

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ

БЮЛЛЕТЕНЬ
ВОСТОЧНО-СИБИРСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА



№ 1 (95)

2014

ИРКУТСК

Главный редактор

Колесников С.И., академик РАМН (Россия, Иркутск – Москва)

Зам. главного редактора

Рукавишников В.С., чл.-корр. РАМН (Россия, Иркутск)

Ответственный секретарь

Карпова Т.Г. (Россия, Иркутск)

Редакционная коллегия

Балахонов С.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Бычков И.В., академик РАН (Россия, Иркутск)

Григорьев Е.Г., чл.-корр. РАМН (Россия, Иркутск)

Долгих В.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Колесникова Л.И., чл.-корр. РАМН (Россия, Иркутск)

Малов И.В., д.м.н. (Россия, Иркутск)

Сорокинов В.А., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Шпрах В.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Щуко А.Г., д.м.н., профессор, (Россия, Иркутск)

Редакционный совет

Артюхов И.П., д.м.н., профессор (Россия, Красноярск); Атшабар Б.Б., д.м.н., профессор (Казахстан, Алматы); Байгенжин А.К., д.м.н. (Казахстан, Астана); Бишарова Г.И., д.м.н., профессор (Россия, Чита); Говорин А.В., д.м.н., профессор (Россия, Чита); Грассман Дж. Анн, доктор наук, профессор (США, Нью-Йорк); Данчинова Г.А., д.б.н. (Россия, Иркутск); Дубровина В.И., д.б.н. (Россия, Иркутск); Захаренков В.В., д.м.н., профессор (Россия, Новокузнецк); Константинов Ю.М., д.б.н., профессор (Россия, Иркутск); Козлов В.К., чл.-корр. РАМН (Россия, Хабаровск); Кожевников В.В., д.м.н., профессор (Россия, Улан-Удэ); Лахман О.Л., д.м.н., профессор (Россия, Ангарск); Луценко М.Т., академик РАМН (Россия, Благовещенск); Мазуцава Т., доктор наук, профессор (Япония, Чита); Макаров Л.М., д.м.н., профессор (Россия, Москва); Малышев В.В., д.м.н., профессор (Россия, Калининград); Манчук В.Т., чл.-корр. РАМН (Россия, Красноярск); Никитенко Л.Л., д.б.н., профессор (Великобритания, Лондон); Нямдаваа П., академик Монгольской академии наук (Монголия, Улан-Батор); Протопопова Н.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск); Савченков М.Ф., академик РАМН (Россия, Иркутск); Салаяев Р.К., чл.-корр. РАН (Россия, Иркутск); Сэргэлэн О., д.м.н. профессор (Монголия, Улан-Батор); Такакура К., доктор наук, профессор (Япония, Токио); Уварова Е.В., д.м.н., профессор (Россия, Москва); Шмелева Е.А., д.б.н., профессор (Россия, Москва); Янагихара Р., доктор наук, профессор (США, Гавайи).

Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведенных фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений, а также за то, что в материалах не содержится данных, не подлежащих открытой публикации.

Мнение автора может не совпадать с мнением редакции.

Адрес редакции: **664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16.**

ВСНЦ ЭЧ СО РАМН.

Тел. (3952) 20-98-05, 20-90-48, факс. 20-98-13.

E-mail: sikol@sbamsr.irk.ru

Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации СМИ – ПИ № ФС77-47129 от 02 ноября 2011 г.

Основан в 1993 году.

Учредитель – Учреждение Российской академии медицинских наук Восточно-Сибирский научный центр экологии человека Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16).

Бюллетень включен в Реферативный журнал и базу данных ВИНТИ. Сведения о журнале публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory».

Бюллетень ВСНЦ СО РАМН входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук».

Подписной индекс 24347.

Ключевое название: *Bulleten' Vostocno-Sibirskogo naucnogo centra*

Сокращенное название: *Bull. Vost.-Sib. naucn. cent.*

RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES
SIBERIAN BRANCH

BULLETIN
OF EASTERN-SIBERIAN SCIENTIFIC CENTER



N 1 (95)

2014

IRKUTSK

Chief Editor

Kolesnikov S.I., Academician of RAMS (Russia, Irkutsk – Moscow)

Deputy Chief Editor

Rukavishnikov V.S., Corresponding Member of RAMS (Russia, Irkutsk)

Executive secretary

Karpova T.G. (Russia, Irkutsk)

Editorial board

Balakhonov S.V., doctor of medical sciences, professor (Russia, Irkutsk)

Bychkov I.V., Academician of RAMS (Russia, Irkutsk)

Grigoriev E.G., Corresponding Member of RAMS (Russia, Irkutsk)

Dolgikh V.V., doctor of medical sciences, professor (Russia, Irkutsk)

Kolesnikova L.I., Corresponding Member of RAMS (Russia, Irkutsk)

Malov I.V., doctor of medical sciences (Russia, Irkutsk)

Sorokovikov V.A., doctor of medical sciences, professor (Russia, Irkutsk)

Shprakh V.V., doctor of medical sciences, professor (Russia, Irkutsk)

Shchuko A.G., doctor of medical sciences, professor (Russia, Irkutsk)

Editorial Council

Artyukhov I.P., doctor of medical sciences, professor (*Russia, Krasnoyarsk*); Atshabar B.B., doctor of medical sciences, professor (*Kazakhstan, Almaty*); Baygenzhin A.K., doctor of medical sciences (*Kazakhstan, Astana*); Bisharova G.I., doctor of medical sciences, professor (*Russia, Chita*); Govorin A.V., doctor of medical sciences, professor (*Russia, Chita*); Grossman J. Ann, MD, professor (*USA, New-York*); Danchinova G.A., doctor of biological sciences (*Russia, Irkutsk*); Dubrovina V.I., doctor of biological sciences (*Russia, Irkutsk*); Zakharenkov V.V., doctor of medical sciences, professor (*Russia, Novokuznetsk*); Inagikhara R., MD, professor (*USA, Hawaii*); Konstantinov Yu.M., doctor of biological sciences, professor (*Russia, Irkutsk*); Kozlov V.K., Corresponding Member of RAMS (*Russia, Khabarovsk*); Kozhevnikov V.V., doctor of medical sciences, professor (*Russia, Ulan-Ude*); Lakhman O.L., doctor of medical sciences, professor (*Russia, Angarsk*); Lutsenko M.T., Academician of RAMS (*Russia, Blagoveshchensk*); Mazutsava T., MD, professor (*Japan, Chiba*); Makarov L.M., doctor of medical sciences, professor (*Russia, Moscow*); Malyshev V.V., doctor of medical sciences, professor (*Russia, Kaliningrad*); Manchouk V.T., Corresponding Member of RAMS (*Russia, Krasnoyarsk*); Nyamdavaa P., Academician of Mongolian Academy of Sciences (*Mongolia, Ulaanbaatar*); Protopopova N.V., doctor of medical sciences, professor (*Russia, Irkutsk*); Savchenkov M.F., Academician of RAMS (*Russia, Irkutsk*); Salyajev R.K., Corresponding Member of RAMS (*Russia, Irkutsk*); Sergelen O., doctor of medical sciences, professor (*Mongolia, Ulaanbaatar*); Takakura K., MD, professor (*Japan, Tokyo*); Uvarova E.V., doctor of medical sciences, professor (*Russia, Moscow*); Shmeliova E.A., doctor of biological sciences, professor (*Russia, Moscow*)

The authors of the published articles account for choice and accuracy of presented facts, quotations, historical data and other information; the authors are also responsible for not presenting data which are not meant for open publication.

