, края которого смазаны вазелином для предотвращения испарения и вытекания исследуемой жидкости. Полученный на стекле препарат рассматривают под микроскопом (увеличение окуляра ×15, объектива ×25). Подсчитывают количество зерен пыльцы в 10 полях зрения и определяют среднее количество зерен пыльцы в одном поле зрения. Оптимальной является концентрация зерен пыльцы, когда в одном

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов и результаты исследования хемотаксиса с помощью предложенного нами метода

Заболевание	Количество пациентов, обследованных заявленным нами способом	Количество пациентов со сниженными показателями хемотаксиса и адгезии			Количество пациентов с выявленными нарушениями хемотаксиса (% от общего количества обследованных в данной группе) с помощью предложенного нами способа
		до инкубации	после инкубации	до и после инкубации	
Первичный перитонит	26	6	8	12	26 (100 %)
Острый аппендицит	12	1	0	0	1 (8 %)
Рецидивирующий фурункулез	14	3	3	8	14 (100 %)
Острая пневмония	17	0	0	0	0 (0 %)
Железодефицитная анемия	8	0	0	0	0 (0 %)
Доброкачественная нейтропения детского возраста	7	0	0	0	0 (0 %)
Хронический гастродуоденит	12	1	0	0	1 (8 %)
Хроническая носоглоточная инфекция (хронический тонзиллит, аденоидит)	15	2	4	4	10 (67 %)
Врожденные пороки сердца	5	0	0	0	0 (0 %)
Неуцеленные паховые грыжи	14	0	0	0	0 (0 %)
Острый гастроэнтерит	12	0	0	0	0 (0 %)
Острая респираторная вирусная инфекция	16	0	0	0	0 (0 %)
Рецидивирующий халазион	8	3	2	3	8 (100 %)
Хроническая гранулематозная болезнь	4	1	1	2	4 (100 %)
Синдром Чедиака–Хигаси	3	0	0	3	3 (100 %)

Таблица 2

Сравнительный анализ результатов оценки хемотаксиса методом Бойдена и предложенным нами методом

Заболевание	Количество обследованных	Количество пациентов с выявленными нарушениями хемотаксиса (% от общего количества обследованных в данной группе)	
		Метод Бойдена	Заявленный нами способ
Первичный перитонит	26	2(7,7 %)	26 (100 %)*
Острый аппендицит	12	0 (0 %)	1 (8 %)
Рецидивирующий фурункулез	14	2 (14 %)	14 (100 %)*
Острая пневмония	17	0 (0 %)	0 (0 %)
Железодефицитная анемия	8	0 (0 %)	0 (0 %)
Доброкачественная нейтропения детского возраста	7	–	0 (0 %)
Хронический гастродуоденит	12	0 (0 %)	1 (8 %)
Хроническая носоглоточная инфекция (хронический тонзиллит, аденоидит)	15	3 (20 %)	10 (67 %)*
Врожденные пороки сердца	5	0 (0 %)	0 (0 %)
Неущемленные паховые грыжи	14	0 (0 %)	0 (0 %)
Острый гастроэнтерит	12	0 (0 %)	0 (0 %)
Острая респираторная вирусная инфекция	16	0 (0 %)	0 (0 %)
Рецидивирующий халазиион	8	1 (13 %)	8 (100 %)
Хроническая гранулематозная болезнь	4	1 (25 %)	4 (100 %)*
Синдром Чедиака–Хигаси	3	1 (33 %)	3 (100 %)*

* – $p < 0,05$ между группами при сравнении результатов оценки хемотаксиса по методу Бойдена и с помощью предложенного нами метода.

поле зрения видно 2–4 пыльцевых зерна, тогда при смешивании с лейкоцитами на 10–30 лейкоцитов пациента будет приходиться 1–2 пыльцевых зерна (5–30 лейкоцитов на 1 частицу).

Для оценки хемотаксиса в отдельную пробирку вносят 15 мкл плазмы крови пациента с лейкоцитами, добавляют 15 мкл рабочего раствора пыльцевых зерен, смесь осторожно перемешивают пипетированием и наносят 25 мкл смеси на предметное стекло, накрывают смесь покровным стеклом 24×24 мм, края которого смазаны вазелином и сразу же микроскопируют препарат (объектив ×25, окуляр ×15). Подсчитывают 50–100 зерен пыльцы и определяют количество зерен пыльцы, к которым присоединился хотя бы один лейкоцит. Полученный результат выражают в процентах. После микроскопирования исследуемый препарат (стекло со смесью лейкоцитов и пыльцы) помещают в горизонтальном положении в термостат при температуре +37 °С и выдерживают там в течение 1 часа.

После окончания инкубации микроскопируют препарат (объектив ×25, окуляр ×15). Подсчитывают 50–100 зерен пыльцы и определяют количество зерен пыльцы, к которым присоединился хотя бы один лейкоцит. Полученный результат выражают в процентах. Исходные показатели хемотаксиса и адгезии в контрольной группе составляли 32–48 % пыльцевых зерен (частиц), присоединивших лейкоциты, показатели хемотаксиса и адгезии после 1-часовой инкубации в термостате при $t = +37$ °С составляли 60–98 % и не зависели от возраста, пола и сезона обследования пациентов. Исходя из показателей здоровых детей, указанных ранее, хемотаксис считали нарушенным при количестве частиц, присоединивших лейкоциты, менее 32 % до инкубации или менее 60 % после инкубации.

У многих пациентов с рецидивирующими гнойно-септическими заболеваниями выявлены нарушения хемотаксиса, причем с помощью предложенного нами способа процент выявления таких больных был достоверно выше, чем с помощью метода Бойдена. Патогенез этих заболеваний связывают с нарушениями процессов фагоцитоза, однако при обследовании их в иммунологических центрах только у 15–30 % из них выявляются дефекты в системе фагоцитоза. С помощью предложенного нами способа дефекты важнейшего этапа процесса фагоцитоза – хемотаксиса – удалось выявить у по-

давляющего большинства пациентов. Своевременное назначение таким пациентам иммуномодуляторов, стимулирующих процессы фагоцитоза, у многих пациентов оказывало хороший терапевтический эффект и приводило к более быстрому выздоровлению и/или длительной ремиссии заболевания.

Таким образом, предложенный нами способ диагностики хемотаксиса позволяет повысить точность исследования по сравнению с методом Бойдена, не требует специального оборудования, может быть использован в любой клинической лаборатории у пациентов с различными заболеваниями для выявления нарушений хемотаксиса. Процедура и учет реакции с помощью заявленного способа занимает 10–15 минут, время инкубации в термостате, занимающее 1 час, может быть использовано лаборантом для проведения других исследований. Мы надеемся, что с помощью современных технологий в ближайшем будущем будут созданы корпускулярные частицы, содержащие различные хемоаттрактанты, и с помощью предложенного нами метода удастся исследовать особенности хемотаксиса к различным опухолевым, инфекционным и прочим антигенам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нишева, Е. С. Дефекты фагоцитоза аллергенов у детей с аллергическими заболеваниями / Е. С. Нишева [и др.] // Материалы II Рос. науч.-практ. конф. «Аллергические заболевания – проблема XXI века». – СПб., 2009. – С. 17.

2. Нишева, Е. С. Иммунные нарушения у детей с первичным перитонитом: нарушения хемотаксиса лейкоцитов / Е. С. Нишева, А. С. Акопян, А. В. Каган // Материалы науч.-практ. конф. «Аллергические и иммунопатологические заболевания — проблема XXI века». — СПб., 2012. — С. 75–77.

3. Нишева, Е. С. Иммунологические механизмы специфической иммунотерапии пыльцевыми аллергенами при полинозах у детей / Е. С. Нишева, А. В. Аввакумова, Н. Н. Каплин // Педиатр. — 2010. — № 1. — С. 52.

4. Нишева, Е. С. Новая гипотеза механизма аллергического воспаления: центральная роль макрофага / Е. С. Нишева // 9-й нац. конгр. по болезням органов дыхания: сб. резюме докл. — М., 1999. — С. 57.

5. Boyden, S. The chemotactic effect of mixtures of antibody and antigen on polymorphonuclear leucocytes / S. Boyden // J. Exp. Med. — 1962. — Vol. 115. — P. 453–466.

6. <http://en.wikipedia.org/wiki/Chemotaxis>.

7. <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/chemotaxis>.

8. Hulkower, K. I. Cell migration and invasion assays as tools for drug discovery / L. I. Hulkower, R. L. Herber // *Pharmaceutics*. — 2011. — № 3. — P. 107–124.

9. Traidl-Hoffmann, C. Lipid mediators from pollen act as chemoattractants and activators of polymorphonuclear granulocytes / C. Traidl-Hoffmann [et al] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — № 109 (5). — P. 831–838.

РЕЗЮМЕ

Е. С. Нишева, А. С. Акопян, А. В. Каган,
Н. Н. Каплин, М. Майхуб

Новый простой метод изучения хемотаксиса

Нами предложен простой способ исследования хемотаксиса лейкоцитов, заключающийся в инкубации смеси

лейкоцитов и корпускулярных частиц, содержащих хемотактанты, в качестве которых использовались зерна пыльцы. Смесь лейкоцитов и пыльцы инкубируется в виде горизонтального монослоя. До и после инкубации в термостате определяется количество пыльцевых зерен, к которым присоединился хотя бы один лейкоцит, результаты сопоставляются с нормативными показателями у здоровых лиц и на основании этого делается заключение о наличии нарушений хемотаксиса. Способ апробирован на 173 детях с различными заболеваниями. Выявлена высокая частота нарушений хемотаксиса у детей с рецидивирующими и хроническими гнойно-септическими заболеваниями.

Ключевые слова: хемотаксис, фагоцитоз, лейкоциты, иммунитет, первичный перитонит.

SUMMARY

E. S. Nisheva, A. S. Akopyan, A. V. Kagan,
N. N. Kaplin, M. Mayhub

A new simple method of studying chemotaxis

We present a simple method for studying chemotaxis of leukocytes, which consists in the incubation of the mixture of leukocytes and corpuscular particles containing chemoattractants (we used pollen grains as such corpuscular particles). The mixture of leukocytes and pollen is incubated in a horizontal monolayer. The number of pollen grains with adhered leukocytes is calculated before and after incubation in the thermostat and the results are compared with the standard for healthy people and the conclusion about chemotaxis impairment is made. The method was applied in 173 children with various diseases. A lot of children with recurrent and chronic infectious and purulent diseases had abnormal chemotaxis.

Key words: chemotaxis, phagocytosis, white blood cells, immune system, primary peritonitis.

© Е. А. Скворцова, С. В. Зверева, 2013 г.
УДК 612.656

Е. А. Скворцова, С. В. Зверева

ЮВЕНИЛЬНОСТЬ В СТРУКТУРЕ ИНДИВИДНЫХ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЮНОШЕЙ И ДЕВУШЕК 14–17 ЛЕТ

Кафедра анатомии человека Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; кафедра психологии и психофизиологии ребенка Российского государственного педагогического университета имени А. И. Герцена, Санкт-Петербург

Ювенильность — это один из важнейших конституциональных признаков, который является тенденцией филогенетического развития современного человека. Понятие «ювенильность» впервые было введено Я. Я. Рогинским [9] и в дальнейшем использовалось Л. А. Рудкевичем для построе-

ния четырехкоординатной схемы конституции человека [3]. На морфологическом уровне ювенильность выражается в усилении мозгового черепа с одновременным ослаблением лицевого черепа [11].

Сведения о морфогенезе, типовой и индивидуальной изменчивости черепа представлены в отечественной и зарубежной литературе [2, 16]; детально описаны половые особенности черепов [15], установлены соотношения размеров головы с соматотипами [6, 12]. П. Андрик [13] на основании кефалометрического и одонтоглифического исследования делает вывод о явной тенденции к перестройке формы черепа, выражающейся в редукции челюстных структур.

Таким образом, конституциональный параметр, называемый ювенилизацией, проявляется в усилении мозгового черепа (нейрокрана) и ослаблении лицевого (спланхнокрана), а также косвенно в увеличении степени искривления зубов, отсутствии диастем (промежутков между зубами), позднем прорезывании третьих моляров (зубов мудрости) и увеличении массы мозга [3, 5, 9].

В исследовании Л. А. Рудкевича (2001) доказано, что ювенильность представляет собой «молодой»

секулярный тренд, который влечет за собой целый перечень признаков, связанных, прежде всего, с интеллектуальными возможностями человека. Однако работ, в которых бы осуществлялось исследование взаимосвязи ювенильности с другими индивидуальными и психологическими характеристиками, крайне мало. Среди таковых стоит отметить исследование Л. А. Рудкевича (2001), в котором показано, что высокоювенильные дети и подростки характеризуются низким уровнем агрессивности и авторитарности и меньше стремятся к лидерству в группе; их невербальный интеллект и креативность выше, чем у сверстников.

В других исследованиях обнаружено, что ювенильность определяет некоторые психологические и психофизиологические особенности человека [5, 7, 11]. В частности, показано, что ювенильные дети в период первого года обучения в школе имеют более высокий уровень способности отражать временную упорядоченность внешних сенсорных цепей, регуляции сенсомоторной деятельности, а также произвольного внимания по сравнению с неювенильными сверстниками [5].

Изучены сенсомоторные реакции на динамически организованные серии стимулов и перцептивно-моторные реакции по опознанию цифровых символов разного размера на цветовом фоне, особенности произвольного внимания, а также оперативной памяти у девушек 18 – 23 лет с разной степенью ювенильности [7].

Таким образом, характер взаимосвязи ювенильности с другими индивидуальными и психологическими особенностям остается малоисследованным, что и определило актуальность данного исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследованная группа включала 205 подростков – учащихся 9, 10, 11 классов в возрасте от 14 до 17 лет. Все обследованные подростки имели I и II группы здоровья.

1. Параметр «ювенильность» в работе оценивался по следующим показателям:

– измерение обхвата головы (окружность головы) – измеряется через глабеллу;

– наибольший продольный диаметр головы – измеряется от «глабеллы» вдоль сагиттального шва до наиболее выступающей части затылка интона сзади;

– оценка конституционального пола (степень выраженности полового диморфизма в пропорциях тела) – осуществлялась посредством методики антропометрических измерений. Посредством многофакторного анализа из семи первоначально оцениваемых антропометрических индексов были отобраны четыре, оказавшиеся в первом факторе с высоким весом признаков (индекс «ширина плеч/ширина таза», индекс «толщина кожно-

жировой складки (КЖС) живота/толщина кожно-жировой складки спины», индекс КЖС живота на боку/толщина КЖС спины», индекс «обхват талии/обхват бедер»). С помощью стандартной статистической процедуры ($x \pm d$) данные индексы были обобщены в интегральный показатель конституциональной фемининности – маскулинности.

2. Оценка скорости полового созревания юношей и девушек происходила путем установления возраста андрархе и менархе.

3. Оценка функциональных ресурсов организма осуществлялась с помощью пробы Штанге (максимально возможная задержка дыхания на вдохе) и Генча (максимально возможная задержка дыхания на выдохе).

4. Исследование особенностей гендерной идентичности испытуемых осуществлялось с помощью поло-ролевого опросника С. Бем.

5. Оценивались также показатели интеллектуального развития с помощью теста структуры интеллекта Амтхауэра и психологической защиты личности (методика Плутчика – Келлермана – Конте «Индекс жизненного стиля» в модификации В. Г. Каменской).

Статистическая обработка полученных результатов включала в себя оценку достоверности полученных различий с помощью t-критерия Стьюдента, а также корреляционный анализ в программе «Statistika 6».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ результатов обследования юношей и девушек позволил установить, что замеры таких показателей ювенильности, как обхват головы и наибольший продольный диаметр головы, достоверно выше в группе юношей (табл. 1).

Так, для обхвата головы $t_{эмп.} = 6,259$, $t_{табл.} = 3,340$, $p < 0,001$; для наибольшего продольного диаметра головы – $t_{эмп.} = 3,095$, $t_{табл.} = 2,601$, $p < 0,01$.

Оценка онтогенетической дистанции показала более раннее половое созревание девушек ($12,62 \pm 1,16$ года) в сравнении с юношами ($13,14 \pm 1,13$ года) ($t_{эмп.} = 3,229$, $t_{табл.} = 2,601$, $p < 0,01$), что соответствует имеющимся в литературе сведениям.