The opinion of the authors may not coincide with that of editorial board.

Address of editorial board: 16, Timiryaseva str., Irkutsk, Russia, 664003

Presidium of ESSC HE SB RAMS.

Tel. (3952) 20-98-05, 20-90-48, fax. 20-98-13.

E-mail: sikol@sbamsr.irk.ru

Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences is registered in Federal Service of Supervision in communication sphere, information technologies and mass media. Certificate of Mass Media Registration – ПИ № ФС77-47129 of 2 November 2011.

The Bulletin has been founded in 1993.

Founder – Eastern-Siberian Scientific Center of Human Ecology of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences (16, Timiryaseva str., Irkutsk, Russia, 664003).

Bulletin is included in Abstract Journal and Data base of All-Russian Institute of Scientific and Technical Information. Information about the Bulletin is published in international question-answering system of periodicals and continued publications "Ulrich's Periodicals Directory".

Bulletin ESSC SB RAMS is included in «List of Russian reviewed scientific periodicals where main scientific results of dissertations for a degree of Candidate and Doctor of Science should be published»

Subscription index 24347.

Key title: Bulletin' Vostocno-Sibirskogo nauchnogo centra

Abbreviated key title: Bull. Vost.-Sib. nauchn. cent.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Клиническая медицина

- Бодиенкова Г.М., Боклаженко Е.В., Курчевенко С.И., Алексеев Р.Ю. Состояние и динамика нарушений иммунореактивности у работников химических производств 9
- Гомелля М.В. Исследование ристоцетин-индуцированной агрегации тромбоцитов, параметров фактора Виллебранда и коагуляционного фактора VIII при эссенциальной артериальной гипертензии у детей 14
- Дружинина Т.В., Каменчук Я.А., Трофимов К.В., Ростовцев А.В., Жулябин А.В., Исупов А.А., Веревин А.В. Качественная и количественная оценка остеорегенерации при применении гидроксиапатита в хирургической практике 18
- Карпина Н.С., Никуличева В.И., Ефимов Г.Е., Кайданек Т.В., Шайхиева Г.М. Эпидемиологические проявления превалентности гломерулярно-тубулоинтерстициальных болезней почек и мочеточника на территориях с разными уровнями антропогенной нагрузки 23
- Князева А.С., Страмбовская Н.Н. Частота полиморфизма генов провоспалительных цитокинов у больных хронической ишемией головного мозга в Забайкальском крае 30
- Лаврик С.Ю., Домитрак С.В., Шпрах В.В. Минимальная мозговая дисфункция: распространенность, факторы риска, клинические, нейрофизиологические и нейропсихофизиологические аспекты 35
- Лежнев Д.А., Саракуева А.Р. Конусно-лучевая компьютерная томография в диагностике острого среднего отита 40
- Никуличева В.И., Сафуанова Г.Ш., Карпина Н.С., Лехмус Т.Ю., Вагапова Д.Р., Алонова С.В. Иммуновоспалительные маркеры хронического пиелонефрита 45
- Пальшина Ю.В., Бишарова Г.И., Зюбина Н.И., Гергесова Е.Е., Бартухина О.Е. Вторичный иммунодефицит у детей в Забайкалье 50
- Чистякова М.В., Говорин А.В., Радаева Е.В. Легочная гипертензия у больных с вирусным циррозом печени 56
- Чистякова М.В., Говорин А.В., Радаева Е.В. Некоторые особенности гемодинамики печени и сердца у больных с вирусным циррозом 60

Clinical medicine

- Bodienkova G.M., Boklazhenko E.V., Kurchevenko S.I., Alekseev R.Yu. Disorder state and dynamics of immune responsiveness in employees of chemical productions
- Gomellya M.V. Investigation of ristocetin-induced platelet aggregation, parameters of von Willebrand factor and the coagulation factor VIII at essential arterial hypertension in children
- Druzhinina T.V., Kamenchuk Ya.A., Trofimov K.V., Rostovtsev A.V., Zhulyabin A.V., Isupov A.A., Verevin A.V. Qualitative and quantitative assessment of osteoregeneration at the application of hydroxyapatite in surgical practice
- Karpina N.S., Nikulicheva V.I., Efimov G.E., Kaydanek T.V., Shaykhieva G.M. Epidemiological manifestations of prevalence of glomerular-tubulointerstitial diseases of kidneys and ureter in areas with different levels of anthropogenic load
- Knyazeva A.S., Strambovskaia N.N. Frequency of genes polymorphism of pro-inflammatory cytokines in patients with chronic ischemia of cerebral ischemia in Transbaikalian region
- Lavrik S.Y., Domitrak S.V., Shprakh V.V. Minimal cerebral dysfunction: prevalence, risk factors, clinical, neurophysiological and neuropsychophysiological aspects
- Lezhnev D.A., Sarakueva A.R. Conical radiation computer tomography in the diagnosis of acute otitis media
- Nikulicheva V.I., Safuanova G.S., Karpina N.S., Lekhmus T.Yu., Vagapova D.R., Alonova S.V. Immune-inflammatory markers of chronic pyelonephritis
- Palshina Yu.V., Bisharova G.I., Zyubina N.I., Gergesova E.E., Bartukhina O.E. Secondary immune deficiency in children in Transbaikalia
- Chistyakova M.V., Govorin A.V., Radaeva E.V. Pulmonary hypertension in patients with viral cirrhosis
- Chistyakova M.V., Govorin A.V., Radaeva E.V. Features of hemodynamics of liver and heart in patients with viral cirrhosis

**Экспериментальные исследования
в биологии и медицине**

- Аюшеева А.В., Гольдберг О.А., Ильичева Е.А., Лепехова С.А., Курганский И.С., Ахмедов А.Е. Результаты исследования топографической анатомии щитовидной и околощитовидной желез крысы 64
- Корытов Л.И., Сусликова М.И. Коррекция стресс-индуцированных изменений моторной функции двенадцатиперстной и тощей кишки при иммобилизационном стрессе антиоксидантным препаратом (экспериментальное исследование) 71
- Мирович В.М., Самбаров А.Л., Мурашкина И.А., Шапкин Ю.Г. Изучение состава фенольных соединений сбора «Эуфразин» методом ВЭЖХ 76
- Федоров А.В., Николаев С.М., Самбуева З.Г., Разуваева Я.Г., Торопова А.А., Ферубко Е.В. Фармакотерапевтическая эффективность экстракта *lomatonium carinthiacum* при экспериментальном гепатите 79
- Хунхеева Ж.Ю., Миронова Л.В., Афанасьев М.В., Пономарева А.С., Урбанович Л.Я., Хоменко Т.В., Ким А.С., Борзов В.П., Алленов А.В., Балахонов С.В. MLVA-типирование в анализе структуры популяции штаммов *Vibrio cholerae*, циркулирующих на территории Приморского края в период эпидемиологического благополучия 84

Организация здравоохранения

- Корьяк В.А., Ботвинкин А.Д., Сороковиков В.А., Черникова О.М. Распространенность и структурная характеристика коксартроза в Усть-Ордынском Бурятском округе 90
- Шайхиева Г.М., Ефимов Г.Е., Кайданек Т.В., Шагиева З.А. Эпидемиологическая характеристика вспышек острых кишечных инфекций на территории республики Башкортостан в 2007–2011 гг. 94

Научные обзоры

- Горбунов Н.А., Дергилёв А.П., Сидорова Л.Д. Лучевая диагностика обострений хронической обструктивной болезни легких 102
- Искра А.И., Лепехова С.А. Перспектива использования биотехнологий для коррекции печеночной недостаточности (обзор литературы) 112
- Леонов В.В., Курлович Н.А., Леонова Л.В., Фатеева Н.М. О возможности влияния микроорганизмов на гомеостаз железа в организме хозяина (обзор литературы) 120

**Experimental researches in biology
and medicine**

- Ayusheeva A.V., Goldberg O.A., Iljicheva E.A., Lepekhova S.A., Kurganskiy I.S., Akhmedov A.E. The results of the study of topographic anatomy of thyroid and parathyroid glands of rat
- Korytov L.I., Suslikova M.I. Correction of stress-induced changes of motor function of duodenum and jejunum during immobilization stress by antioxidant drugs (experimental study)
- Mirovich V.M., Sambarov A.L., Murashkina I.A., Shapkin Y.G. Study of composition of phenolic compounds of herbal repertory "Euphrasin" by HPLC method
- Fedorov A.V., Nikolaev S.M., Sambuyeva Z.G., Razuvayeva Ya.G., Toropova A.A., Ferubko E.V. Pharmacotherapy of experimental hepatitis by *lomatonium carinthiacum* extract
- Khunkheeva Zh.Yu., Mironova L.V., Afanasjev M.V., Ponomareva A.S., Urbanovich L.Ya., Khomenko T.V., Allenov A.V., Balakhonov S.V. MLVA-typing in the analysis of the population structure of *Vibrio cholerae*, circulating in Primorsky Krai territory, during epidemiological welfare

Organization of public health service

- Koryak V.A., Botvinkin A.D., Sorokovikov V.A., Chernikova O.M. Prevalence and structural characteristic of coxarthrosis in the Ust-Ordynsk Buryat district
- Shaikhiyeva G.M., Yefimov G.E., Kaidanek T.V., Shagiyeva Z.A. Epidemiological characteristics of outbreaks of acute intestinal infections in Bashkortostan in 2007–2011

Scientific reviews

- Gorbunov N.A., Dergilev A.P., Sidorova L.D. Radiological diagnosis of COPD exacerbations
- Iskra A.I., Lepekhova S.A. Prospect of using biotechnologies for correction of liver failure (review of literature)
- Leonov V.V., Kurlovich N.A., Leonova L.V., Fateeva N.M. About the opportunities to influence microorganisms on the iron homeostasis in the host organism (literature review)

Титов В.Н., Амелюшкина В.А., Рожкова Т.А., Котловский М.Ю., Якименко А.В., Курдояк Е.В., Котловский Ю.В., Аксютин Н.В. Роль аполипопротеина Е в переносе, поглощении клетками жирных кислот и развитии гиперлипопротеинемии	125	Titov V.N., Amelyushkina V.A., Rozhkova T.A., Kotlovskiy M.Y., Yakimenko A.V., Kurdoyak E.V., Kotlovskiy Y.V., Aksyutina N.V. Participation of apolipoprotein E in transfer and absorption of fatty acids by the cells and causing of hyperlipoproteinemia
Правила оформления статей в «Бюллетень ВСНЦ СО РАМН»	131	Rules of publication of articles in «Bulletin ESSC SB RAMS»

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 613.632:612.017.1:616.8

Г.М. Бодиевкова, Е.В. Боклаженко, С.И. Курчевенко, Р.Ю. Алексеев

СОСТОЯНИЕ И ДИНАМИКА НАРУШЕНИЙ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ
У РАБОТНИКОВ ХИМИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ

ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН (Ангарск)

Проанализировано состояние иммунореактивности работников химических производств в динамике (через 4 года). Целью работы явилась оценка изменений в содержании сывороточных концентраций IgA, M, G у работающих при продолжающемся воздействии нейротоксикантов различной химической природы. Под наблюдением находились 452 мужчины. В том числе: 166 работающих в производстве винилхлорида и поливинилхлорида (ВХ и ПВХ) в контакте с хлорированными углеводородами, из них 57 «практически» здоровых стажированных работников со стажем работы $12,2 \pm 0,7$ года, 31 – с начальными проявлениями нейроинтоксикации. 134 работающих в производстве каустика, в условиях воздействия ртути, из них: 19 стажированных работников со средним стажем работы во вредных условиях – $19,18 \pm 1,08$ года, 16 пациентов с впервые установленным диагнозом ХРИ; 32 человека в отдаленном периоде ХРИ. А также обследованы 82 работающих в производстве эпихлоргидрина (ЭПХГ) и 70 – в производстве метанола. Контрольную группу составили 47 мужчин, не имеющих в профессиональном маршруте контакта с веществами нейротоксического действия. Сравнительная оценка изменений иммунореактивности у работающих при воздействии нейротоксикантов различной химической природы позволила установить различия в содержании иммуноглобулинов в зависимости от воздействующего фактора и стадии развития патологического процесса. Наиболее выраженные изменения в дисбалансе иммуноглобулинов установлены при воздействии на работающих паров металлической ртути. Проспективное обследование работников через 4 года в контакте с нейротоксикантами отчетливо демонстрирует, что продолжающееся воздействие производственных факторов приводит к изменению показателей, нарастанию дисбаланса иммуноглобулинов различной направленности и степени выраженности, зависящих от специфики и характера воздействующего нейротоксиканта, что свидетельствует о различиях в механизмах, лежащих в основе формирования нейроинтоксикаций различной этиологии.