У юношей, в свою очередь, отмечаются более высокие функциональные ресурсы организма. Юноши достоверно дольше задерживают дыхание

Таблица 1

Обхват головы и наибольший продольный диаметр головы у девушек и юношей 14–17 лет, см

Пол	Обхват головы	Наибольший продольный диаметр головы
Девушки	54,88±1,36	39,87±1,31
Юноши	56,47±2,19	40,65±2,19

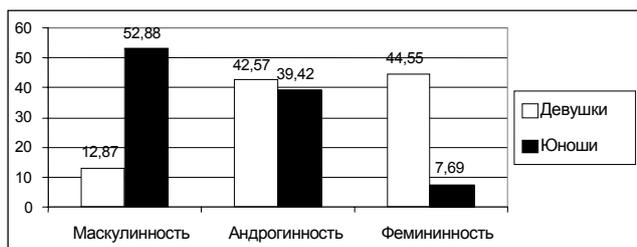


Рис. 1. Распределение девушек и юношей в зависимости от выраженности полоспецифических признаков в пропорциях тела (%)

Таблица 2
Психологический пол у девушек и юношей сопоставляемых групп, баллы

Пол	Маскулинность	Фемининность	Коэффициент IS
Девушки	12,22±3,63	14,18±2,97	0,29±0,53
Юноши	14,37±3,07	12,12±3,53	-0,25±0,49

как на вдохе (проба Штанге) ($t_{эмп.} = 3,100, t_{табл.} = 2,601, p < 0,01$), так и на выдохе (проба Генча) ($t_{эмп.} = 2,925, t_{табл.} = 2,601, p < 0,01$).

Распределение девушек и юношей в зависимости от степени выраженности признаков конституционального пола показало, что девушки с выраженными маскулинными признаками телосложения встречаются несколько чаще, чем юноши с выраженными фемининными признаками телосложения (рис. 1).

Оценка психологического пола юношей и девушек показала вполне закономерные различия, состоящие в том, что юноши более маскулинны, тогда как девушки более фемининны (табл. 2).

Различия между девушками и юношами являются статистически значимыми и составляют по шкале маскулинности $t_{эмп.} = 4,507, t_{табл.} = 3,340$ ($p < 0,001$); по шкале фемининности $t_{эмп.} = 4,488, t_{табл.} = 3,340$ ($p < 0,001$); по коэффициенту, отражающему соотношение маскулинных и фемининных характеристик, $t_{эмп.} = 8,571, t_{табл.} = 3,340$ ($p < 0,001$).

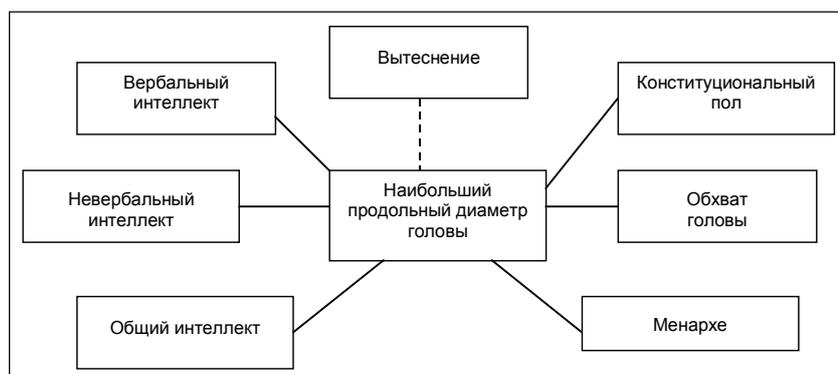


Рис. 2. Матрица корреляционных взаимосвязей наибольшего обхвата головы с другими характеристиками в группе девушек: - - - отрицательная связь; — — — положительная связь

Однако согласно методике С. Бем (1983), оценивающей психологический пол испытуемых, диапазон андрогинии соответствует значениям от $-1,0$ до $+1,0$. Таким образом, несмотря на достоверность полученных различий, девушки и юноши в среднем характеризуются андрогинным психологическим полом.

Сравнение психологических защит личности, оцениваемых с помощью опросника Плутчика – Келлермана – Конте, также позволило выявить гендерно-специфические особенности. Статистически значимыми оказались различия в частоте использования следующих защит: подавление, чаще используемое юношами ($t_{эмп.} = 6,082, t_{табл.} = 3,340, p < 0,001$); регрессия, чаще используемая девушками ($t_{эмп.} = 5,586, t_{табл.} = 3,340, p < 0,001$); рационализация, чаще используемая юношами ($t_{эмп.} = 4,985, t_{табл.} = 3,340, p < 0,001$); гиперкомпенсация, которая чаще используется девушками ($t_{эмп.} = 4,541, t_{табл.} = 3,340, p < 0,001$). Согласно литературным сведениям [4], регрессия и гиперкомпенсация относятся к типично женским защитам, тогда как подавление и рационализация – типично мужским. Поэтому полученные нами различия являются вполне закономерными.

Сравнение юношей и девушек на предмет особенностей интеллектуального развития (с помощью методики Амтхауэра) не показало статистически значимых различий. В среднем девушки и юноши характеризуются весьма близкими показателями интеллектуального развития, укладывающимися в диапазон возрастной нормы.

Таким образом, обобщая результаты сравнительного анализа девушек и юношей, можно сделать вывод, что обнаруженный комплекс различий как в индивидуальных, так и в психологических свойствах и качествах является типичным для представителей обоих полов и достаточно подробно описан в современной научной литературе.

Далее нами осуществлялся корреляционный анализ, позволяющий установить взаимосвязь ювенильности с другими индивидуальными и психологическими особенностями юношей и девушек 14–17 лет. Данный статистический анализ проводился отдельно в группах девушек и юношей.

По результатам корреляционного анализа рассматривались связи для выборок девушек ($n = 101$) и юношей ($n = 104$) с 0,256 при $p < 0,01$ и с 0,324 при $p < 0,001$.

В рамках корреляционного анализа, прежде всего, анализировались взаимосвязи ювенильности с индивидуальными и психологическими характеристиками.

У девушек (рис. 2) увеличение показателя «наибольший обхват головы» сопровождается усилением андрогинных и маскулиных конституциональных признаков в пропорциях телосложения (+0,645), замедлением темпов полового созревания (+0,528), а также возрастанием показателя обхвата головы (+0,439). Помимо вышеописанного, увеличение наи-

большего продольного диаметра головы сопровождается снижением частоты использования такой неблагоприятной защиты, как вытеснение (-0,328), и возрастанием показателей развития общего (+0,496), вербального (+0,473) и невербального (+0,405) интеллекта.

В группе юношей, в свою очередь, возрастание показателей наибольшего продольного диаметра головы сопровождается снижением частоты использования гиперкомпенсации (-0,309), увеличением показателей развития общего (+0,262) и невербального (+0,280) интеллекта, а также замедлением скорости полового созревания (+0,369). Интересно отметить, что исследуемые параметры ювенильности в группе юношей не обнаружили между собой значимых корреляционных взаимосвязей.

Обобщая результаты корреляционного анализа в группах девушек и юношей, можно заключить, что взаимосвязи ювенильности с другими индивидуальными и психологическими свойствами в группе девушек более тесные, тогда как в группе юношей многие из вышеуказанных признаков являются относительно автономными. Общими для девушек и юношей являются взаимосвязи ювенильности (по параметру наибольшего продольного диаметра головы) со скоростью полового созревания: подростки с замедлением темпов полового созревания более ювенильны. Причем более ювенильные подростки характеризуются более высокими показателями интеллектуального развития. Однако в группе юношей подобные закономерности не имеют никакого отношения к особенностям конституционального пола. В группе девушек, в свою очередь, вариации конституционального пола тесно взаимосвязаны с ювенильностью: девушки с признаками маскулиного конституционального пола более ювенильны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев, С. В. Основы возрастной и конституциональной антропологии / С. В. Васильев. — М.: РОУ, 1996. — 216 с.
2. Зайченко, А. А. Грациализация: основная тенденция преобразований структуры костей мозгового черепа в антропогенезе / А. А. Зайченко [и др.] // Материалы IV Международ. конгр. по интегративной антропол. — СПб.: ГМУ, 2002. — С. 139–140.

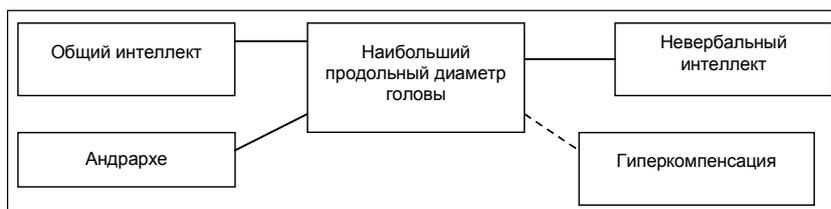


Рис. 3. Матрица корреляционных взаимосвязей наибольшего обхвата головы с другими характеристиками в группе юношей

3. Каменская, В. Г. Четырехкоординатная модель конституции индивида / В. Г. Каменская, Л. А. Рудкевич // Современное гуманитарное знание как синтез наук. — СПб., 1999. — С. 67–73.

4. Каменская, В. Г. Психологическая защита и мотивация в структуре конфликта: учеб. пособие / В. Г. Каменская. — СПб., 1999. — 148 с.

5. Козырева, Ю. К. Психофизиологические особенности адаптации к школе детей с различной степенью ювенильности: автореф. дис. ... канд. псих. наук / Ю. К. Козырева. — СПб., 2006 — 24 с.

6. Манашев, Г. Г. Изменчивость зубочелюстной системы в зависимости от пола и конституции: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г. Г. Манашев. — Красноярск, 2000. — 24 с.

7. Павлов, К. И. Психофизиологические характеристики когнитивных функций у девушек 18–23 лет с разной степенью ювенильности / К. И. Павлов, В. Г. Каменская // Психология образования в поликультурном пространстве. — 2010. — Т. 3. — № 3. — С. 24–34.

8. Равич-Щербо, И. В. Психогенетика: учебник / И. В. Равич-Щербо, Т. М. Марютина, Е. Л. Григоренко. — М., 1999. — 447 с.

9. Рогинский, Я. Я. Материалы по исследованию связи телосложения и моторики / Я. Я. Рогинский // Антрополог. журн. — 1937. — № 3. — С. 117–132.

10. Рудкевич, Л. А. Теоретико-экспериментальные основы возрастной и дифференциальной психосоматологии: автореф. дис. ... д-ра психол. наук / Л. А. Рудкевич. — СПб., 2001. — 27 с.

11. Рудкевич, Л. А. Отражение процесса увеличения емкости черепа по показателю наибольшего обхвата головы / Л. А. Рудкевич, В. Г. Каменская // Аняевские чтения. — СПб.: СПбГУ, 2000. — С. 279–281.

12. Щанкин, А. А. Конституциональные особенности некоторых краниометрических показателей девушек в возрасте 18 лет / А. А. Щанкин, О. А. Кошелева // Современные проблемы науки и образования: электрон. журн. — 2011. — № 2.

13. Andrik, P. Klinische Anthropologie und kieferorthopedie; gemeinsame Probleme und Interessen / P. Andrik // Anthropologie (CSSR). — 1986. — Vol. 24. — № 2–3. — P. 105–109.

14. Bem, S. L. Gender schema theory and its implication for child development: rising gender-aschematic children in a gender schematic society / S. L. Bem // Signs: Journal of women in culture and society. — 1983. — Vol. 8. — P. 598–616.

15. Budai, M. Relationship between anthropometric and cephalometric measurements and proportions of face of healthy young white men and women / M. Budai, L. G. Farkas, C. R. Forrest // J. of craniofacial surgery. — 2003. — № 14. — P. 154–161.

16. Hashim, H. A. Cephalometric soft tissue profile analysis between two different ethnic groups: a comparative study / H. A. Hashim, Al. Barakati // The journal of contemporary dental practice. — 2003. — Vol. 4. — № 2. — P. 45–48.

РЕЗЮМЕ

Е. А. Скворцова, С. В. Зверева

Ювенильность в структуре индивидуальных и психологических особенностей юношей и девушек 14–17 лет

Ювенильность — один из важнейших конституциональных признаков, представляющий собой эпохальную тенденцию филогенетического развития современного человека. Ювенильность выражается в усилении мозгового черепа и ослаблении лицевого черепа. Несмотря на то, что ювенильность является достаточно очевидным конституциональным признаком, работ, в которых бы осуществлялось исследование взаимосвязи данного признака с другими индивидуальными и психологическими характеристиками, крайне мало. В настоящем исследовании показан характер взаимосвязи ювенильности с другими конституциональными и психологическими особенностями юношей и девушек.

Ключевые слова: ювенильность, скорость полового созревания, конституциональный пол, гендерная идентичность, интеллект.

SUMMARY

E. A. Skvortsova, S. V. Zvereva

Juvenility in the structure of individual and psychological features

Juvenility is one of the most important constitutional features and is a landmark of phylogenetic development trend of a modern man. Juvenility expressed in strengthening and weakening of the cranial facial skeleton. Despite the fact that juvenility is a fairly obvious constitutional feature, the number of publications on interrelation of juvenility with other personal psychological characteristics is extremely small. The paper shows the nature of interrelation of juvenility with other constitutional and psychological features in the teenagers of both genders.

Key words: juvenility, sexual maturation rate, constitutional gender, gender identity, intelligence.

© И. А. Гоголь, Халмурат Упур, Д. А. Дубровин, 2013 г.
УДК 616.8:(31+38.)

И. А. Гоголь, Халмурат Упур,
Д. А. Дубровин**ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ТРЕХ МЕДИЦИНСКИХ ДОКТРИН – СОВРЕМЕННОЙ, КИТАЙСКОЙ И ГРЕЧЕСКОЙ – В ИССЛЕДОВАНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

Синцзянский медицинский университет. КНР, г. Урумчи

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) — всевозрастное хроническое заболевание дыхательных путей, связанное с воспалительным процессом [15] и характеризующееся обратимой обструкцией бронхов. Проблема лечения бронхиальной астмы является одной из сложнейших задач мировой медицинской науки [10, 16, 21].

Также следует сказать несколько слов о доктринах китайской и греческой медицины. Классическая греческая медицина, вслед за своей философией, видела человека состоящим из первоэлементов. Огонь в человеке — это желчь, воздух — это кровь, вода — это слизь, земля — черная желчь. Эти вещества именовались гуморами, и их смешение, *temperamento*, определяет характер человека не только в психологическом, но и, в большей степени, в физиологическом плане. Гуморальная ме-

дицина и разделение больных по типам сангвиник, холерик, флегматик, меланхолик было общепринятым учением в европейской медицине до середины XIX в. В XX в. эта типизация была отнесена только к личности человека, а затем вытеснена из психологии за малозначимость. Умение определять соотношение нормальных и патологических гуморов при клинической диагностике было утрачено в европейской медицине, но сохранилось на Востоке. В частности, греческую медицину переняли уйгуры — древний народ, проживающий на северо-западе современного Китая, через земли которого в древности проходил Великий Шелковый путь, а соответственно, имелись активные связи с культурными народами Запада, с теми же греками. За две тысячи лет уйгурская медицина превратилась в весьма развитую дисциплину, которая активно изучается и совершенствуется благодаря политике поддержки науки в современном Китае.

Та же самая научная политика касается и собственно китайской медицины. Ее философская концепция строится на тех же первоэлементах, однако главный акцент ставится не на их сочетании или смешении, а на динамику их взаимодействия. Принципиальные различия в методах постановки диагноза в трех медицинах. Современная медицина определяет заболевание по его локализации примерно так: боли в горле называют по-латински — «фарингит» и т. д. В классической уйгурской медицине диагноз описывает взаимосвязь целостного состояния организма и локального недуга и звучит, например, так: «Патологическая слизь и желчь проявляется псориатическими очагами на коже». В китайской медицине ставится синдромальный диагноз, например, при гипертоническом кризе — пу-

стота крови печени вызывает беспорядок энергии печени, которая порождает огонь, поднимающийся в голову. При всей экзотичности названия диагнозов в уйгурской и китайской медицине следует констатировать, что если одному и тому же больному поставить диагноз с позиции трех философских концепций трех медийн, получится весьма индивидуальный подход к пониманию и лечению больного.