Ключевые слова: иммунореактивность, нейротоксиканты, работники химических производств

DISORDER STATE AND DYNAMICS OF IMMUNE RESPONSIVENESS
IN EMPLOYEES OF CHEMICAL PRODUCTIONS

G.M. Bodienkova, E.V. Boklazhenko, S.I. Kurchevenco, R.Yu. Alekseev

Eastern Siberian Scientific Center of Human Ecology SB RAMS, Angarsk

The state of the immune responsiveness of the employees working at the chemical productions has been analysed in dynamics (after 4 years). This work aimed to assess the changes in the serum content of the IgA, M, G concentrations in the employees in the continuous exposure to the neurotoxicants of different chemical nature. 452 workers males were observed, including 166 employees working at the production of vinyl chloride and polyvinyl chloride (VC and PVC) exposed to the chlorinated hydrocarbons, in this group there were 57 "practically" healthy workers with a working period $12,2 \pm 0,7$ years, 31 persons with the early neurointoxication manifestations. 134 employees working at the caustic production under conditions of the exposure to mercury, including 19 workers with a mean working period under harmful conditions – $19,18 \pm 1,08$ years as well as 16 patients with the first revealed diagnosis of chronic mercury intoxication (CMI); 32 persons with a long lasting period of CMI have been examined. 82 employees working at the production of epichlorohydrin (EpCH) and 70 workers from the production of methanol have been also examined. The control group consisted of 47 males who did not expose to the substances with the neurotoxic effects based on the occupation. The comparative change assessment of the immune responsiveness in the employees exposed to the neurotoxicants of different chemical nature has allowed to reveal the differences in the content of the immunoglobulins in dependence on the exposure factor and the development stage of the pathological process. The more expressed changes in the immunoglobulin disbalance were found to occur in the exposure to the metallic mercury vapours of the workers. The prospective examination of the employees exposed to the neurotoxicants after 4 years has clearly demonstrated that the continuous exposure to the production factors may lead to the index change, the increase in the disbalance of the immunoglobulins of different trends and the expression degree dependent on the specific character and the character of the neurotoxicant exposed, which may testify the different mechanisms which are known to be the basis for forming the neurointoxications of different etiology.

Key words: immunoresponsiveness, neurotoxicants, employees of chemical productions

Результаты предыдущих исследований показали изменения иммунологических показателей у работников химических производств, подвергающихся

воздействию нейротоксикантов различной этиологии. При этом в ряде случаев, изменения в нервной системе сопровождались нарушением иммунорегуля-

ции. Известно, что нарушения той или иной системы или органа вследствие регуляторных расстройств являются патологией регуляции. Благодаря взаимосвязям нервной и иммунной систем, их патология имеет свои особенности, которые заключаются в том, что патологические изменения могут появляться не только вследствие прямого действия патогенного агента на ту или иную систему, но и опосредованно через изменения другой интегративной системы [2].

В связи с вышеизложенным на следующем этапе исследований **целью** работы явилась оценка изменений в содержании сывороточных IgA, M, G у работающих при продолжающемся воздействии нейротоксикантов различной химической природы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 452 мужчины. В том числе: 166 работающих в производстве винилхлорида и поливинилхлорида (ВХ и ПВХ) на ООО «Саянскхимпласт» в контакте с хлорированными углеводородами, из них 57 «практически» здоровых стажированных работников, со стажем работы $12,2 \pm 0,7$ года, 31 – с начальными проявлениями нейроинтоксикации, характеризующейся астеническим (эмоционально-лабильным) расстройством с вегетативной дисфункцией. 134 работающих в производстве каустика на ООО «Саянскхимпласт», в условиях воздействия ртути, из них: 19 стажированных работников со средним стажем работы во вредных условиях – $19,18 \pm 1,08$ года, основным клиническим синдромом которых было астеническое (эмоционально-лабильное расстройство), 16 пациентов с впервые установленным диагнозом ХРИ, характеризующейся дополнительными синдромами: органическое эмоционально лабильное расстройство, органическое расстройство личности, вегетативная дисфункция, токсическая энцефалопатия (легко выраженная и умеренно выраженная), когнитивные нарушения, полиневропатия конечностей, гиперкинетический синдром; 32 человека в отдаленном периоде ХРИ, с

токсической энцефалопатией умеренной степени выраженности основными проявлениями, которой являлись органическое эмоционально лабильное расстройство, органическое расстройство личности с когнитивными и эмоционально-волевыми нарушениями. А также обследованы 82 работающих в производстве эпихлоргидрина (ЭПХГ) ООО «Усольехимпром» и 70 – в производстве метанола на ОАО «АНХК». Контрольную группу «условно здоровых» мужчин в количестве 47 человек составили лица сопоставимых по возрасту и общему трудовому стажу, не имеющие в профессиональном маршруте контакта с веществами нейротоксического действия.

Оценку гуморального иммунитета проводили с помощью определения сывороточных концентраций иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производства Вектор Бест (г. Новосибирск). Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 в среде Windows (№ AXXR004E642326FA, правообладатель лицензии – Ангартский филиал ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН). Для показателей рассчитывалась средняя арифметическая (M), ошибка средней арифметической (m), стандартные отклонения (σ), медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й и 75-й проценти-ли). Достоверность различий средних оценивалась с использованием параметрических и непараметрических критериев: Стьюдента (при нормальном распределении) и Манна – Уитни с учетом поправки Бонферони (при отличающемся от нормального распределения) [1, 3].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительная оценка сывороточной концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови у работающих в контакте с нейротоксикантами различной химической природы позволила выявить различия в содержании отдельных иммуноглобулинов (табл. 1).

Таблица 1
Сравнительная оценка изменений иммуноглобулинов у работающих в контакте с различными химическими веществами $M \pm m$, $Me (Q_{25}-Q_{75})$

Показатели, мг/мл	Работающие в производствах:				Контроль (5)
	метанола (1)	каустика (2)	ВХ и ПВХ (3)	ЭПХГ (4)	
	$n = 70$	$n = 134$	$n = 166$	$n = 82$	$n = 47$
IgA	$1,67 \pm 0,10$ $1,5 (1,18-1,93)$	$2,43 \pm 0,74$ $1,4 (1,00-1,98)$	$1,97 \pm 0,07$ $1,73 (1,3-2,4)$ $p = 0,007^{*1-3}$ $p = 0,0002^{*2-3}$	$2,12 \pm 0,16$ $1,8 (1,00-2,8)$ $p = 0,04^{*2-4}$	$2,43 \pm 0,18$ $1,9 (1,37-4,2)$ $p = 0,002^{*1-5}$ $p = 0,0002^{*2-5}$
IgM	$1,37 \pm 0,07$ $1,33 (0,87-1,7)$	$1,86 \pm 0,74$ $1,10 (0,7-1,5)$ $p = 0,008^{*1-2}$	$1,02 \pm 0,05$ $0,84 (0,6-1,27)$ $p = 0,000003^{*1-3}$ $p = 0,02^{*2-3}$	$1,04 \pm 0,08$ $0,85 (0,6-1,2)$ $p = 0,00008^{*1-4}$	$1,91 \pm 0,15$ $1,4 (0,3-3,2)$ $p = 0,05$ $p = 0,0001^{*2-5}$ $p = 0,0001^{*3-5}$ $p = 0,0001^{*4-5}$
IgG	$22,35 \pm 1,10$ $20,48 (15,11-29,16)$	$15,35 \pm 3,4$ $9,00 (6,4-11,7)$ $p = 0,000000^{*1-2}$	$26,39 \pm 4,95$ $10,91 (7,27-17,88)$ $p = 0,0001^{*1-3}$ $p = 0,0009^{*2-3}$	$11,58 \pm 0,82$ $9,85 (5,4-17,2)$ $p = 0,0001^{*1-4}$	$14,8 \pm 1,37$ $12,97 (9,6-21,22)$ $p = 0,00002^{*1-5}$ $p = 0,0001^{*2-5}$ $p = 0,008^{*4-5}$

Примечание: различия между группами сравнения статистически значимы при $p \leq 0,05-0,001$.