В документе «Основные направления лечения и профилактики бронхиальной астмы» (ВОЗ, 2007) рекомендуется поиск патогенетических механизмов, осуществляющих «нейрогенный контроль при бронхиальной астме».

Как известно, функционирование ЦНС обеспечивает процесс дыхания путем слаженной работы центральных регуляторных механизмов. Нарушения функционального состояния ЦНС могут влиять на течение БА [1]. Самым распространенным методом объективного исследования функционального состояния ЦНС, позволяющим изучить, в том числе, нейрофизиологические основы нарушений регуляции ЦНС, является электроэнцефалография (ЭЭГ).

Здесь мы хотим показать на примере больных бронхиальной астмой, что сочетание методов диагностики трех медийн и объективное исследование с помощью электроэнцефалографии выявляет определенные особенности и закономерности течения одного и того же заболевания у разных групп больных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе Синцзянского медицинского университета (КНР, г. Урумчи) и Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. В период с января 2006 г. по февраль 2012 г. была отобрана группа из 112 больных БА. Возраст обследованных больных — от 35 до 65 лет.

Все больные, участвовавшие в обследовании, были средней тяжести течения БА, в фазе ремиссии БА, или обострение БА заканчивалось.

Отобранной группе больных БА была проведена диагностика методами трех разных медицинских систем: современной европейской медицины (СМ), традиционной уйгурской медицины (УМ) и традиционной китайской медицины (КМ).

При диагностике больных БА СМ использовались критерии «Рекомендации Глобальной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой» (Global Initiative for Asthma, GINA) [3] с выявлением клинко-патогенетических вариантов БА по классификации А. Д. Адо, П. К. Булатова (1969), в соответствии с современными представлениями (Г. Б. Федосеев, В. И. Трофимов, 2006). Диагностика больных БА также проводилась со-

Таблица 1

Распределение обследованных больных бронхиальной астмой по полу и возрасту

Возраст, лет	Мужчины		Женщины		Всего
	кол-во	отн. ед.	кол-во	отн. ед.	
18–25	12	0,18	9	0,19	21
26–35	8	0,13	7	0,15	15
36–45	11	0,17	5	0,10	16
46–55	5	0,08	3	0,06	8
56–65	28	0,44	24	0,50	52
Всего	64	1,00	48	1,00	112

гласно объективным диагностическим критериям уйгурской медицины [3], были выделены следующие *синдромальные типы* БА [6, 7, 11, 17]:

1) синдром патологической черной желчи. Симптомы: свистящие звуки в легких, слышимые на расстоянии; цианотичный (темно-пурпурный) цвет губ, скул, ногтевого ложа; отечность лица, холодные конечности; горечь во рту, сухой стул; моча светлая с легко образующимся осадком; цвет тела языка слегка цианотичный, налет на языке серый и сухой; пульс тонкий и медленный;

2) синдром патологической слизи. Симптомы: свистящие звуки в легких, слышимые на расстоянии; ощущение тяжести в груди; выделение большого количества трудно отходящей белой мокроты; отсутствие сухости во рту; бледный, желтовато-темный цвет лица; бледные губы; цвет тела языка бледный, влажный, размер увеличен; налет на языке тонкий влажный или белый и вязкий; стул неоформленный, частый, желтоватого цвета с сильным неприятным запахом; моча бесцветная;

3) синдром патологической желчи. Симптомы: ощущение нехватки дыхания; отделение желтой и густой мокроты, или мокрота отсутствует, или отделяется небольшое количество и отходит трудно, могут быть скудные следы крови в мокроте; сухость во рту и в носоглотке; сухая кожа лица; губы сухие цианотичного цвета; язык цианотичный, сухой, размер тела языка маленький; налет на языке темно-желтый с трещинками; стул сухой, темно-желтого цвета с сильным запахом; моча концентрированная, скудная.

Отобранные больные БА также были обследованы методами КМ [23].

Согласно теории КМ, при синдроме недостаточности функции селезенки и ее Ци (энергии) возникает нарушение усвоения пищи. В результате образуется мокрота, которая скапливается в легких, и происходит их блокирование. Нарушение регу-

Таблица 2

Распределения больных по вариантам ЭЭГ

Больные БА	Варианты ЭЭГ						Всего
	1		2		3		
	Абсолют. кол-во	Отн. ед.	Абсолют. кол-во	Отн. ед.	Абсолют. кол-во	Отн. ед.	
Количество	23	0,21	40	0,36	49	0,43	112

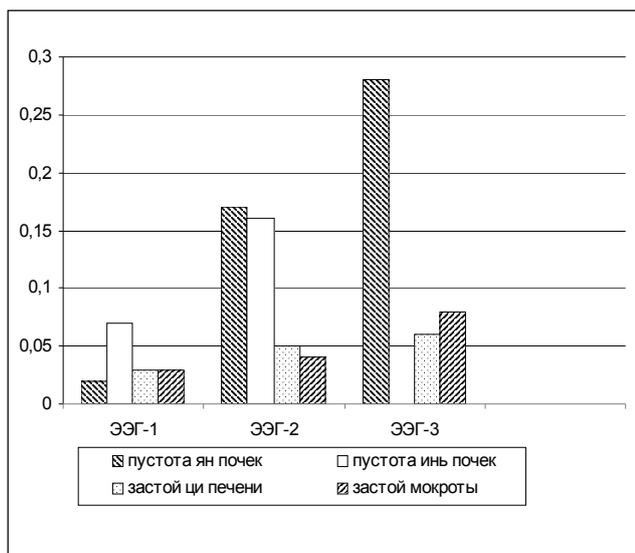


Рис. 1. Распределение больных БА СМ по вариантам ЭЭГ: $p < 0,001$, $Kч = 0,34$; ось X – количество больных, отн. ед.; ось Y – варианты ЭЭГ

ляции Ци легких, скопление мокроты и других повреждающих факторов, снижение двигательной активности диафрагмы вызывают симптом одышки [8, 9]. Были выделены следующие синдромы КМ:

1) синдром пустота Ян почек. Симптомы: выраженная слабость, повышенная утомляемость, одышка в покое, боли и усталость в пояснице, холодные конечности, удушье и одышка усиливаются при физической нагрузке, повышенная потливость, глубокий пустой пульс, бледный язык;

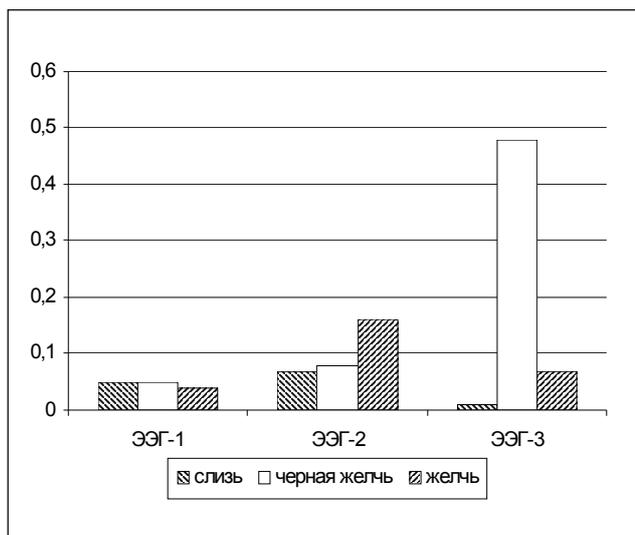


Рис. 2. Распределение типов БА УМ по вариантам ЭЭГ: $p < 0,001$, $Kч = 0,25$; ось X – количество больных, отн. ед.; ось Y – варианты ЭЭГ

2) синдром пустоты Инь почек. Симптомы: горячие ладони и стопы, худоба, ночные приступы удушья, сухой стул, боли и усталость в пояснице, красный язык, глубокий и тонкий пульс;

3) синдром застоя Ци печени. Симптомы: сниженное настроение, усиление удушья связано со стрессом, ощущение дискомфорта, распирание или боли в груди, подреберьях, струнный пульс;

4) синдром застой мокроты. Симптомы: кашель, большое количество отделяемой мокроты, чувство тяжести в груди, повышенный вес, толстый влажный налет на языке, скользкий пульс.

Далее исследуемой группе больных БА проводилось ЭЭГ-обследование с целью определения функционального состояния ЦНС [20]. ЭЭГ регистрировалась в покое и при функциональных нагрузках: ритмической фотостимуляции от 2 до 35 Гц с перерывами через 1 Гц при мощности вспышки 0,36 Дж при длительности предъявления стимула 10 секунд, а также у части больных применялась трехминутная гипервентиляция [4].

Для проверки достоверности различий были использованы «непараметрические» критерии. Для определения степени достоверности полученного распределения использовался критерий «кси-квадрат». Для определения степени устойчивой взаимосвязи изучаемых параметров был использован коэффициент Чупрова (Кч). Связь рассматривалась как существенная, устойчивая при $Kч > 0,03$ [2, 18].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных были выделены три ведущих клинико-патогенетических варианта течения БА СМ: у 34 – атопический, у 51 – инфекционнозависимый и у 27 – гормонозависимый. В результате ЭЭГ-исследований функционального состояния ЦНС все индивидуальные различия в биоэлектрической активности головного мозга у больных БА в отобранной группе были условно разделены на три основных варианта ЭЭГ в соответствии с типами внутрицентральных взаимоотношений, известными по литературным данным. Для их классификации были использованы критерии А. Г. Поворинского [5].

Для 1-го варианта ЭЭГ был характерен хорошо выраженный и правильно распределенный симметричный, веретенообразный альфа-ритм индексом 80 – 90% и амплитудой 50 – 70 мкВ. Регистрировался он в затылочных и теменно-затылочных отведениях. Альфа-ритм мог быть слабо искажен одиночными дельта- и тета-волнами. При воздействии фотостимуляции наблюдалось снижение амплитуды и индекса альфа-ритма, а также усвоение отдельных частот. Такой вариант электроэнцефалограммы соответствовал характеристикам ЭЭГ здорового человека.

Для больных со 2-м вариантом ЭЭГ было также характерно наличие хорошо выраженного, доминирующего

нирующего альфа-ритма индексом 60 – 80 % и амплитудой 50 – 90 мкВ, но альфа-ритм обычно искажался другими ритмами. Субдоминирующей активностью были либо перемежающиеся нерегулярные дельта- и тета-волны, общим индексом 40 – 60 %, либо вспышки регулярного тета-ритма или дельта-ритма. Кроме того, у больных регистрировались медленные двух- и трехфазные спайки, что расценивалось как признак снижения порога судорожной готовности. Реакцией на фотостимуляцию и гипервентиляцию у подавляющего большинства больных было увеличение медленной активности и спайков. Этот 2 вариант ЭЭГ расценивался как результат нарушения внутрицентральных взаимоотношений с преимущественным вовлечением в процесс диэнцефальных образований (в дальнейшем – диэнцефальный).

Для 3-го варианта ЭЭГ было характерно либо полное отсутствие альфа-ритма, либо его низкий уровень, индекс которого не превышал 30 %. По всем отведениям доминировала низкоамплитудная полиморфная медленная активность, субдоминировала частая асинхронная активность, иногда со вспышками низкочастотного бета-ритма. У многих больных отмечались вспышки регулярного тета-ритма. Фотостимуляция вызывала увеличение или возбуждение бета-активности. Этот 3-й вариант ЭЭГ рассматривался, в соответствии с выбранной классификацией, как следствие раздражения глубоких структур мозга с преимущественным вовлечением в процесс отделов ствола (в дальнейшем – стволовой).

Больные с выделенными клинко-патогенетическими вариантами БА СМ распределились по вариантам ЭЭГ следующим образом (рис. 1).

Полученные результаты указывают на то, что у больных с наличием атопического варианта бронхиальной астмы достоверно чаще других выявлялся 2-й вариант электроэнцефалограммы. В то же время наиболее значительные нарушения биоэлектрической активности головного мозга, отражаемые 3-м вариантом электроэнцефалограммы, достоверно чаще выявлялись у больных с гормонозависимым и инфекционнозависимым клинически более тяжелыми клинко-патогенетическими вариантами бронхиальной астмы, что подтверждает ранее полученные данные [20]. Распределение типов БА УМ по вариантам ЭЭГ показано на рис. 2.

Полученные результаты свидетельствуют, что 2-й вариант ЭЭГ достоверно чаще встречался у больных БА с синдромами желчи и слизи согласно диагностике УМ. 3-й стволочной вариант ЭЭГ достоверно чаще встречается и при синдроме патологической черной желчи. Распределение больных с синдромами КМ по вариантам ЭЭГ отображено на рис. 3.

Согласно полученным данным, 3-й стволочной вариант ЭЭГ достоверно чаще определялся у боль-

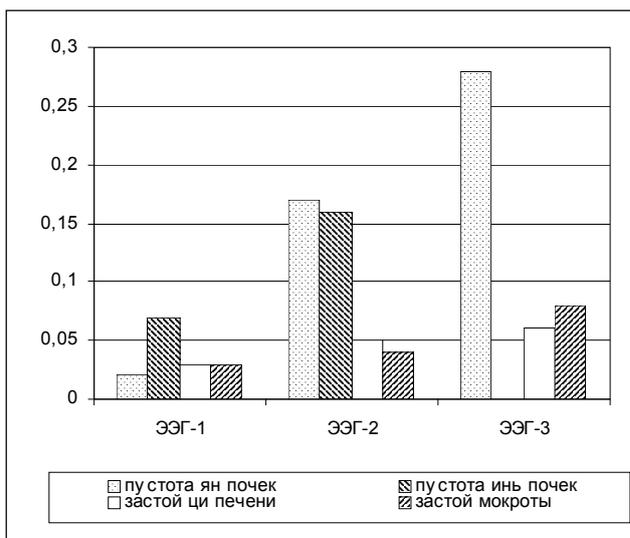


Рис. 3. Распределение больных с синдромами КМ по вариантам ЭЭГ: $p < 0,05$, $K\chi = 0,17$; ось X – количество больных, отн. ед.; ось Y – варианты ЭЭГ

ных с синдромом пустоты Ян почек [12], а также с синдромом застоя мокроты.

Полученные результаты указывают на то, что при гормонозависимом и инфекционнозависимом клинко-патогенетических вариантах течения БА СМ, при типе БА УМ черная желчь и при синдромах КМ пустота Ян почек и застой мокроты, при которых у больных фиксировался 3-й вариант ЭЭГ, в патологический процесс вовлекаются структуры ствола мозга. Как известно, структуры ствола мозга являются более древними по сравнению с диэнцефальными отделами нервной системы, а следовательно, более устойчивыми к внешним повреждающим воздействиям. Нейрофизиологические признаки раздражения этих более устойчивых образований нервной системы являются свидетельством прогрессирования поражения мозга, что может быть объяснено длительностью и тяжестью течения заболевания

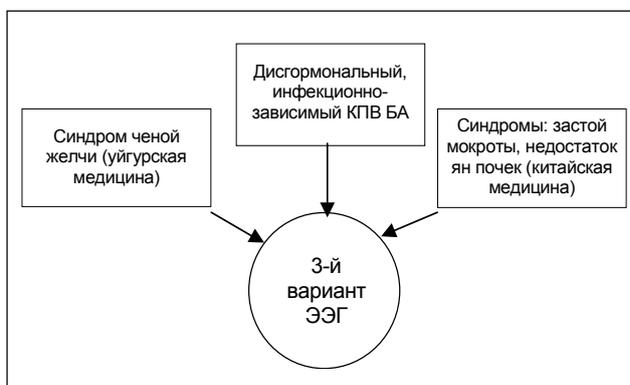


Рис. 4. Состояния СМ, УМ и КМ, при которых достоверно чаще отмечается 3-й стволочной вариант ЭЭГ

при этих вариантах. Можно также предположить, что дефекты регуляции на уровне ствола способствуют формированию этих вариантов течения БА. То есть 3-й стволовой вариант ЭЭГ достоверно чаще фиксируется при наиболее клинически тяжелых синдромах, встречающихся у больных БА с длительным стажем болезни и пожилого возраста, независимо от медицинской системы, с точки зрения которой они рассматривались (рис. 4).

В порядке дискуссии хочется отметить, что в более ранних работах отмечалась достоверная взаимосвязь между синдромами КМ «пустота Ян почек», «застой мокроты» и «застой крови» с синдромом УМ «патологическая черная желчь» [12, 19].