Таблица 2

Динамика изменений средних значений показателей гуморального иммунитета у работающих в производствах ВХ и ПВХ, $M \pm m$, $Me (Q_{25}-Q_{75})$

Показатель, мг/мл	«Практически здоровые» стажированные работники ($n = 57$)		Пациенты с начальными проявлениями интоксикации винилхлоридом ($n = 31$)		Контроль, $M \pm m$ (нижняя и верхняя границы)
	1-е обследование	2-е обследование	1-е обследование	2-е обследование	
IgA	$1,25 \pm 0,08^{\Delta}$ 1,05 (0,75–1,70)	$1,73 \pm 0,1^*$ 1,6 (1,2–2,2)	$1,39 \pm 0,12^{\Delta}$ 1,2 (0,95–1,56)	$2,08 \pm 0,14^*$ 1,81 (1,6–2,4)	$2,07 \pm 0,12$ (0,87–3,27)
IgM	$0,7 \pm 0,07^{\Delta}$ 0,6 (0,32–0,80)	$0,9 \pm 0,07^{* \Delta}$ 0,7 (0,5–1,1)	$0,57 \pm 0,06^{\Delta}$ 0,4 (0,3–0,8)	$0,86 \pm 0,07^{* \Delta}$ 0,7 (0,56–1,2)	$2,03 \pm 0,12$ (0,91–3,23)
IgG	$10,9 \pm 1,1$ 9,8 (6,2–11,9)	$15,2 \pm 3,0$ 10,2 (6,8–17,6)	$10,9 \pm 1,2$ 10,1 (6,6–14,1)	$30,1 \pm 11,2$ 14,0 (7,5–20,9)	$10,63 \pm 0,31$ (7,34–13,74)

Примечание: Δ – различия достоверны относительно группы контроля; * – различия между первым и вторым обследованием статистически значимы при $p \leq 0,05-0,001$.

А именно, у большинства работающих в производстве каустика наблюдается снижение IgA. Что касается IgM, то достоверное снижение его наблюдалось у работников всех обследуемых производств. Причем наиболее выражено снижение указанного показателя наблюдалось у работающих в контакте с хлорированными углеводородами (ВХ, ПВХ и ЭПХГ).

Анализ показателей гуморального иммунитета в динамике через 4 года у одних и тех же работающих в контакте с нейротоксикантами отчетливо демонстрирует, что продолжающееся воздействие производственных факторов приводит к изменению показателей различной направленности и степени выраженности, зависящих от специфики и характера воздействующего нейротоксиканта.

Анализ средних уровней сывороточных иммуноглобулинов (табл. 2) у работников производств ВХ и ПВХ позволил выявить изменения показателей у практически здоровых работников и лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации относительно группы контроля.

А именно, установлено снижение концентраций IgM и IgA. Следует отметить, что у лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации выявлено более выраженное снижение уровня IgM. При продолжении воздействия хлорированных углеводородов при повторном обследовании у лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации наблюдается достоверное возрастание IgA, IgM, хотя указанные значения не достигали контрольных значений и оставались на низком уровне. Как у здоровых работающих, так и лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации выявлена ярко выраженная тенденция к возрастанию IgG. При этом средний уровень IgG в группе лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации при повторном обследовании превышал в 3 раза аналогичные значения группы контроля.

Следует отметить, что в группу лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации включены лица с субклинической стадией СВД на основании данных вегетативного тестирования и клинической стадией СВД с полисистемным характером расстройств с преобладанием астенического симптомокомплекса (астеническое расстройство), компенсированными формами заболеваний ЦНС. В этой связи представляло интерес сопоставить различия в изменении

показателей в этих группах (табл. 3). В результате исследования установлено, что между сравниваемыми группами достоверных различий не выявлено. Однако, обращает на себя внимание тенденция к снижению средних значений IgG у пациентов с клинической стадией СВД.

Отличительные особенности в динамике изменений показателей иммуноглобулинов выявлены и у работающих в контакте с парами металлической ртути. Обследование тех же работающих в динамике показало достоверное снижение сывороточной концентрации IgA у здоровых работающих в 46,15 % случаев. У лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации IgA имел ярко выраженную тенденцию к снижению. Напротив, сывороточная концентрация IgM превышала референтные значения в 42,2 % случаев.

Таблица 3

Сравнительная оценка уровней иммуноглобулинов в зависимости от стадии СВД у работающих в производствах ВХ и ПВХ, $M \pm m$, $Me (Q_{25}-Q_{75})$

Наименование показателей, мг/мл	Доклиническая стадия СВД ($n = 17$)	Клиническая стадия СВД ($n = 50$)
IgA	$1,96 \pm 0,18$ 1,97 (1,38–2,2)	$2,04 \pm 0,12$ 1,82 (1,4–2,6)
IgM	$1,04 \pm 0,1$ 0,94 (0,72–1,1)	$0,9 \pm 0,08$ 0,7 (0,5–1,23)
IgG	$47,0 \pm 24,4$ 12,8 (9,2–17,9)	$24,3 \pm 7,3$ 10,9 (8,2–20,0)

Примечание: * – различия достоверны по критерию Манна – Уитни между 1-й и 2-й группами при $p \leq 0,05-0,001$.

Анализируя средние значения показателей иммуноглобулинов у стажированных работающих в контакте с ртутью и пациентов с впервые установленным диагнозом ХРИ зарегистрирована однонаправленная тенденция к снижению IgA и возрастанию IgM при повторном обследовании. Что касается больных в отдаленном периоде ХРИ, то при повторном обследовании зафиксировано достоверное усиление продукции IgA и IgM, в то время как во всех обследованных группах концентрация IgG в динамике не изменялась (табл. 4).

Сравнительный анализ изменений изучаемых иммуноглобулинов в зависимости от стадии СВД показал отсутствие достоверных различий в изменении показателей между обследованными с докли-

Таблица 4

Динамика изменений иммуноглобулинов при воздействии паров металлической ртути $M \pm m$, $Me (Q_{25}-Q_{75})$

Показатель (мг/мл)	Стажированные работающие в контакте с ртутью ($n = 19$)		Пациенты с впервые установленным диагнозом ХРИ ($n = 16$)		Больные в отдаленном периоде ХРИ ($n = 32$)	
	1-е обследование	2-е обследование	1-е обследование	2-е обследование	1-е обследование	2-е обследование
IgA	$1,67 \pm 0,34$ 1,33 (0,38–7,09)	$1,33 \pm 0,17$ 1,28 (0,31–3,18)	$1,95 \pm 0,33$ 1,91 (0,37–4,76)	$1,34 \pm 0,21$ 1,01 (0,30–2,90)	$1,29 \pm 0,14$ 1,11 (0,30–4,20)	$1,61 \pm 0,14^*$ 1,63 (0,04–3,76) $p = 0,04$
IgM	$0,71 \pm 0,08$ 0,74 (0,09–1,44)	$2,05 \pm 1,08$ 0,93 (0,33–21,50)	$0,85 \pm 0,17$ 0,56 (0,14–2,20)	$1,16 \pm 0,19$ 0,87 (0,14–2,5)	$0,67 \pm 0,08$ 0,44 (0,23–2,10)	$1,27 \pm 0,13^*$ 1,05 (0,28–3,06) $p = 0,0001$
IgG	$11,71 \pm 2,38$ 9,02 (1,52–47,40)	$13,58 \pm 1,89$ 1 1,86 (1,11–31,47)	$9,27 \pm 1,50$ 7,79 (3,77–24,00)	$12,04 \pm 1,58$ 10,55 (4,88–28,18)	$11,01 \pm 1,36$ 9,83 (1,10–38,10)	$10,43 \pm 1,31$ 7,85 (1,32–38,10)

Примечание: * – различия достоверны по Манна – Уитни между 1-м и 2-м обследованиями при $p \leq 0,05-0,001$.