Кроме того, наличие у больных БА 3-го стволового типа ЭЭГ в определенной степени может подтверждать имеющийся у больных синдром УМ патологической черной желчи.

Из ранее полученных данных известно, что сохранение ненарушенных корково-подкорковых отношений при 1-м варианте ЭЭГ у больных БА существенно не зависит от возраста [20]. Они могут детерминироваться особенностями центральной нервной системы, определяющей возможности компенсации и поддержания оптимального регулирования функционального состояния ЦНС независимо от возраста.

2-й вариант электроэнцефалограмм достоверно чаще наблюдался у больных БА более молодого возраста. Этот факт позволяет предположить, что с возрастом возможность таких нарушений корково-подкорковых взаимоотношений уменьшается. Наоборот, количество больных бронхиальной астмой с 3-м вариантом электроэнцефалограммы с возрастом увеличивается.

Это, в свою очередь, подтверждает, что по мере развития заболевания нарушения корково-подкорковых взаимоотношений на диэнцефальном уровне (2-й вариант электроэнцефалограммы) сменяются нарушениями на уровне ствола мозга (3-й вариант электроэнцефалограммы). Очевидно, поэтому 3-й вариант электроэнцефалограммы достоверно чаще наблюдается у длительно болеющих бронхиальной астмой людей. Это усиливает нарушения регуляции, что затрудняет выздоровление, и заболевание приобретает более тяжелое течение.

Следует отметить, что среди разных типов БА больные более пожилого возраста чаще имеют тип БА патологической черной желчи. Этот тип БА наиболее тяжелый по течению болезни, имеет наиболее серьезные клинические проявления и самый сложный патогенетический механизм формирования согласно теории УМ. С возрастом частота и вероятность появления у больных БА по типу патологической черной желчи увеличи-

вается. Тип БА УМ патологической черной желчи примерно соответствует трудноизлечимым видам БА, БА тяжелого и длительного течения, гормонозависимой БА, БА у пожилых людей со значительным стажем болезни. Типы БА УМ патологической желчи и слизи являются предшествующими стадиями в формировании более серьезного типа БА УМ, а именно – синдрома патологической черной желчи [12, 13, 24]. В то же время необходимо отметить, что взаимосвязи нозологических форм, принятых в европейской медицине, и типов БА в УМ еще требует дополнительного уточнения.

У больных БА с атопическим клинико-патогенетическим вариантом СМ, по типу УМ слизи и желчь и с синдромами КМ «застой Ци печени» и «пустота Инь почек» достоверно чаще отмечались нарушения на диэнцефальном уровне или нормальная ЭЭГ-картина (2-й и 1-й типы ЭЭГ). Можно предположить, что клинически более легкие синдромы БА всех трех рассматриваемых медицинских систем являются этапами патогенеза БА при формировании более тяжелых состояний, при которых фиксируется 3-й вариант ЭЭГ. Этапы же этого патогенетического процесса и отражаются на исследуемом функциональном состоянии ЦНС.

Эти факты могут говорить о возможной схожести позиций всех трех рассматриваемых медицинских систем в области изучения функционального состояния ЦНС вне зависимости от различий в диагностических подходах.

ВЫВОДЫ

1. У больных БА с 3-м вариантом ЭЭГ достоверно чаще выявлялись клинически более тяжелые синдромы, независимо от примененной диагностической методики трех медицин.

2. У больных БА с 1-м и 2-м вариантом ЭЭГ достоверно чаще выявлялись клинически более легкие синдромы БА, согласно трем медицинским доктринам.

3. Имеется достоверная разница в функциональном состоянии ЦНС между типом БА УМ «патологическая черная желчь» и другими типами БА УМ синдромами желчи и слизи. Таким образом, этот синдром патологической черной желчи наиболее тяжелый и имеет соответствующие биологические маркеры, отражаемые на ЭЭГ.

Мы надеемся, что в результате проведенного исследования удалось определить некоторые общие точки соприкосновения трех разных медицинских систем через оценку функционального состояния ЦНС больных БА, а также углубить понимание классификации патологических гуморов в УМ и сделать более объективными клинические диагностические методы УМ и КМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бейли, Н. Статистические методы в биологии / Н. Бейли; пер. с англ. — М.: Мир, 1963. — С. 271.
2. Гублер, Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е. В. Гублер. — Л., 1978. — С. 72–74.
3. Денис Дубровин. Лечение заболеваний вызванных холодом. «Шань Хань Лунь» в свете теории и практики классической китайской медицины / Денис Дубровин, Халмурат Упур. — СПб., 2011. — с. 35
4. Поворинский, А. Г. Электрофизиологические показатели функционального состояния головного и спинного мозга в норме и при патологии центральной нервной системы / А. Г. Поворинский // Нейрофизиолог. исслед. в экспертизе трудоспособности. — Л., 1978. — С. 51–110.
5. Синицина, Т. М. Изменения чувствительности и реактивности бронхов при нарушении корково-подкорковых взаимоотношений в биоэлектрической активности головного мозга у больных бронхиальной астмой / Т. М. Синицина, Г. Б. Федосеев, С. В. Ловицкий // Пульмонология: Прил. — 1995. — Т. 5. — Реф. 114.
6. Халмурат Упур. Особенности диагностики бронхиальной астмы методами традиционной уйгурской медицины / Упур Халмурат [и др.] // Новые Санкт-Петербург. врачебные ведомости. — 2009. — № 3. — С. 54–57.
7. Халмурат Упур. Уйгурская Медицина. Современные концепции гуморальной теории и лечения. Урумчи / Упур Халмурат, Денис Дубровин, Аман Нурмухаммат. — СПб., 2010. — С. 140.
8. Chinese society of respiratory science association asthma group, bronchial asthma prevention and treatment guidance // Chinese journal of Tuberculosis and respiration. — 2003. — № 26 (3). — P. 132.
9. Cohen, G. Cerebral Psychophysiology. Bioelectric recording techniques. Part B. Electroencephalography and human brain potentials / G. Cohen [et al]. — N.-Y.: Academic Press, 2004. — P. 132–146.
10. DeMeo, D. L. Epidemiology / D. L. DeMeo // Asthma and COPD: Basic Mechanisms and Clinical Management. — Cambridge: Academic Press, 2002.
11. Halmurat Upur. Asthmology. The new science of bronchial asthma integrative studies in contemporary, Chinese and uighur doctrinese of medicine / Halmurat Upur [et al] // Tallinn-Urumqi. — 2010. — № 87. — P. 137; 223.
12. Halmurat Upur. Modern Study of Body Temperament and Fluids Theory of Uighur medicine / Halmurat Upur, Abduryim // Publishing House of Xinjiang Scientific Technique. — 2003. — № 7. — P. 79.
13. Halmurat Upur. Relationship Between Severe Asthma in Western Medicine, Virtual Roar Asthma in Chinese Medicine, and Abnormal Savda (black bile) in Uygur Medicine / Halmurat Upur, Abduryim // Science & Technology Review. — 2008. — № 26 (6). — P. 50–57.
14. Halmurat Upur. The New Theory of Abnormal Black Bile Hilit in Uighur Medicine / Halmurat Upur, Abduryim. — 1st ed. — Urumqi, Xinjiang People's Publishing House, 2009.
15. Haslett, C. Davidson's Principles and Practice of Medicine / C. Haslett. — 19th ed. — London: Churchill Livingstone, 2002.
16. Janson, C. The European community respiratory health survey II: what are the main results so far? / C. Janson [et al] // Eur. Respir. J. — 2001. — № 18. — P. 598–611.
17. Lai, C. K. W. Cost of asthma in the Asia-Pacific region / C. K. W. Lai // Eur. Respir. Rev. — 2006. — № 15. — P. 10–16.
18. Lovitsky S. V. Diagnostics, pathogenetic value and therapy of disturbances of the central nervous regulation at bronchial asthma patients: author's abstract / S. V. Lovitsky. — SPb., 1997. — P. 26.

19. Muhamude Akebaier. Principles of diagnosis and treatment of Uighur medicine / Muhamude Akebaier. — 5th ed. — Xinjiang Health publication, 1997. — P. 17–18.

20. Shu Jiang Zhong. Integrated Traditional and Western study of asthma / Shu Jiang Zhong // Chinese Journal of Integrated traditional and Western Medicine. — 1997. — № 4. — P. 197–201

21. WHO/NHLBI Workshop Report. Global initiative for asthma management and prevention: pocket guide for asthma management and prevention in children. — Maryland: National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 2002. — P. 6–9.

22. William, A. E. Costs of scheduled and unscheduled asthma management in seven European Union countries / A. E. William // Eur. Respir. Rev. — 2006. — № 15. — P. 4–9.

23. Xuweifang. Study of abnormal savda and kidney deficiency / Xuweifang [et al] // Journal of Xinjiang Medical University. — 2005. — № 28 (4). — P. 300.

24. Zhouzhongying. TCM basic theories. — 1th ed. — China Chinese medicine publishing company, 2003. — P. 82.

РЕЗЮМЕ

И. А. Гоголь, Халмурат Упур, Д. А. Дубровин

Взаимоотношения трех медицинских доктрин – современной, китайской и греческой – в исследовании функционального состояния центральной нервной системы

Современная медицина противопоставляет себя альтернативным медицинам, таким как китайская или греческая (или гиппократовская, гуморальная) медицина. Это связано с недостаточной информированностью о достижениях альтернативной медицины. Все эти три медицинских доктрины – современная, китайская и греческая медицина – имеют давнюю традицию, подтвержденный опыт эффективности и стройную систему диагностики, классификации и лечения болезней. Все три доктрины нуждаются в научной объективизации своих методов. В нашем исследовании мы группировали больных по диагностическим критериям трех медицинских доктрин и оценивали в группах функциональное состояние ЦНС методами ЭЭГ. Результаты показали, что при более тяжелом клиническом течении хронических заболеваний у больных определяются необратимые и глубокие, ствольные нарушения работы ЦНС. Диагнозы в трех медицинских доктринах определяются совершенно несхожими терминами, однако точно и разносторонне передают суть понимания патологического процесса и позволяют значительно индивидуализировать клиническую оценку состояния больного. Это есть прямое следование заповеди Гипократа «лечить больного, а не болезнь», с которым соглашается любая медицинская доктрина.

Ключевые слова: медицинские доктрины, ЦНС.

SUMMARY

I. A. Gogol, Halmurat Upur, D. A. Dubrovin

The interrelations of three medical doctrines – Modern European, Chinese and Greek in the Central Nervous System functional status research

Modern (European) medicine is in opposition to the alternative medicines such as Chinese and Greek (or Hippocrates, humoral) medicine. The fact is the result of insufficient information on the alternative medicine achievements. The three medical doctrines – modern, Chinese and Greek have a long history, confirmed experience in efficiency and a verified system of diagnostics, classification

and management of diseases. The three doctrines are in need of scientific objectification of their methods. In our research the patients were divided into groups in accordance with the diagnostic criteria of these three doctrines. Functional condition of the CHC was estimated by EEG method. The results showed that irreversible and deep trunk disorders developed in the CNS in case of a more severe clinical course.

The diagnoses in the three medical doctrines are expressed in different terms but nevertheless they convey the essence of the pathological process precisely and versatilely and facilitate individualization of the clinical assessment of the patient's condition. This is an example of following the Hippocratic Oath.

Ключевые слова: medical doctrines, CNS.

© М. В. Пчелинцев, 2013 г.
УДК [616-009.7-08.212]-092.4

М. В. Пчелинцев

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНАЛГЕТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА БУПРЕНОРФИНА И СОЧЕТАНИЙ БУПРЕНОРФИНА С НАЛОКСОНОМ ПРИ ВНУТРИМЫШЕЧНОМ ВВЕДЕНИИ У КРЫС ЛИНИИ W1STAR НА МОДЕЛЯХ ТЕРМИЧЕСКОЙ БОЛИ

Кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии Института фармакологии имени А. В. Вальдмана Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

Лечение хронических болевых синдромов в онкологии, травматологии, неврологии и других разделах медицинской практики представляет собой сложную задачу [1–3].

До настоящего времени наиболее эффективной группой болеутоляющих средств остаются опиоидные анальгетики [3]. Использование опиоидных анальгетиков ограничивается тем, что эти вещества, наряду со способностью подавлять перцепцию боли и аффективную реакцию на ноцицептивные раздражители, вызывают угнетение дыхания и эйфорию. Последнее создает риск развития наркотического пристрастия, злоупотребления и синдрома зависимости. Одним из решений проблемы повышения наркологической безопасности опиоидных анальгетиков является создание комбинированных препаратов, в которых сочетается сильный опиоид и опиоидный антагонист — налоксон. При использовании подобных комбинаций антагонистический эффект налоксона должен проявиться только при немедицинском использовании препарата, содержащего данную комбинацию, в силу различий в фармакокинетике сильного опиоида и на-

локсона. При использовании комбинации с медицинскими целями, рекомендованным путем введения (энтеральным, сублингвальным), эффект налоксона не развивается. Для реализации данной концепции нами в качестве мощного опиоидного анальгетика был выбран бупренорфин — представитель класса смешанных агонистов — антагонистов опиоидных рецепторов [4]. Бупренорфин имеет достаточно высокую биодоступность при сублингвальном введении. Налоксон — антагонист опиоидных рецепторов — оказывает свой эффект только при парентеральном введении и неэффективен при приеме внутрь и сублингвально. Таким образом, сочетание бупренорфина и опиоидного антагониста налоксона должно оказывать эффективное анальгетическое действие при сублингвальном применении. При парентеральном введении данного сочетания фармакологические эффекты бупренорфина (анальгетический и аддиктивный) должны существенно снижаться под влиянием антагонистического действия налоксона на опиоидные рецепторы. В то же время проведенные и опубликованные работы не дают однозначной картины о результатах взаимодействия бупренорфина и налоксона при парентеральном введении [5–12]. Поэтому необходимо уточнение пропорциональных соотношений бупренорфина и налоксона, при которых возникает максимальная выраженность антагонистического эффекта налоксона эффектам бупренорфина при одновременном парентеральном введении. В статье проведена оценка влияния налоксона на антиноцицептивный эффект бупренорфина при совместном внутримышечном введении крысам в различных соотношениях смеси «бупренорфин — налоксон».

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на 156 крысах-самцах линии «Вистар» массой 250–300 грамм. Животных получали из селекционной станции Рапшолово (Санкт-Петербург). Крыс размещали по 5 особей в стандартных клетках, и животные привыкали к условиям лаборатории в течение минимум 1 недели. Они имели неограниченный доступ к пище (гранулированный корм) и воде в виварии с регулируемым световым

режимом (12 ч свет — с 8 часов утра / 12 ч темнота), температурой 22 ± 1 °C и влажностью 60 %.

Каждая экспериментальная группа состояла из 6–8 животных. Всего было проведено три серии опытов. В первой серии опытов уточняли оптимальную анальгетическую дозу бупренорфина при внутримышечном введении на модели термической боли «горячая пластина». В этой серии было 9 групп животных: контрольная группа (растворитель) и 8 групп животных с введением бупренорфина в дозах 0,01; 0,03; 0,1; 0,3; 0,56; 1; 1,8 и 3 мг/кг внутримышечно.

Во второй серии опыты также выполняли с использованием метода «горячая пластина»; животные были разделены на 8 групп. Каждой группе вводили разные пропорциональные сочетания налоксон/бупренорфин (4:1, 2:1, 1:1, 1:4, 1:8, 1:32, 1:64, 1:128) при постоянной «оптимальной» анальгетической дозе бупренорфина, установленной в первой серии. Дополнительные эксперименты были проведены для уточнения развития анальгетического эффекта бупренорфина в дозе 1 мг/кг (9-я группа) и сочетания бупренорфин/налоксон 1:1 (1 мг / 1 мг — 10-я группа) во времени.

В третьей серии опыты проводились с использованием метода «отдергивания хвоста» (tail-flick-тест). В этой серии было 3 группы: контрольная группа (растворитель), группа с введением дозы бупренорфина (1 мг/кг) и группа с введением сочетания бупренорфин/налоксон 1:1 (1 мг / 1 мг). Бупренорфин и налоксон непосредственно перед опытом растворяли в дистиллированной воде. Для бупренорфина использовали подкисленную до pH 3,5 (с помощью титрования 0,1N раствором HCl) дистиллированную воду. Препараты вводили крысам внутримышечно в объеме 0,1 мл / 100 г массы тела животного. Животным контрольной группы вводили подкисленную (с помощью титрования 0,1N раствором HCl) до pH 3,5 дистиллированную воду. Бупренорфин и налоксон вводили в виде смеси «бупренорфин/налоксон» в одном шприце.

Метод «горячая пластина» — «Hot plate test». Крыс поочередно помещали на металлическую горячую пластину («Фармаколог», Санкт-Петербург), нагретую до 58 °C. Уровень температуры автоматически поддерживался постоянным в пределах $\pm 0,5$ °C. Время реакции измерялось от момента помещения крысы на горячую поверхность до появления поведенческого ответа на ноцицептивную стимуляцию (облизывание задних лап или выпрыгивание или отдергивание задней лапы). Если в течение 10 секунд не наблюдалось никакой реакции, то животное убирала с горячей пластины; т. е. максимальная длительность пребывания крысы на горячей поверхности составляла 10 секунд. Максимальная длительность термического воздействия была ограничена во избежание риска поврежде-

ния тканей. Крыс тестировали перед введением препаратов и через 5, 15, 30, 60, 120 и 240 минут (или дополнительно через 90, 150, 180, 270 и 300 минут — опыты по изучению динамики эффекта во времени) после внутримышечного введения. При обработке полученных результатов определяли средние значения латентных периодов реакции в каждый момент времени и степень анальгезии в процентах. Степень анальгезии рассчитывали как процент от максимально возможного эффекта по формуле

$$A = [E - K] / [10 - K] 100 \%,$$

где A — процент анальгезии; E — латентный период реакции в секундах в эксперименте (после введения препаратов); K — исходный латентный период (до введения растворителя); 10 — максимальное время в секундах, ограничивающее фиксацию болевой реакции. Для альтернативной оценки анальгезии подсчитывали число животных в группе, показавших процент анальгезии выше, чем $M + 2S.D$ в контрольной группе животных (>48,8 %).

Tail-flick-тест — методика отдергивания хвоста. При изучении рефлекторной реакции животного в ответ на болевое термическое раздражение (тест tail-flick; D'Amour, Smith, 1941) подвижность животного ограничивали, после чего на хвост животного направляли сфокусированное световое излучение. Латентный период от включения источника излучения до реакции отдергивания хвоста регистрировали автоматически. Животных тестировали до введения растворов и через 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 270, 300 и 330 минут после внутримышечного введения препаратов. Для усиления болевого воздействия с целью лучшего контроля действия бупренорфина на фоне налоксона интенсивность теплового воздействия подбирали таким образом, чтобы величина средней латенции у интактных животных не превышала значения 5,8 с. Максимальная длительность термического воздействия была ограничена 10 с во избежание риска повреждения тканей. При обработке полученных результатов определяли средние значения латентных периодов реакции в каждый момент времени и степень анальгезии в процентах. Степень анальгезии рассчитывали как процент от максимально возможного эффекта по формуле

$$A = [Э - K] / [10 - K] 100 \%,$$

где A — процент анальгезии; E — латентный период реакции в секундах в эксперименте (после введения препаратов или растворителя); K — исходный латентный период (до введения растворителя); 10 — максимальное время в секундах, ограничивающее фиксацию болевой реакции. Обработку полученных результатов производили с использованием пакетов прикладных программ «INSTAT», «Pharmacological Calculation System» и «PharmTools PRO» (USA). Результаты анализировались с помощью дисперсионного анализа

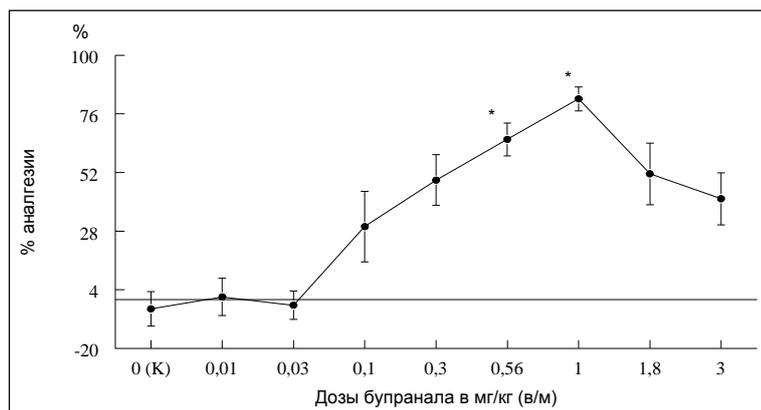


Рис. 1. Аналгетический эффект бупренорфина (бупранала) после внутримышечного введения крысам линии Wistar на модели болевой термического раздражения (методика «горячая пластина – тест Hot plate»); * – $P < 0,05$ по сравнению с контролем (K)

(ANOVA) с последующим выявлением достоверных отличий между группами (Post hoc-анализ с помощью Tukey – Kramer-теста множественного сравнения); непараметрического однофакторного анализа Крускал – Уоллиса (nonparametric Kruskal – Wallis ANOVA test) с последующим выявлением достоверных отличий между группами (Post hoc-анализ с помощью Dunn's Multiple Comparisons-test). В таблицах и рисунках результаты представляли как «средние \pm ошибка средней». Среднеэффективные дозы для аналгетического и антагонистического эффектов рассчитывались с использованием метода Литчфилда и Вилкоксона для альтернативного критерия воздействия и метода линейной регрессии (градуальная оценка). Нулевую гипотезу достоверности принимали на уровне значимости 0,05.

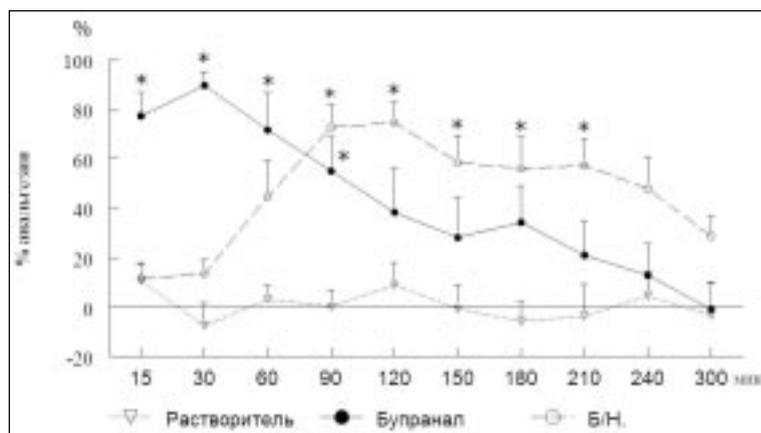


Рис. 2. Аналгетический эффект бупренорфина (бупранала) в дозе 1 мг/кг и сочетания «бупренорфин + налоксон» (Б/Н) в соотношении 1:1 после внутримышечного введения крысам линии Wistar на модели болевой термического раздражения (методика «горячая пластина – тест Hot plate»); * – $P < 0,05$ по сравнению исходным уровнем болевой реакции

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение аналгетического эффекта бупренорфина на модели термической боли «горячая пластина». Средние значения исходных латентных периодов в разных группах были ($M \pm m$) от $5,6 \pm 0,5$ до $6,2 \pm 0,5$ секунды. Анализ латентных периодов по группам не выявил статистически значимых различий в уровне исходного ноцицептивного реагирования между различными группами ($KW = 6,478$; $P = 0,691$). Бупренорфин оказывал достоверный аналгетический эффект при внутримышечном введении крысам линии Wistar на модели «горячая пластина» ($KW = 53,88$, $P < 0,0001$; рис. 1). Анализ (Dunn's Multiple Comparisons

Test) установил достоверное отличие величины процента аналгезии в опыте с дозами бупренорфина 0,56 и 1 мг/кг от контрольной группы ($P < 0,01$; рис. 1). Максимальный аналгетический эффект у разных крыс наблюдался или на 15-й, или на 30-й минутах после введения бупренорфина (рис. 2; 3), поэтому в дальнейшую обработку были включены все показания реакций на 15-й и на 30-й минутах. Продолжительность аналгетического эффекта бупренорфина зависела от дозы. Как видно из рис. 1, бупренорфин оказывал максимальный аналгетический эффект в дозе 1 мг/кг. В дозе 1 мг/кг полный аналгетический эффект бупренорфина сохранялся в течение часа после введения и снижался только через 120 минут. Дальнейшее повышение дозы не вызывало увеличения аналгетического эффекта, зависимость «доза – аналгетический эффект» бупренорфина имела вид куполообразной кривой. Среднеэффективная доза ($ЭД_{50}$) бупренорфина (табл. 1), рассчитанная методом Литчфилда и Вилкоксона для альтернативного критерия воздействия с использованием критерия $M + 2s$, составила 0,208 (0,11 – 0,39) мг/кг, а рассчитанная с помощью метода линейной регрессии (градуальная оценка) – 0,281 (0,093 – 0,853) мг/кг.

Для изучения влияния налоксона на выраженность аналгезии, вызванной бупренорфином, в последующих экспериментах была взята доза бупренорфина, вызывавшая максимальный аналгетический эффект в тесте «горячая пластина», – 1 мг/кг.

Изучение аналгетического эффекта сочетаний бупренорфина и налоксона на модели термической боли «горячая пластина». Средние значения исходных латентных периодов в разных группах были

($M \pm m$) от $5,8 \pm 0,4$ до $6,7 \pm 0,5$ секунды. Анализ латентных периодов по группам не выявил статистически значимых различий в уровне исходного ноцицептивного реагирования между различными группами. При использовании разных сочетаний бупренорфин/наллоксон (от 1:0,0078 до 1:4 при неизменной дозе бупренорфина 1 мг/кг) доза наллоксона достоверно ослабляла анальгетический эффект бупренорфина (Kruskal – Wallis Nonparametric ANOVA test, $KW = 80,42$, $p < 0,0001$). Последующий анализ (Dunn's Multiple Comparisons Test) установил достоверное отличие величины процента анальгезии в опыте с бупренорфином в дозе 1 мг/кг без наллоксона и этого показателя в группах с соотношениями бупренорфин/наллоксон 1:0,25; 1:1; 1:2 и 1:4 (табл. 2). Взаимодействие бупренорфина и наллоксона показано на рис. 2. Двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA) выявил достоверное взаимодействие факторов «доза наллоксона» и «время» ($F(28,280) = 1,8$, $P = 0,01$), что, вероятнее всего, отражает отсроченное развитие анальгетического эффекта бупренорфина у крыс, получавших инъекцию наллоксона.

Был проведен дополнительный эксперимент по сравнению развития анальгетического эффекта бупренорфина в дозе 1 мг/кг и сочетания бупренорфин/наллоксон 1:1 (1 мг/1 мг) во времени. Как видно из рис. 2, бупренорфин в дозе 1 мг/кг оказывал достоверный анальгетический эффект на модели термической боли «горячая пластина» ($F(10,75) = 8,538$; $P < 0,0001$). Последующий анализ с помощью Tukey – Kramer-теста множественного сравнения выявил, что после

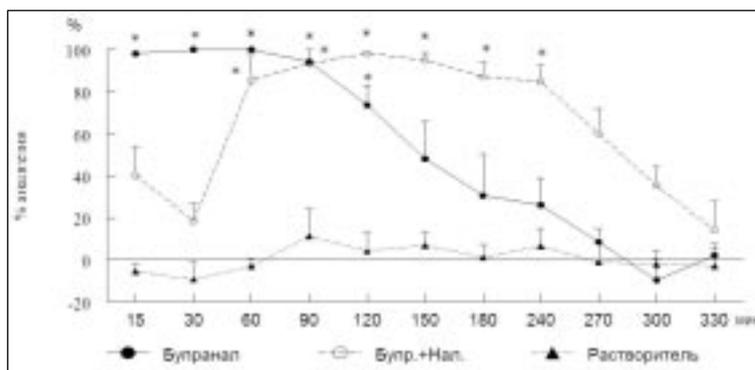


Рис. 3. Анальгетический эффект бупренорфина (бупранала) в дозе 1 мг/кг и сочетания «бупренорфин + налоксон» в соотношении 1:1 после внутримышечного введения крысам линии Wistar на модели болевой термической раздражения (тест «tail-flick»); * – $P < 0,05$ по сравнению исходным уровнем болевой реакции

внутримышечного введения бупренорфина достоверная анальгезия сохранялась в течение 90 минут. Наллоксон подавлял анальгезию, вызванную бупренорфином, но его эффект длился менее 60 минут (рис. 2), и далее наблюдалась достоверная анальгезия, вызванная бупренорфином ($F(10,77) = 6,247$; $P < 0,0001$), которая сохранялась с 90-й по 210-ю минуту, т. е. в течение 2-х часов.

Изучение анальгетического эффекта бупренорфина и сочетания бупренорфина с наллоксонам в соотношении 1:1 (1 мг бупренорфина / 1 мг наллоксона) на модели термической боли с использо-

Таблица 1

Среднеэффективные анальгетические дозы бупренорфина на модели термической боли «горячая пластина» у крыс линии Wistar при внутримышечном введении

Препарат	ЭД ₅₀ (мг/кг), рассчитанная с помощью метода линейной регрессии, градуальная оценка	ЭД ₅₀ (мг/кг), рассчитанная с помощью метода Литчфилда и Вилкоксона, альтернативная оценка
Бупренорфин	0,281 (0,093–0,853)	0,208 (0,11–0,39)

Таблица 2

Анальгетический эффект бупренорфина в дозе 1 мг/кг и различных соотношений бупренорфин/наллоксон на модели термической боли «горячая пластина» у крыс линии Wistar при внутримышечном введении

Доза наллоксона в мг/кг, вводимая с бупренорфином (1 мг/кг)	Соотношение налоксон/бупренорфин	Выраженность анальгетического эффекта, % ($M \pm m$)	Число ответов с анальгезией ¹ / общее число тестирований в группе
0	0/1	82,2 ± 4,9	15/16 [^]
0,0078	1/128 (0,0078/1)	79,6 ± 5,5	14/16 [^]
0,0156	1/64 (0,0156/1)	56,0 ± 9,2	7/12 [^]
0,0312	1/32 (0,0312/1)	47,7 ± 10,2	7/14 [#]
0,125	1/8 (0,125/1)	32,3 ± 9,2	4/16 [#]
0,25	1/4 (0,25/1)	-7,9 ± 11,6*	1/16 [#]
1	1/1	8,0 ± 5,2*	0/16 [#]
2	2/1	5,0 ± 4,0*	0/14 [#]
4	4/1	-5,2 ± 5,3*	0/14 [#]
Контроль (изотонический раствор NaCl)	0/0	-3,8 ± 7,0	0/14 [#]

¹ – число реакций на термический ноцицептивный стимул, латентный период которых превышал значения трех стандартных отклонений от средней контрольных измерений; * – $p < 0,05$ (Dunn's Multiple Comparisons Test) – достоверность различий по отношению к группе с введением бупренорфина без наллоксона (0/1); # – $p < 0,05$ (Exact Fisher's test – точный метод Фишера) – достоверность отличий по отношению к группе с введением бупренорфина без наллоксона (0/1); ^ – $p < 0,05$ (Exact Fisher's test – точный метод Фишера) – достоверность отличий по отношению к контрольной группе (с введением изотонического раствора NaCl).

ванием метода отдергивания хвоста (*tail-flick-test*). При использовании методики отдергивания хвоста (тест *tail-flick*) изменение латентных периодов ноцицептивной реакции в контрольной группе в течение 330 минут эксперимента не было достоверным. Бупренорфин в дозе 1 мг/кг оказывал достоверный анальгетический эффект на модели термической боли *tail-flick* ($F(11,60) = 13,76; P < 0,0001$) (рис. 3). Последующий анализ с помощью Tukey – Kramer-теста множественного сравнения выявил, что после внутримышечного введения бупренорфина достоверная анальгезия сохранялась в течение 120 минут, причем бупренорфин в этой дозе оказывал 100 %-й анальгетический эффект. Большая выраженность и продолжительность эффекта бупренорфина в дозе 1 мг/кг, выявленная в тесте *tail-flick* по сравнению с эффектом препарата в той же дозе в тесте «горячая пластина», показывает, что тест *tail-flick* оказывает менее интенсивное ноцицептивное воздействие, чем тест «горячая пластина». Налоксон подавлял анальгезию, вызванную бупренорфином, но его эффект длился 30 минут (рис. 3), и далее наблюдался достоверный анальгетический эффект бупренорфина, который сохранялся с 60-й минуты до 240-й минуты, т. е. в течение 3-х часов.