Таблица 5

Сравнительная оценка уровней иммуноглобулинов в зависимости от стадии СВД у работающих в производстве каустика, $M \pm m$, $Me (Q_{25}-Q_{75})$

Наименование показателя, мг/мл	Стажированные работающие ($n = 55$)	Доклиническая (субклиническая) стадия ($n = 29$)	Клиническая стадия ($n = 43$)
IgA	$1,61 \pm 0,16$ 1,3 (1,0–1,8)	$1,74 \pm 0,17^{*1-2}$ 1,6 (1,2–2,1)	$1,78 \pm 0,19^{*1-3}$ 1,4 (0,9–2,0)
IgM	$1,06 \pm 0,06$ 1,00 (0,7–1,4)	$1,27 \pm 0,11^{*1-2}$ 1,3 (0,7–1,7)	$3,35 \pm 2,32^{*1-3}$ 1,0 (0,5–1,6)
IgG	$16,14 \pm 6,45$ 8,8 (7,1–11,6)	$16,01 \pm 6,13$ 9,5 (7,0–12,2)	$14,65 \pm 5,34^{*1-3}$ 9,1 (5,7–10,6)

Примечание: * – различия по критерию Манна – Уитни достоверны при $p \leq 0,05-0,001$.

нической и клинической стадиями СВД. При этом, по сравнению со здоровыми работающими в контакте с парами металлической ртути более 5 лет, выявлено достоверное возрастание продукции изучаемых иммуноглобулинов в группах с доклинической и клинической стадиями СВД (табл. 5).

Отличительные особенности установлены и при повторном обследовании работающих в производстве эпихлоргидрина (табл. 6). А именно, следует отметить выраженное достоверное возрастание уровней IgA и IgM относительно аналогичных показателей при первом обследовании.

Таблица 6

Динамика изменений иммуноглобулинов у работающих в производстве эпихлоргидрина

Показатель, мг/мл	1-е обследование ($n = 81$)	2-е обследование ($n = 81$)
IgA	$0,99 \pm 0,07$ 0,79 (0,14–2,91)	$2,07 \pm 0,15^*$ 1,8 (0,02–7,00)
IgM	$0,53 \pm 0,04$ 0,44 (0,02–1,44)	$1,05 \pm 0,08^*$ 0,80 (0,08–5,1)
IgG	$12,62 \pm 0,87$ 11,18 (2,92–34,32)	$11,65 \pm 0,83$ 9,90 (2,00–34,00)

Примечание: различия по Манна – Уитни достоверны при $p \leq 0,05-0,001$.

Таким образом, сравнительная оценка изменений иммунореактивности у работающих при воздействии нейротоксикантов различной химической природы позволила установить различия в содержании иммуноглобулинов в зависимости от воздействующего

фактора и стадии развития патологического процесса, что свидетельствует о различиях в механизмах, лежащих в основе формирования нейроинтоксикаций различной этиологии. Наиболее выражены изменения в дисбалансе иммуноглобулинов при воздействии на работающих паров металлической ртути. При этом проспективное обследование работников через 4 года позволило установить, что продолжающееся воздействие нейротоксикантов, характерных для производств каустика, ВХ и ПВХ, ЭПХГ, метанола способствует усугублению дисбаланса иммуноглобулинов различной интенсивности и направленности.

Сравнительная оценка формирования компенсаторно-приспособительных иммунных реакций организма при продолжающемся (в динамике через 4 года) воздействии нейротоксикантов на работающих свидетельствует о нарастании дисбаланса иммуноглобулинов. Более выраженные изменения установлены у работающих в контакте с парами металлической ртути.

Учитывая, что развитие и клиническое манифестирование профессиональной патологии проявляется позднее, чем регистрируются изменения в иммунной системе, создание постоянного мониторинга за состоянием здоровья работающих имеет важное практическое значение. Знание закономерностей динамики изменений в иммунной системе повышает эффективность оценки и прогноза состояния здоровья работающих, степени адаптируемости их к факторам среды.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гржибовский А.М. Типы данных, проверка распределения и описательная статистика // Экология человека. – 2008. – № 1. – С. 52–58.
2. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В., Сепиашвили Р.И. Нейроиммунопатология. Руководство. – М., 2003. – 438 с.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

REFERENCES

1. Grzhibovskij A.M. Types of data, control of assessment and descriptive statistics // Jekologija cheloveka. – 2008. – № 1. – S. 52–58.
2. Kryzhanovskij G.N., Magaeva S.V., Makarov S.V., Sepiashvili R.I. Neuroimmunopathology. Manual. – M., 2003. – 438 s.
3. Rebrova O.Ju. Statistcal analysis of medical data. Use of package of application program STATISTICA. – M.: MediaSfera, 2002. – 312 s.

Сведения об авторах

Бодиенкова Галина Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией иммунологии ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН (665827, г. Ангарск, 12-а мкр-н, д. 3; тел.: 8 (3955) 55-75-66, 8 (3955) 55-40-92; e-mail: immun11@yandex.ru; imt@irmail.ru)

Боклаженко Елена Валерьевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории иммунологии ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН

Курчевенко Светлана Ивановна – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории иммунологии ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН

Алексеев Роман Юрьевич – очный аспирант лаборатории иммунологии ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН

Information about the authors

Bodienkova Galina Mikhaylovna – doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of immunology of Eastern Siberian Scientific Center of Human Ecology SB RAMS (microdistrict 12a, 3, Angarsk, Russia, 665827; tel.: +7 (3955) 55-75-66, +7 (3955) 55-40-92; e-mail: immun11@yandex.ru; imt@irmail.ru)

Boklazhenko Elena Valerievna – candidate of medical sciences, scientific officer of the laboratory of immunology of Eastern Siberian Scientific Center of Human Ecology SB RAMS

Kurchevenko Svetlana Ivanovna – candidate of medical sciences, junior scientific officer of the laboratory of immunology of Eastern Siberian Scientific Center of Human Ecology SB RAMS

Alekseev Roman Yurievich – internal post-graduate student of the laboratory of immunology of Eastern Siberian Scientific Center of Human Ecology SB RAMS

М.В. Гомелля

ИССЛЕДОВАНИЕ РИСТОЦЕТИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ, ПАРАМЕТРОВ ФАКТОРА ВИЛЛЕБРАНДА И КОАГУЛЯЦИОННОГО ФАКТОРА VIII ПРИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ

ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)
ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск)

Исследованы ристоцетин-агрегация тромбоцитов, фактор Виллебранда, фактор свертывания VIII у 170 детей с эссенциальной артериальной гипертензией и 40 здоровых детей. Для детей с эссенциальной артериальной гипертензией, имеющих повышенный риск развития тромбозов, характерныотягощенный наследственный тромботический анамнез, увеличение ристоцетин-индуцированной агрегации тромбоцитов, активности и содержания фактора Виллебранда, очень близкая к значимой тенденция к увеличению активности фактора свертывания VIII.