ВЫВОДЫ

1. Бупренорфин оказывал достоверный анальгетический эффект на модели термической боли «горячая пластина» у крыс линии Wistar. При внутримышечном введении препарата в дозе 1 мг/кг наблюдалась максимальная 82–83 %-я анальгезия, достоверный анальгетический эффект сохранялся в течение 90 минут.

2. Налоксон дозозависимо угнетал анальгетический эффект бупренорфина в тесте «горячая пластина». Достоверное подавление анальгетического эффекта бупренорфина в дозе 1 мг/кг наблюдалось при внутримышечном введении налоксона в дозе 0,25 мг/кг и выше, т. е., при соотношении доз бупренорфин/налоксон 1:0,25; 1:1, 1:2 и 1:4.

3. Бупренорфин при внутримышечном введении оказывал достоверный анальгетический эффект на модели термической боли тест *tail-flick* у крыс линии Wistar, этот эффект был более выражен (100 %-я анальгезия, достоверный эффект в течение 2-х часов), чем на модели «горячая пластина», что связано с разной интенсивностью ноцицептивного воздействия, оказываемого при той или иной методике.

4. Достоверное антагонистическое действие налоксона в отношении анальгетического эффекта бупренорфина на модели термической боли «горячая пластина» у крыс проявляется при соотношении доз бупренорфин/налоксон 1:0,25; 1:1, 1:2, 1:4 около 60 минут, а на модели термической боли тест

tail-flick в соотношении доз бупренорфин/налоксон 1:1 – в течение 30 минут, после чего в течение 2-х часов (модель «горячая пластина») и 3-х часов (тест *tail-flick*) вновь проявляется достоверный анальгетический эффект бупренорфина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волчков, В. А. Болевые синдромы в анестезиологии и реаниматологии / В. А. Волчков, Ю. Д. Игнатов, В. И. Страшнов. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 318 с.
2. Машфорт, М. Л. Боль и анальгезия: рук-во для практик. врачей / М. Л. Машфорт; пер. с англ. А. Н. Редькин; ред. рус. изд. А. А. Бунятян, Е. Л. Насонов, В. В. Никода. – М.: Литтерра, 2004. – 488 с.
3. Осипова, Н. А. Принципы клинического применения наркотических и ненаркотических анальгетических средств при острой и хронической боли: метод. указ.: практ. рук-во для врачей / Н. А. Осипова, Г. Р. Абузарова, В. В. Петрова. – М., 2005. – 79 с.
4. Пчелинцев, М. В. Бупренорфин: вчера, сегодня, завтра / М. В. Пчелинцев, Э. Э. Звартау // Врач. – 2011. – № 12. – С. 49–52.
5. Comer, S. D. Self-administration of intravenous buprenorphine and the buprenorphine/naloxone combination by recently detoxified heroin abusers / S. D. Comer, E. D. Collins // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2002. – № 303 (2). – P. 695–703.
6. Fudala, P. J. Effects of buprenorphine and naloxone in morphine-stabilized opioid addicts / P. J. Fudala [et al] // Drug Alcohol Depend. – 1998. – № 50 (1). – P. 1–8.
7. Mendelson, J. Buprenorphine and naloxone interactions in opiate-dependent volunteers / J. Mendelson [et al] // Clin. Pharmacol. Ther. – 1996. – № 60 (1). – P. 105–114.
8. Mendelson, J. Buprenorphine and Naloxone interactions in Metadone maintenance patient / J. Mendelson [et al] // Biol. Psychiatry. – 1997. – № 41. – P. 1095–1101.
9. Mendelson, J. Buprenorphine and naloxone combinations: the effects of three dose ratios in morphine-stabilized, opiate-dependent volunteers / J. Mendelson [et al] // Psychopharmacology (Berl). – 1999. – № 141 (1). – P. 37–46.
10. Preston, K. L. Buprenorphine and naloxone alone and in combination in opioid-dependent humans / K. L. Preston [et al] // Psychopharmacology (Berl). – 1998. – № 94. – P. 484–490.
11. Rolly, G. A combination of Buprenorphine and naloxone compared with Buprenorphine administered intramuscularly in postoperative patients / G. Rolly [et al] // Int. Med. Res. – 1986. – № 14 (3). – P. 146–152.
12. Weinhold, L. L. Buprenorphine alone and in combination with naloxone in non-dependent humans / L. L. Weinhold // Drug and Alcohol Dependence. – 1992. – № 30. – P. 263–274.

РЕЗЮМЕ

М. В. Пчелинцев

Сравнительное изучение анальгетического эффекта бупренорфина и сочетаний бупренорфина с налоксоном при внутримышечном введении у крыс линии Wistar на моделях термической боли

Приведены результаты исследований выраженности антиноцицептивного эффекта бупренорфина у крыс на модели термической боли (тест «горячая пластина») при внутримышечном введении. Изучен эффект налоксона на антиноцицептивное действие бупренорфина на модели термической боли (тест «горячая пластина») при их сочетанном внутримышечном введении в соотношении бупренорфин/налоксон (от 1:0,0078 до 1:4, при неизменной дозе

бупренорфина 1 мг/кг). Также продемонстрирован эффект налоксона на антиноцептивное действие бупренорфина в тесте tail-flick в соотношении бупренорфин/налоксон (от 1:1, при неизменной дозе бупренорфина 1 мг/кг). Выявлено, что налоксон достоверно подавлял анальгетический эффект бупренорфина в дозе 1 мг/кг. Достоверное антагонистическое действие налоксона в отношении анальгетического эффекта бупренорфина на различных моделях термической боли продолжалось от 30 до 60 минут, после чего возобновлялся достоверный анальгетический эффект бупренорфина.

Ключевые слова: боль, аналгезия, бупренорфин, налоксон.

SUMMARY

M. V. Pchelintsev

Comparative study of the analgesic effect of buprenorphine and its combinations with naloxone in intramuscular administration to Wistar rats on the thermal pain models

The article presents the results of investigation into buprenorphine antinociceptive effect intensity in its intramuscular administration in rats, on the thermal pain model (the «hotplate» assay). The naloxone effect on buprenorphine antinociceptive action in their combined intramuscular administration, with buprenorphine/naloxone ratio of 1/0.0078 up to $1/4$ (with constant buprenorphine dose of 1 mg/kg) was studied on the «hotplate» model. The naloxone effect on buprenorphine antinociceptive action was also shown on the «tail-flick» test, with buprenorphine/naloxone ratio of $1/1$ (with constant buprenorphine/naloxone ratio being $1/1$ and with constant buprenorphine dose of 1 mg/kg). It was found that naloxone significantly suppressed the analgesic effect of buprenorphine in the dose of 1 mg/kg. Significant antagonistic action of naloxone to buprenorphine analgesic effect on various thermal pain models continued from 30 up to 60 minutes, whereupon the significant buprenorphine analgesic effect restored.

Key words: pain, analgesia, buprenorphine, naloxone.

© М. Ю. Коршунов, 2013 г.
УДК 618.14-007.43-089.87

М. Ю. Коршунов

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВАГИНАЛЬНОЙ ГИСТЕРЭКТОМИИ С ВЫСОКИМ ПОДВЕШИВАНИЕМ КУПОЛА ВЛАГАЛИЩА К КРЕСТЦОВО-МАТОЧНЫМ СВЯЗКАМ В ЛЕЧЕНИИ НЕПОЛНОГО ВЫПАДЕНИЯ МАТКИ

Кафедра акушерства и гинекологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

В структуре гинекологической заболеваемости пролапс тазовых органов (ПТО) составляет 28 % [2]. Ключевое место в патогенезе ПТО занимают дефекты апикальной поддержки влагалища. В результате разрыва или растяжения кардинальных и крестцово-маточных связок формируется выпадение матки, а также купола влагалища после гистерэктомии [7, 14]. Оперативные методы, направленные на устранение данной патологии, имеют свои достоинства и возможные осложнения, связанные с хирургическим доступом, технологией восстановления тканей, индивидуальными особенностями пациента и прочими факторами. Преимущество вагинального доступа в лечении ПТО заключается в доступной коррекции сопутствующих анатомо-функциональных нарушений тазового дна. В этом случае, с целью устранения апикального пролапса, рядом авторов

применяется операция высокого подвешивания купола влагалища (ВПКВ) к крестцово-маточным связкам, основанная на концепции «определенно-расположенных дефектов» Cullen Richardson [13]. Частота рецидива опущения купола влагалища после этого хирургического вмешательства, по разным данным, составляет от 7 до 32 %, однако эти сведения были получены в разнородных группах пациентов и не отражали динамики в длительные сроки послеоперационного наблюдения [4, 11].

Цель исследования: оценить отдаленные результаты вагинальной гистерэктомии с ВПКВ к крестцово-маточным связкам в хирургическом лечении неполного выпадения матки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с декабря 2005 по февраль 2009 гг. 57 больных, госпитализированных в гинекологическое отделение Ленинградской областной клинической больницы, согласились принять участие в исследовании. Все пациентки страдали неполным выпадением матки [1], соответствующим ПТО III стадии по классификации Международного общества удержания — Pelvic Organ Prolapse Quantification system (POP-Q) [15] с ведущей точкой С. Средний возраст пациенток составил $57,2 \pm 5,7$ года, длительность симптомов ПТО — $7,8 \pm 2,6$ года, количество родов в анамнезе — от 1 до 5 (в среднем 2). Местную гормонзаместительную терапию использовали 9 (15,8 %) женщин. Всем больным проводилась вагинальная гистерэктомия с ВПКВ к крестцово-маточным связкам. После завершения гистерэктомии через промежуточную часть крестцово-маточной связки накладывалось по 2 нерассасывающихся шва (2—0 этибонд). Каудальный шов располагался на расстоянии 1,5—2 см от предыдущего. Купол влагалища формировался при со-

поставлении и подвешивании данными швами верхних порций пубоцервикальной и ректовагинальной фасции [16]. С целью полного восстановления анатомии влагалища и промежности больным производились симультанные хирургические вмешательства по ликвидации мышечно-фасциальных дефектов тазового дна влагалищным доступом: передняя и задняя кольпоррафия с леваторопластикой (n = 57), ушивание паравагинальных дефектов (n = 6) и дефектов ректовагинальной перегородки (n = 9), субуретральная пликация по Kelly (n = 7), операции TVT (n = 2) и TVT Obturator (n = 7). Все операции были проведены одним хирургом. Обследование пациенток включало три осмотра: накануне операции, через 12 – 18 месяцев и 30 – 36 месяцев после операции. Во время каждого осмотра проводилась оценка положения стенок влагалища по POP-Q. Величина протрузии шейки матки до операции и купола влагалища после операции определялась по позиции точки С. Позиции передней и задней стенок влагалища уточнялись зазорами точек Аа, Ва и Ар, Вр соответственно. Положение точки (в сантиметрах) ниже гименальной плоскости указывалось со знаком «плюс», выше – со знаком «минус». Измерения осуществлялись врачом-гинекологом, имеющим 20-летний опыт реконструктивных операций на тазовом дне и не принимавшим участие в хирургическом лечении включенных в исследование больных. Удовлетворительным результатом проведенного хирургического лечения считалось наличие 0 – I стадии ПТО по POP-Q. Стадия II и более расценивалась как рецидив заболевания [5]. Данные измерений пациенток, сохранивших 0 – I стадию ПТО во время первого и второго послеоперационных осмотров,

подвергались сравнительному анализу. При статистической обработке результатов использовались двухвыборочный t-критерий Стьюдента для зависимых выборок и парный критерий Уилкоксона в непараметрическом случае.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Накануне операции пролапс точки С ниже гименальной плоскости составил $+4,9 \pm 2,2$ см, точки Аа – $+2,1 \pm 0,6$ см, Ва – $+4,1 \pm 2,6$ см, Ар – $+1,8 \pm 0,6$ см, и Вр – $+3,5 \pm 2,1$ см. Послеоперационный осмотр через 12 – 18 месяцев после операции посетили все пациентки, ПТО 0 – I стадии был отмечен у 51 (89,5%). У 6 больных (10,5%) установлен рецидив заболевания II (n = 5) и III (n = 1) стадии с протрузией ведущей точки ПТО от 0 до $+2,0$ см. В 2 случаях рецидива ПТО ведущей точкой была точка С и в 4 – Аа. На второй послеоперационный осмотр, в сроки 30 – 36 месяцев после операции, явились и, таким образом, полностью завершили исследование 55 женщин. Из 6 больных с установленным ранее рецидивом ПТО у 4 отмечен прогресс опущения стенок влагалища с формированием III стадии заболевания. В 2 случаях ведущей точкой ПТО была точка С ($+4,0$ и $+3,5$ см), в 1 – Аа ($+2,0$ см) и в 1 – Ва ($+4,0$ см). У 2 пациенток положение ведущей точки Аа рецидивного ПТО II стадии оставалось стационарным на уровне «0» по гименальной плоскости. Кроме этого, рецидив ПТО III стадии дополнительно диагностирован еще у 2 больных: в 1 случае опущение ведущей точки С составило $+2,5$ см, в другом – ведущей точки Ар $+2,0$ см. Данные табл. 1 отражают распределение оперированных пациенток по стадиям заболевания во время первого и второго послеоперационных осмотров.

Таблица 1

Стадии ПТО (POP-Q) после оперативного лечения		
Стадия ПТО	12–18 мес. после операции, n = 57	30–36 мес. после операции, n = 55
0: во время натуживания опущения не наблюдается, n (%)	5 (8,8)	3 (5,5)
I: дистальная точка ПТО не ниже, чем 1 см от гименальной плоскости, n (%)	46 (80,7)	44 (80,0)
II: дистальная точка ПТО ± 1 см к гименальной плоскости, n (%)	5 (8,8)	2 (3,6)
III: дистальная точка ПТО ниже гименальной плоскости > 1 см, n (%)	1 (1,7)	6 (10,9)
IV: полное выпадение влагалища	Нет	Нет

Примечание: $p < 0,05$.

Таблица 2

Положение точек POP-Q по отношению к гименальной плоскости после оперативного лечения, см			
Точка	12–18 мес. после операции (n = 47)	30–36 мес. после операции (n = 47)	p
Передняя стенка влагалища: Аа и Ва, 3 см от гименального кольца	$-2,1 \pm 0,5$	$-1,8 \pm 0,4$	$< 0,001$
С: купол влагалища	$-7,7 \pm 1,1$	$-7,5 \pm 1,1$	0,006
Задняя стенка влагалища: Ар и Вр, 3 см от гименального кольца	$-1,9 \pm 0,4$	$-1,7 \pm 0,4$	$< 0,001$

К окончанию исследования число рецидивов ПТО \geq II стадии и их тяжесть увеличились ($p < 0,05$).

ПТО 0 – I стадии во время второго послеоперационного осмотра сохранялся у 47 (85,5%) женщин. Положение точки С в результате проведенных замеров в этой группе пациенток колебалось от $-4,5$ до $-9,5$ см. Стационарная позиция купола влагалища в сравнении с первым послеоперационным осмотром зафиксирована у 28 (59,6%) пациенток, передней стенки – у 21 (44,7%), задней – у 27 (57,4%). Максимальное смещение к гименальной плоскости по всем трем отделам влагалища в остальных наблюдениях не превышало 1 см, однако с учетом существенной доли этих пациенток общая тенденция к не-

значительному смещению носила отчетливый характер (табл. 2). С учетом стадий ПТО позиции точек Аа, Ва на передней стенке влагалища и Ар, Вр на задней стенке совпадали.

Полученные результаты подтверждают склонность больных с ПТО к рецидиву. Однако дислокация стенок влагалища в пределах 0 – I стадии ПТО в проведенном нами исследовании не имеет принципиального клинического значения, так как не сопровождается субъективной симптоматикой [10]. Доля пациенток с рецидивом заболевания к окончанию исследования составила 14,5 % и оказалась существенно ниже литературных данных, в соответствии с которыми, его частота после традиционных влагалищных способов оперативного лечения ПТО составляет 30 – 40 % [6, 8]. До недавнего времени возможности улучшения результатов лечения ПТО были связаны с внедрением сетчатых протезов в реконструктивную хирургию тазового дна [9]. Однако последние публикации указывают на специфические осложнения, вызванные применением данных технологий. Так, при 5-летнем наблюдении за пациентками, перенесшими операцию Prolift, были отмечены диспареуния, пузырно- и прямокишечно-влагалищные свищи, с частотой до 20 % возникали эрозии пролезового протеза [12]. В связи с этим перспективными направлениями в решении проблемы удовлетворенности пациентов проведенным хирургическим лечением могут стать отказ от применения универсальных протезов и индивидуальный подход к лечебной тактике у больных с ПТО. Повышение эффективности аутопластических методов хирургической коррекции тазового дна связано с уточнением показаний к конкретному типу хирургического вмешательства в зависимости от возраста, соматического и коллагенового статуса пациентки, генетических особенностей, а также формы и степени тяжести ПТО [3]. В проведенном исследовании вагинальная гистерэктомия с ВПКВ к крестцово-маточным связкам и операциями, устраняющими мышечно-фасциальные дефекты нижних отделов тазового дна, оказалась эффективной у 85,5 % больных с неполным выпадением матки. С учетом всех больных, принимавших участие в исследовании, в результате ВПКВ к крестцово-маточным связкам абсолютно стойкий эффект апикальной поддержки влагалища достигнут в 50 % случаев. Дальнейший детальный анализ причин неудач и изучение клинко-морфологических особенностей пациенток с благоприятным исходом операции позволят избежать чрезмерного применения синтетических имплантов в реконструктивной тазовой хирургии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: десятый пересмотр / пер. с англ. — М.: Медицина, 1995. — Т. 1. — С. 33.
2. Оперативная гинекология / В. И. Краснопольский [и др.]; ред. В. И. Краснопольский. — М.: МЕДпресс-информ, 2010. — С. 152.
3. Сухих, Г.Т. Поиск этиологических факторов пролапса гениталий / Г. Т. Сухих, А. Ю. Данилов, Д. А. Боташева // Рос. вестн. акушерства-гинекол. — 2010. — Т. 10. — № 5. — С. 28 – 32.
4. Anatomic and quality-of-life outcomes of polypropylene (Prolift) mesh versus uterosacral ligament suspension for vaginal prolapse repair / B. Kudish [et al] // Int. Urogynecol. J. — 2009. — Vol. 20. — Suppl. 2. — S. 203.
5. An International Urogynecological Association (IUGA)/ International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction / B. D. Haylen [et al] // Int. Urogynecol. J. — 2010. — Vol. 21. — № 1. — P. 5–26.
6. A 5-year prospective follow-up study of vaginal surgery for pelvic organ prolapse / A. Miedel [et al.] // Int. Urogynecol. J. — 2008. — Vol. 19. — № 12. — P. 1593–1601.
7. Can advanced stages of anterior or posterior vaginal wall prolapse occur without apical involvement? / K. Rooney [et al] // J. Pelvic Med. & Surg. — 2006. — Vol. 12. — № 2. — P. 70–71.
8. Diez-Itza, I. Risk factors for the recurrence of pelvic organ prolapse after vaginal surgery: a review at 5 years after surgery / I. Diez-Itza, I. Aizitarte, A. Becerro // Int. Urogynecol. J. — 2007. — Vol. 18. — № 11. — P. 1317–1324.
9. Evolution des idées sur le traitement chirurgical des prolapsus génitaux: naissance de la technique TVM / P. Debodinance [et al] // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. — 2004. — Vol. 33. — P. 577–588.
10. Predictive value of prolapse symptoms: large database study / J. S. Tan [et al] // Int. Urogynecol. J. — 2005. — Vol. 16. — № 3. — P. 203–209.
11. Prophylactic uterosacral ligament suspension at hysterectomy — a survey of Austrian gynecologists / T. Aigmueller [et al] // Int. Urogynecol. J. — 2008. — Vol. 19. — Suppl. 1. — S. 116.
12. Prospective clinical assessment of the transvaginal mesh technique for treatment of pelvic organ prolapse - 5-year results / D. Miller [et al] // Fem. Pelvic Med. & Rec. Surg. — 2011. — Vol. 17. — № 3. — P. 139–143.
13. Richardson, A. C. The anatomic defects in rectocele and enterocele / A. C. Richardson // J. Pelvic Surg. — 1995. — Vol. 1. — P. 214–221.
14. Textbook of female urology and urogynaecology / eds by L. Cardoso, D. Staskin. — London: Isis Medical Media Ltd, 2001. — P. 112–124.
15. The standartisation of female pelvic organ prolapse and pelvic floor disfunction / R. C. Bump [et al] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1996. — Vol. 175. — № 1. — P. 10–17.
16. Urogynecology and reconstructive pelvic surgery / eds by M. D. Walters, M. M. Karram. — St Louis, Missouri: Mosby Inc., 1999. — P. 244–245.

РЕЗЮМЕ

М. Ю. Коршунов

Отдаленные результаты вагинальной гистерэктомии с высоким подвешиванием купола влагалища к крестцово-маточным связкам в лечении неполного выпадения матки

Проспективное исследование эффективности вагинальной гистерэктомии с высоким подвешиванием купола влагалища к крестцово-маточным связкам и симультанными операциями на тазовом дне при неполном выпадении матки (стадия POP-Q III) у 55 пациенток. Через 30 – 36 месяцев после операции в 85,5 % получен удовлетворительный результат (стадия POP-Q 0-I). Рецидив пролапса тазовых органов (стадия /POP-QiII) развился в 14,5 % случаев.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, вагинальная гистерэктомия, подвешивание купола влагалища к крестцово-маточным связкам.

SUMMARY

M. Yu. Korshunov

Long-term results of surgical treatment of incomplete utero-vaginal prolapse after total vaginal hysterectomy and high utero-sacral ligaments vaginal vault suspension

The paper presents a prospective study of surgical outcomes in 55 women with incomplete utero-vaginal prolapse (POP-Q stage III) after surgical correction by total vaginal hysterectomy and simultaneous surgical procedures on the pelvic floor including high utero-sacral ligaments vaginal vault suspension. Follow up after 30 – 36 months revealed acceptable surgical outcomes with anatomical success in 85.5% of the patients (POP-Q stage 0-I). Recurrence of genital prolapse (POP-Q stage III) occurred in 14.5 % of the patients.

Key words: pelvic organ prolapse, vaginal hysterectomy, uterosacral ligament vaginal vault suspension.

© О. М. Юлдашова, Л. А. Алексина, 2013 г.
УДК 612.648(575.2)

О. М. Юлдашова, Л. А. Алексина

МАССА ТЕЛА НОВОРОЖДЕННЫХ МАЛЬЧИКОВ КЫРГЫЗСТАНА ЗА ПЕРИОД 2003–2011 гг.

Кафедра анатомии человека имени М. Г. Привеса Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Масса тела является одним из информативных показателей развития человека, с которым тесно связаны и другие антропометрические показатели, характеризующие физическое развитие и здоровье человека [1, 2].

Антропометрические показатели, характеризующие новорожденных, косвенно отражают условия жизни населения, и это актуально для такой страны, как Кыргызстан, которая лишь недавно стала самостоятельным государством и претерпевает многочисленные трудности социального становления. Кроме социальных факторов, необходимо также учитывать и климатогеографические.

Целью исследования явилось изучение массы тела (МТ) новорожденных мальчиков Кыргызстана за период с 2003 по 2011 гг. с учетом высоты проживания над уровнем моря и этнической принадлежности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучена масса тела 3412 новорожденных мальчиков из 4-х регионов страны (высокогорье, среднегорье, низкогорье, предгорье). Масса тела опреде-

Таблица 1

Количество наблюдений и высота регионов над уровнем моря по шкале высот

Район	Алай в. г.	Алай с. г.	Талас	г. Ош	г. Ош	Араван	Араван	Другие национальности	Всего
Рельеф	Высокогорье	Среднегорье	Низкогорье	Низкогорье	Низкогорье	Предгорье	Предгорье		
Этнич. группы	Кыргыз	Кыргыз	Кыргыз	Кыргыз	Узбек	Кыргыз	Узбек		
Высота над уровнем моря, м	2800–3500	1750–2600	1280	940–1070	940–1070	700–1250	700–800		
n	395	362	838	543	210	387	640	37	3412

Таблица 2

Статистическая оценка массы тела новорожденных мальчиков из различных районов Кыргызстана за период 2003–2011 гг.

Регион	Алай в. г.	Алай с. г.	Талас	г. Ош	г. Ош	Араван	Араван	Другие
Показатель	Кыргыз	Кыргыз	Кыргыз	Кыргыз	Узбек	Кыргыз	Узбек	
Ср. арифм. (M)	3250,82	3281,15	3434,79	3469,62	3301,58	3298,17	3245,39	3333,38
Медиана (Me)	3200,00	3245,00	3447,00	3470,00	3300,00	3310,00	3289,00	3370,00
Ср. кв. отклон. SD	430,50	442,42	428,89	494,52	469,35	365,77	389,79	506,03
Коэфф.вариаци. (%) (CV)	13,24	13,48	12,49	14,25	14,22	11,09	12,01	15,18
Минимум (max)	2025,00	2100,00	2100,00	2064,00	2140,00	2100,00	2050,00	2100,00
Максимум (min)	4550,00	4500,00	4635,00	4650,00	4540,00	3980,00	3996,00	4224,00
Асимметрия (As)	0,08	0,06	-0,05	-0,09	0,02	-0,59	-0,42	-0,23
Эксцесс (Curt)	0,67	0,12	-0,04	-0,35	-0,16	0,19	-0,18	-0,10
Ошибка среднего SE	21,66	23,25	14,82	21,22	32,39	18,59	15,41	83,19
Ошибка SD	15,32	16,44	10,48	15,01	22,90	13,15	10,90	58,83
Ошибка асимметрии	0,12	0,13	0,08	0,10	0,17	0,12	0,10	0,39
Ошибка эксцесса	0,24	0,26	0,17	0,21	0,33	0,25	0,19	0,76
Кол-во наблюд. (N)	395,00	362,00	838,00	543,00	210,00	387,00	640,00	37,00



Таблица 3

Значения t-критерия и коэффициента вероятности для массы тела новорожденных мальчиков из различных регионов Кыргызстана

Район	Алай в. г. Кыргыз	Алай с. г. Кыргыз	Талас Кыргыз	г. Ош Кыргыз	г. Ош Узбек	Араван Кыргыз	Араван Узбек
Алай в. г.	xxxxxxxx	0,954535	7,010398	7,215491	1,302885	1,658888	0,204129
Алай с. г.	0,340142	xxxxxxxx	5,572373	5,986764	0,512445	0,571713	1,281978
Талас	5,6E-12	3,59E-08	xxxxxxxx	1,345741	3,740117	5,746528	8,860661
г. Ош	1,4E-12	3,42E-09	0,178822	xxxxxxxx	4,339654	6,076572	8,550124
г. Ош	0,193043	0,608501	0,000199	1,64E-05	xxxxxxxx	0,09132	1,566692
Араван к	0,097586	0,5677	1,36E-08	2,02E-09	0,927265	xxxxxxxx	2,185781
Араван у	0,838312	0,200275	6,51E-18	7,7E-17	0,117639	0,029162	xxxxxxxx

Примечание: справа от диагонали – значение t-критерия; слева от диагонали – соответствующие значения коэффициента вероятности (р).

лялась на медицинских весах с точностью до 1 г. Распределение материала исследования представлено в табл. 1.

Статистическая обработка данных включала в себя расчет параметров распределения выборок, проверку их однородности (соответствие гауссовскому распределению).

Стандартные статистические расчеты производили с помощью пакета анализа данных «MS Excel».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Массы тела новорожденных мальчиков из регионов Кыргызстана, расположенных на различной высоте над уровнем моря, представлена в табл. 2; 3.

Анализ данных табл. 2; 3 показывает, что чем выше высота проживания новорожденных мальчиков, тем ниже показатели массы тела.

Масса тела новорожденных мальчиков Алайского высокогорья (высота местности над уровнем моря – 2800–3500 м) составляла $3,25 \pm 0,43$ кг. В более низко расположенных регионах (Талас и Ош) новорожденные мальчики имели большую массу тела ($3,43 \pm 0,42$; $3,46 \pm 0,5$ кг; $P = 5,6E - 12$; $P = 1,4E - 12$) (рис. 1).

Оценка массы тела новорожденных мальчиков, проживающих в различных регионах над уровнем моря, показывает увеличение массы тела новорожденных с уменьшением высоты проживания с высоким уровнем аппроксимации ($R^2 = 0,917$).

Наряду с изучением массы тела в зависимости от проживания на различной высоте над уровнем моря, была изучена масса тела новорожденных различных этнических групп, проживающих в одном регионе. Установлено, что масса тела новорожденных кыргызов имела достоверно большие значения по сравнению с узбеками (рис. 2).

Таким образом, полученные нами данные являются одним из информативных показателей социального мониторинга новорожденных Кыргызстана за 2003–2011 гг. и могут служить банком дан-

ных для дальнейшего изучения влияния окружающей среды на организм человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Димитриев Д.А., Димитриев, А.Д. Масса тела при рождении и ее использование в системе социально гигиенического мониторинга :Гигиена и санитария –М.– 2007. – Т.1. – с.76 – 79

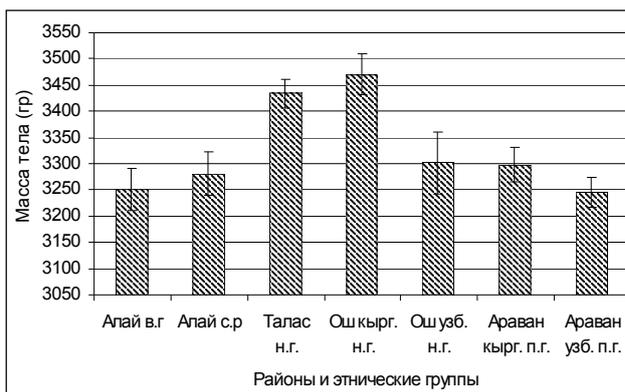


Рис. 1. Масса тела новорожденных мальчиков из различных климатогеографических регионов Кыргызстана: в. г. – высокогорье; с. г. – среднегорье; н. г. – низкогорье; п. г. – предгорье

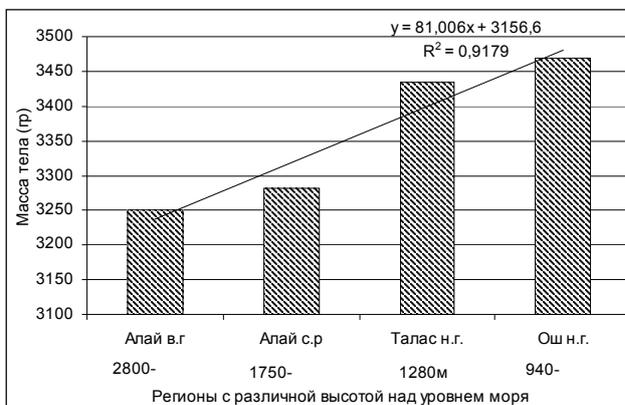


Рис. 2. Этнические особенности массы тела новорожденных мальчиков

2. Влияние различных уровней антропогенной нагрузки на течение первой половины беременности и развитие плода. Автореф. дисс. канд. мед. наук. / Е.А. Артемьева — Оренбург. — 2005.

РЕЗЮМЕ

О. М. Юлдашова, Л. А. Алексина

Масса тела новорожденных мальчиков Кыргызстана за период 2003–2011 гг.

Изучена динамика массы тела новорожденных мальчиков Кыргызстана за 2003 — 2011 гг. проживающих на различной высоте над уровнем моря. Установлено, что чем выше высота проживания, тем ниже значение массы тела. Сравнительный анализ показал некоторые этнические особенности параметров массы тела новорожденных мальчиков Киргизии и Узбекистана.

Ключевые слова: масса тела, новорожденный, высота над уровнем моря.

SUMMARY

O. M. Yuldashova, L. A. Aleksina

Body weight in Kyrgyz Male Newborns during the Period of 2003–2011 ys.

The birth weight of 3412 Kyrgyz males born at different altitudes was estimated during the observation period from 2003 to 2011. The study found the following correlation: the higher the altitude at which the neonates were born, the lower was their birth weight. The study also revealed some ethnic peculiarities in the parameters of the body weight of the male newborns, the Kyrgyz neonates having higher birth weight as compared with the Uzbek ones.