Ключевые слова: агрегация тромбоцитов, фактор Виллебранда, коагуляционный фактор VIII, артериальная гипертензия у детей

INVESTIGATION OF RISTOCETIN-INDUCED PLATELET AGGREGATION, PARAMETERS OF VON WILLEBRAND FACTOR AND THE COAGULATION FACTOR VIII AT ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDREN

M.V. Gomellya

Scientific Center of the Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk
Irkutsk State Medical University, Irkutsk

Ristocetin-induced platelet aggregation, von Willebrand factor and coagulation factor VIII of 170 children with essential arterial hypertension and 40 healthy children were investigated. Burdened hereditary thrombotic history, increase of ristocetin-induced platelet aggregation, activity and content of von Willebrand factor, very close to significant tendency to the increase of activity of coagulation factor VIII are typical for children with essential arterial hypertension with the increased risk of thrombosis.

Key words: platelet aggregation, von Willebrand factor, coagulation factor VIII, arterial hypertension in children

Несмотря на существенные успехи в лечении эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ), риск развития тяжелых тромботических осложнений при этом заболевании остается высоким [3, 4]. Значительная часть случаев смерти от тромботических осложнений при ЭАГ приходится на трудоспособный возраст (25–65 лет) [4, 8]. В настоящее время изучению системы гемостаза при ЭАГ у взрослых посвящено значительное количество исследований, что во многом способствовало снижению частоты осложнений данной патологии в общей популяции. В педиатрии научно-исследовательские работы в этом направлении, к сожалению, достаточно малочисленны [6, 7, 9, 10]. Между тем, частота встречаемости ЭАГ среди детей и подростков составляет 4,8–18,0 % [2, 4]. При этом роль коагуляционного фактора VIII в развитии предтромботических состояний (ПТС) при ЭАГ у детей изучена недостаточно. Для уточнения роли данного фактора свертывания крови в развитии повышенного тромбогенного риска при ЭАГ у детей нами было также проведено исследование сопряженных изменений параметров активности и содержания фактора Виллебранда (FW) и агрегации тромбоцитов с ристоцетином.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе клиники ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН проведено обследование 210 детей в возрасте

9–17 лет. Сформированы основные клинические группы исследования: I группа (контрольная) – 40 практически здоровых детей; II группа – 65 детей с ЭАГ без предтромботических состояний (ПТС); III группа – 105 детей с ЭАГ, имеющие ПТС. Группы исследования не имели значимых различий по возрасту и полу.

Диагноз ЭАГ установлен в соответствии с современной классификацией, разработанной экспертной группой Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2003) и Ассоциацией детских кардиологов России (2003). Отбор детей с ЭАГ в группы исследования с наличием ПТС осуществлялся при наличии одного или сочетании нескольких маркерных нарушений в системе гемостаза на основании двух- или трехкратного исследования гемостаза. Исследования гемостаза выполняли на базе лаборатории гемостаза Иркутского областного клинического консультативно-диагностического центра.

Сбор анамнеза жизни проводился при беседе с ребенком и его родителями, при анализе амбулаторной карты (ф. 112/у), выписки из родильного дома, а также специально подготовленной анкеты, включающей сведения об индивидуальном и семейном «тромботическом» анамнезе (у родственников I, II, III степени родства). Определение количества тромбоцитов проводили при помощи

фазовоконтрастной микроскопии на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XT-2000i; индуцированной агрегации тромбоцитов с ристоцетином – на агрегометре AggRAM (Helena Laboratories) по методу Born; исследование ристоцетин-кофакторной активности фактора Виллебранда – на агрегометре AggRAM (Helena Laboratories) на формализированных тромбоцитах; содержание антигена фактора Виллебранда – на коагулометре STA-R Evolution с латексным набором; фактора свертывания крови FVIII (в методе коррекции активности дефицитной по фактору плазмы в АПТВ-тесте) – на коагулометре ACL-200 (Instrumentation Laboratory) с основными реагентами этой фирмы и на дефицитной по фактору плазме фирмы Roche. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Biostat и STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении оценки отягощенности тромбоцитического генеалогического анамнеза у всех детей, участвующих в исследовании, выявлено, что дети с ЭАГ и ПТС чаще имеют отягощенный тромбоцитический семейный анамнез (68,6 %), чем дети, имеющие только ЭАГ (47,7 %), и здоровые дети (20,0 %) ($\chi^2 = 6,48$; $p = 0,01$ и $\chi^2 = 25,70$; $p = 0,00001$ соответственно).

Количество тромбоцитов в I, II и III группах находилось в пределах референтных значений ($276,9 \pm 20,5$; $280,1 \pm 19$ и $278,5 \pm 19,5$ соответственно).

При проведении сравнительного анализа средних значений показателей индуцированной агрегации с ристоцетином выявлено значимое увеличение степени агрегации у детей из III группы, по сравнению с таковой у пациентов из II и I групп ($p = 0,0007$ и $p = 0,003$ соответственно) (табл. 1).

В III группе исследования увеличение степени агрегации с ристоцетином констатируется у

35 (33,3 %), увеличение скорости агрегации с ристоцетином – у 12 (11,4 %) пациентов ($p(F) = 0,00001$) в сравнении со здоровыми). У детей I и II групп изменений показателей агрегации выявлено не было.

Полученные результаты свидетельствовали о наличии при ЭАГ у детей, имеющих повышенный тромбогенный риск, внутрисосудистой активации тромбоцитов в ответ на физиологический агонист агрегации – ристоцетин, что является косвенным признаком дисфункции эндотелия.

При исследовании показателей FW (одного из основных маркеров эндотелиоза) у детей с ЭАГ сравнительный анализ средних значений показателей FW у детей с ЭАГ и здоровых позволил выявить статистически значимые различия (табл. 2). При проведении попарного сравнительного анализа было определено, что в группе детей с ЭАГ и ПТС показатели активности и содержания FW статистически значимо отличались от аналогичных показателей в контрольной группе ($p = 0,007$ и $p = 0,00001$ соответственно) и в группе детей с ЭАГ без ПТС ($p = 0,00009$ и $p = 0,00001$ соответственно).