Key words: body weight, neonate, altitude.

ПАМЯТКА ДЛЯ АВТОРОВ

«Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» — официальный научный журнал СПбГМУ, публикующий статьи по проблемам медицинской науки, практики и преподавания.

Решением Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

В журнале имеются следующие разделы:

- передовые статьи;
- оригинальные статьи;
- обзоры и лекции;
- дискуссии;
- краткие сообщения;
- история и современность;
- исторические даты;
- информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов;
- реклама.

Общими критериями работ, принимаемых для публикации в «Ученых записках СПбГМУ», является актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах. Обычной формой рукописи является оригинальная статья, текст которой включает в себя введение, материалы и методы исследования, результаты проведенной работы, обсуждение результатов, список литературы.

Обзоры, лекции, статьи по истории медицины и работы, доложенные и одобренные Научным советом СПбГМУ, принимаются после предварительного согласования с Редакцией или по ее заказу.

Редакция обеспечивает экспертную оценку (двойное закрытое рецензирование) рукописей. На основании письменных рецензий и заключения Редколлегии рукопись принимается к печати, высылается автору (соавторам) на доработку или отклоняется. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

Статьи, посвященные диссертационным исследованиям, публикуются в журнале бесплатно.

Документы, необходимые для представления статьи в редакцию:

1) статья на бумажном носителе в 2-х экземплярах с подписями всех авторов статьи с указанием их должностей и званий, рабочих адресов и телефонов для связи, а также с подписью руководителя подразделения;

2) электронный вариант статьи на CD-диске, соответствующий бумажному варианту;

3) направление от учреждения для публикации статьи в журнале «Ученые записки СПбГМУ»;

4) экспертное заключение руководителя об отсутствии в материале статьи сведений, не подлежащих опубликованию, подтверждением, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, сообщением о возможном конфликте интересов;

5) письмо-сопровождение, подтверждающее передачу прав на публикацию статьи в неограниченном количестве экземпляров, с подписями всех авторов.

Электронные версии статей, полученные через Интернет, без оригиналов указанных выше документов редакцией не рассматриваются.

Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в такой последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

ЮРИДИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ

Подача рукописи означает, что описываемая работа не публиковалась ранее; что она не находится на рассмотрении где-либо еще; что ее публикация одобрена всеми авторами (соавторами) и организацией, где была выполнена работа.

Автор (соавторы) предоставляют издателю на срок до 10 лет следующие права:

- право на воспроизведение работы без ограничения тиража экземпляров;
- право на опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение произведения;

- право на распространение произведения любым способом, в том числе через Интернет;
- право на публичное использование и демонстрацию произведения в информационных, рекламных и прочих целях;
- право на доведение до всеобщего сведения;
- право на переработку произведения и внесение изменений;
- право на использование метаданных произведения (название, имя автора (правообладателя), аннотация, библиографические материалы и пр.) путем распространения и доведения до всеобщего сведения, обработки и систематизации, а также включения в различные базы данных и информационные системы;
- право переуступить на договорных условиях частично или полностью полученные по настоящим правилам публикации права третьим лицам без выплаты автору (соавторам) вознаграждения.

Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора (соавторов) с правилами журнала.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Статьи представляются в редакцию на дисках (CD-диск), подготовленных на любом IBM-совместимом компьютере в текстовом редакторе «Word» (версия 7.0 и выше) с распечаткой текста на белой бумаге в двух экземплярах. Работы должны быть напечатаны шрифтом TimesNewRoman, 14 кеглем, через два интервала с полями сверху – 20 мм, слева – 30 мм, справа – 10 мм, снизу – 20 мм. Все страницы статьи должны быть пронумерованы арабскими цифрами.

Таблицы. Каждая таблица должна быть напечатана на отдельной странице, иметь номер и название. Все графы в таблице должны иметь заголовок, сокращения слов в таблице допускаются только в соответствии с требованиями ГОСТ 1-5-68. Ранее опубликованный материал указывается в форме ссылки в конце заголовка таблицы. При внесении в материал таблиц изменений, необходимо предоставить письменное разрешение на воспроизведение от их автора (владельца).

Рисунки должны быть выполнены в двух экземплярах на одной стороне отдельных листов плотной белой гладкой бумаги или ватмана, размером не более 20×30 см, черной тушью; микрофотографии и рентгенограммы – на глянцевой бумаге (холодный глянec). Размер фотографий – 9×12 см. На обратной стороне каждого рисунка или фото указываются ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка и отмечается верх и низ. На рисунке должно быть минимальное количество обозначений, все пояснения выносятся в подрисуночные подписи. Для всех иллюстративных материалов в тексте указывается их место. Для иллюстраций (рисунков, схем, диаграмм, фотографий), имеющих **электронную версию**, необходимо предоставлять ее **в виде отдельного файла в форматах tif, psx, bmp, xls** и т. п. на CD-диске. Для ранее опубликованных иллюстраций необходимо указать оригинальный источник в форме ссылки в конце подписи. При внесении в материал иллюстраций изменений, необходимо предоставить письменное разрешение на воспроизведение от их автора (владельца). Люди, изображенные на фотографиях, не должны быть узнаваемыми, либо автор должен представить в редакцию письменное разрешение на публикацию этих иллюстраций от лица, изображенного на фотографии.

Для *оригинальной статьи* суммарный объем (текст, иллюстрации, список литературы, резюме на русском и английском языках и ключевые слова) не должен превышать 10 страниц (бумага А4), напечатанных 14 кеглем, через 2 интервала. *Краткое сообщение* (до 4-х страниц) оформляется аналогичным образом, число иллюстраций и таблиц – не более трех, список использованной литературы в краткое сообщение не включается, резюме не требуется.

Объем и оформление других видов работ (обзоры, лекции или иное) согласуются с Редакцией заранее.

СТАТЬИ, НАПРАВЛЕННЫЕ В ЖУРНАЛ, ДОЛЖНЫ ИМЕТЬ

Титульный лист (печатается на отдельной странице) включает: 1) название статьи; 2) ФИО автора (соавторов); 3) ученую степень автора (соавторов); 4) место (места) выполнения работы, служебный адрес (адреса) и телефон; 5) подпись автора (соавторов); 6) источники финансирования. В нижней части этого листа следует проставить должность, ученое звание, степень, а также телефон, факс и e-mail (если имеются) автора, с которым Редакция будет поддерживать связь.

Данные об авторах указываются в последовательности, которая определяется их совместным решением и подтверждается подписями на титульном листе. Иные лица, внесшие вклад в выполнение работы, недостаточный для признания авторства (не могущие принять на себя ответственность за содержа-

ние работы, но оказавшие техническую, финансовую, интеллектуальную помощь), должны быть перечислены (с их письменного разрешения) в разделе «Выражение признательности» после текста статьи.

Список литературы (печатается с новой страницы) составляется в алфавитном порядке: сначала работы отечественных авторов, затем иностранных авторов. Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещаются среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, — среди работ отечественных авторов. В тексте статьи ссылки нумеруются в квадратных скобках: [1], [3 – 6], [8, 9].

Фамилии иностранных авторов, упоминаемые в тексте статьи, даются в оригинальной транскрипции.

Резюме, объемом не более 150 слов, в котором коротко, но исчерпывающе излагается основное содержание работы. Резюме должно включать ФИО авторов, название работы и место ее выполнения; *ключевые слова* (не более 6), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Вся указанная информация приводится **на русском и английском языках**.

ЭТИЧЕСКИЕ СТАНДАРТЫ

Защита прав человека и животных. Рукописи, подаваемые на публикацию, должны содержать заявление о том, что исследования с участием человека/людей одобрены соответствующим комитетом по этике и проводились в соответствии с законодательством.

Соблюдение прав пациентов и конфиденциальность. Пациенты имеют право на соблюдение конфиденциальности, которую нельзя раскрывать без их согласия. Информация, позволяющая установить личность, включая ФИО пациентов, номера больниц и историй болезней, не должна публиковаться в виде письменных описаний и фотографий без предоставления письменного согласия пациента или его законного представителя. Авторы статьи должны предоставить в Редакцию письменное информированное согласие пациента или его законного представителя на распространение информации и сообщить об этом в статье.

РАЗНОЕ

1. В статью рекомендовано включать не более 5 соавторов.
2. Титульный лист в общий объем оригинальной статьи или краткого сообщения не включается.
3. В материалах, направленных в журнал, должна быть использована система СИ, за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других мерах.
4. Все сокращения и аббревиатуры, используемые в статье, должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании, кроме символов химических элементов и сокращенных названий метрических единиц.
5. Исправленные автором после рецензирования и перепечатанные рукописи возвращаются в редакцию не позднее одного месяца, а исправленные гранки — через одну неделю.
6. Авторский гонорар и оплата труда по рецензированию рукописей не предусмотрены.
7. Материалы, не принятые к печати, возвращаются авторам по их заявлению по месту нахождения Редакции журнала не позднее, чем в течение трех месяцев с момента отказа в печати.
8. Один авторский экземпляр журнала можно получить в Издательстве СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Электронная версия журнала размещается в Интернете по адресу <http://www.spb-gmu.ru>. Рассылка авторских экземпляров журнала почтой не осуществляется.

ОФОРМЛЕННЫЕ В СООТВЕТСТВИИ С НАСТОЯЩИМИ ПРАВИЛАМИ РУКОПИСИ СЛЕДУЕТ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8,
Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,
Редакция журнала «Ученые записки СПбГМУ».

телефоны: 499-68-94, 234-27-78
факс: 8 (812) 233-45-88
e-mail publicher1@mail.ru
www.spb-gmu.ru

Главный редактор — академик РАМН, профессор *Н. А. Яицкий*

Зам. главного редактора — профессор *Э. Э. Звартау*

Отв. секретарь — профессор *Л. А. Алексина*; телефон 499-70-81 (634 местный).

REGULATIONS FOR AUTHORS

The «Record of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University» («Record of IPP-SPSMU») is the official journal of the IPP-SPSMU. It publishes reports on the problems of medical science, practical work and teaching.

In accordance with the resolution of the Supreme Attestation Commission (SAC) of the Ministry of Education and Science the journal «Record of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches for scientific degree of a Candidat of Science and of a Doctor of Science.

The journal offers the following sections:

- editorials;
- original papers;
- reviews and lectures;
- discussions;
- brief information;
- history and present day events;
- historical calendar;
- information on the schedule of conferences, symposia, and congresses;
- advertisement.

The general criteria for publication of a manuscript submitted to the «Record of IPP-SPSMU» are novelty and actuality of the presented material, its theoretical and practical value. The accepted form of a manuscript is the original text incorporating introduction, materials and methods, results, discussion, and summary (in Russian and English).

Reviews, lectures, and papers approved by the Scientific Board are admitted for publication after the Editorial Board approval.

The Editorial Board provides an expert assessment (double-blind check) of the manuscripts. On the basis of the written comments and the decision of the Editorial Board a manuscript is either accepted or rejected. It may be sent to the author (authors) for alterations in accordance with the reviewer comments. If publication is denied the author(s) is given a motivation.

The papers dealing with the thesis research are published free of charge.

The documents to be presented to the Editorial Board are:

- 1) the article on the paper sheet in two copies with signatures of all co-authors, their posts and ranks, office telephones for communication, and the department chief signature;
- 2) an electron variant of the article on a CD-disc;
- 3) recommendation from the office for publication of the paper in the journal «Record of IPP SPSMU»;
- 4) an expert conclusion from the office supervisor on the absence of any information not to be published; on confirmation of the fact that the material presented had not been published in other journals nor has been accepted by other publishing organizations; as well as information on the possible conflict of interests;
- 5) a covering letter confirming transfer of the rights on publication of the article in unlimited number of copies signed by all authors.

The electron versions of the articles without the above mentioned documents are not accepted.

The Editorial Board is authorized to publish the accepted manuscripts in the most optimal manner for the Journal.

LEGAL REQUIREMENTS

Submission of a manuscript for publication signifies that the work had not been published anywhere; that it had not been accepted by any other publishing house; that its publication was approved by the authors and by the institution where the work had been done.

The author/co-authors grant the Publishing House — for ten years — the following rights:

- to reprint the work without restriction of the copies;
- to publish, promulgate and duplicate the work;
- to distribute the work by any method, including Internet;
- to openly use and demonstrate the work for information and advertisement;
- to make corrections and to recast the text;

- to use the metadata (the title of the work, the author's name, annotation, bibliographic material etc.) for distribution and promulgation, for correction and systematization, for including the information into various data bases and other information systems;
- to cede the information as a whole or partially - in accordance with the rules currently in force - to a third person (royalties are not provided).

Submission of a manuscript to the Editorial Board is a confirmation of the author(s) agreement with the requirements.

MANUSCRIPT PREPARATION

A manuscript of a Regular Article should be printed in triplicate, double-spaced using 2.5 cm wide margins all around, and restricted to 10 A4 numbered pages. The space allotted should incorporate all sections of the manuscript, including the numbered, alphabetically arranged, and full (with titles in quotation) List of References. In the text, the references are given as figures in the square parentheses. Figures and/or photos are submitted on the separate sheets, with indication of their optimal place on the left margins of the text. Up to six single (9× 12 cm) or two composite (14× 18 cm) halftone photos ready for PC-scanning are accepted, each one with a scale bar, markings (if necessary), and figure legends as well as magnifications and staining modes on a separate sheet. All illustrations should be identified on the back with figure number, running title of the paper, name of the first author, and an arrow indicating the top. Short Communication should not exceed four pages, with three single or one composite photos, ten quotations, and the arrangement as in a Regular Article. Style and length for the Review Articles, Lectures, and History of Medicine Articles are to be stipulated with the Editor before the manuscript submission.

Manuscripts not conforming to the Regulations will be returned to the authors without assessment.

Title page. The title page bears the name(s) of the author(s), the title of the manuscript, the institution(s) where the work was done, all addresses and signatures of the authors. On the bottom of the Title Page, a full name, person's duties, academic degree(s), affiliation, as well as the address, phone, facsimile, and e-mail coordinates are placed as to the author to whom the Journal should communicate.

Summary. Summary should be written (150 words or less) on a separate sheet and followed by up to six key words, in italics, on a separate line.

Disk Submission. The CD-disk file of all sections of the paper, except for photos, should accompany the manuscript prepared on PC-IBM (not Apple Mackintosh) compatible computer. Include an ASCII version on the disc, together with the word-processed version.

ETHICS STANDARDS

Defence of the rights of people and animals. A manuscript to be submitted should include a statement that the investigation of the problems concerning human beings and animals had been approved by a corresponding Commission on Ethics and had been carried out in full accordance with the legislation.

Observation of the patient's rights and confidence. A patient has a right to confidence that cannot be violated without his/her consent. The data on the patient's name, the hospital number, and the case history are not to be disclosed by written description and photos without written consent of the patient or his legal representative. The author of a manuscript should produce a written consent of the patient or his/her legal representative to spreading of the data and mention the fact in the manuscript.

MISCELLANEOUS

1. The number of the authors should not exceed five persons.
2. Title page, summary, any figures, and figure legends are not included in the space allotted to a manuscript, of either Regular Article or Short Communication type.
3. All measurements should be presented in the symbols of the Numerical System except the values with specific notations.
4. All abridgements and abbreviations – except the chemical element symbols and the metric system units – should be deciphered when first mentioned in the text.
5. It is advisable for the contributors to return the revised and re-printed versions of the manuscripts, and also the approved galley proofs within one month and one week after receipt, respectively. Otherwise, publishing of the manuscripts can be delayed.
6. The author and the reviewer royalties for the papers revised and published are not provided for.

7. A manuscripts rejected by the IPP SPSMU may be returned to the authors at the Editorial Board office on receiving a request within 3 months.

8. The author`s copy of the journal may be obtained in the Editorial office. The electron version of the Record os given in Internet the address is <http://www.spb-gmu.ru>. Delivery of the Journal to the authors is not provided.

SUBMISSION ADDRESS:

IPP-SPSMU Record
I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University
6/8 Leo Tolstoy Str., 197022,
St. Petersburg, Russian Federation

Tel.: 7 (812) 499-68-94 or 7 (812) 234-27-78
Fax: 7 (812) 233-45-88
E-Mail publicher1@mail.ru
www.spb-gmu.ru