В III группе исследования выявлено повышение активности FW (более 150,0 %) (95% ДИ – от 107,60 до 124,15) у 29 (27,6%) детей, увеличение содержания FW (более 150,0 %) (95% ДИ – от 119,91 до 138,07) – у 31 (29,5 %) пациентов ($p(F) = 0,00001$ в сравнении со здоровыми (95% ДИ – от 91,10 до 102,56 и от 85,29 до 97,74 соответственно)), что свидетельствовало о наличии скрытой гиперкоагуляции и повреждении сосудистого эндотелия. Среди детей II группы в 2 (3,1 %) случаях было выявлено повышение активности FW и в 1 (1,5 %) случае – увеличение содержания FW ($p(F) = 0,00001$ и $p(F) = 0,00001$ соответственно в сравнении с III группой). У детей I группы изменений показателей FW выявлено не было.

При детальном анализе показателей FW у пациентов III группы было установлено повышение

Таблица 1
Показатели индуцированной агрегации тромбоцитов с ристоцетином у обследованных детей с ЭАГ, имеющих и не имеющих ПТС, и здоровых детей ($M \pm \sigma$)

Показатели		Группы исследования		
		Здоровые дети ($n = 40$)	Дети с ЭАГ без ПТС ($n = 65$)	Дети с ЭАГ и ПТС ($n = 105$)
Ристоцетин-агрегация	v	47,31 $\pm$ 15,64	48,90 $\pm$ 15,07	50,31 $\pm$ 16,22
	%	64,12 $\pm$ 19,85	68,32 $\pm$ 15,85	78,63 $\pm$ 21,98*.*

Примечание: v – скорость агрегации; % – степень агрегации; * – $p_{M-U} < 0,001$ при сравнении с контролем; * – $p_{M-U} < 0,01$ при сравнении с показателями II группы.

Таблица 2
Параметры FW и FVIII у обследованных детей с ЭАГ, имеющих и не имеющих ПТС, и здоровых детей ($M \pm \sigma$)

Активность факторов свертывания (%)	Здоровые дети ($n = 40$)	Дети с ЭАГ без ПТС ($n = 65$)	Дети с ЭАГ и ПТС ($n = 105$)
Активность FW	96,83 $\pm$ 16,68	92,45 $\pm$ 24,64	115,88 $\pm$ 32,68*.*
Содержание FW	91,51 $\pm$ 18,13	95,02 $\pm$ 22,71	128,99 $\pm$ 36,17**.*
FVIII	95,34 $\pm$ 25,95	95,37 $\pm$ 25,04	104,28 $\pm$ 30,79

Примечание: * – $p_{M-U} < 0,01$ при сравнении с контролем; ** – $p_{M-U} < 0,0001$ при сравнении с контролем; * – $p_{M-U} < 0,0001$ при сравнении с показателями II группы.

активности FW (более 150,0 %) (95% ДИ – от 107,60 до 124,15) и содержания FW (более 150,0 %) (95% ДИ – от 119,91 до 138,07), по сравнению с группой контроля (95% ДИ – от 91,10 до 102,56 и от 85,29 до 97,74). Из 29 пациентов с повышенной активностью FW уровень активности данного фактора был в пределах от 150,0 до 164,0 % у 7 (24,1 %) больных, у 17 (58,6 %) больных – в пределах 165,0–199,0 %, а у 5 (17,2 %) пациентов – 200,0–220,0%. Из 31 пациента с увеличенным содержанием FW уровень содержания данного фактора был в пределах от 150,0 до 164,0 % у 4 (12,9 %) больных, у 20 (64,5 %) больных – в пределах 165,0–190,0 %, а у 7 (22,6 %) пациентов – 210,0–220,0 %.

Полученные результаты исследования FW корреспондируют с литературными данными [6, 9] и получили убедительное подтверждение при исследовании ристоцетин-агрегации тромбоцитов, ристоцетин-кофакторной активности и содержания антигена FW при ЭАГ у детей.

Сравнительный анализ средних значений FVIII у детей с ЭАГ и здоровых приведен в таблице 2. Как видно из таблицы 2, показатели FVIII у детей с ЭАГ имели большие значения, чем в группе здоровых детей, что свидетельствует о гиперкоагуляционной направленности свертывающей системы крови у пациентов с ЭАГ. Важно отметить, что активность FVIII имела тенденцию к увеличению ($p = 0,05$), практически очень близкую к значимой.

В III группе исследования повышение FVIII (более 150,0 %) (95% ДИ – от 98,32 до 110,23) выявлено у 18 (17,1 %) пациентов ($p(F) = 0,00001$), в сравнении со здоровыми (95% ДИ – от 86,43 до 104,26). Так, при ЭАГ увеличение активности факторов свертывания внутреннего пути коагуляционного гемостаза проявлялось повышением активности FVIII у 10,6 % пациентов. У детей I и II групп изменений активности факторов свертывания выявлено не было. Из 18 пациентов с ЭАГ с повышенной активностью FVIII уровень активности данного фактора был в диапазоне от 150,0 до 159,0% у 12 (66,7 %) больных, у 5 (27,8 %) больных – в пределах 160,0–169,0 %, а у 1 (5,5 %) пациента – в пределах 170,0–180,0 %.

Таким образом, важно отметить, что у детей с ЭАГ активность FVIII имела очень близкую к значимой тенденцию к увеличению ($p = 0,05$). Полученные нами данные результаты свидетельствуют о том, что при ЭАГ у детей и подростков активность FVIII отличается от данного показателя у взрослых, то есть имеет свои особенности, так как в исследованиях у взрослых выявлено повышение уровня FVIII при ЭАГ, особенно при ухудшении данного заболевания [5]. Известно, что повышение активности FVIII является тромбофилическим состоянием [1]. Мы предполагаем, что тенденция к увеличению FVIII, выявленная у детей и подростков, является начальными изменениями FVIII, которые у взрослых в последующем становятся фоном или даже пусковым механизмом развития претромботических нарушений в условиях течения ЭАГ. В связи с перечисленным, на наш взгляд, требуется коррекция данных нарушений у детей и подростков с ЭАГ дезагрегационными и антиоксидантными препаратами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно заключить, что для детей и подростков с ЭАГ, имеющих повышенный тромbogenный риск, характерныотягощенный наследственный тромботический анамнез, увеличение ристоцетининдуцированной агрегации тромбоцитов, активности и содержания фактора Виллебранда, очень близкая к значимой тенденция к увеличению активности FVIII. Полученные данные свидетельствуют о нарушении гемостазиологической функции эндотелия у детей с ЭАГ и ПТС. Вышеизложенное позволяет говорить о том, что повышенный тромbogenный риск на фоне дисфункции эндотелия формируется уже на ранних этапах становления ЭАГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза; 3-е изд. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 292 с.
2. Долгих В.В., Колесникова Л.И. Патогенез эссенциальной артериальной гипертензии у детей. – Иркутск: Изд-во ВСНЦ СО РАМН, 1999. – 220 с.
3. Кисляк О.А. Многофакторный подход к лечению пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском // Лечебное дело. – 2009. – № 3. – С. 41–49.
4. Леонтьева И.В. Проблема артериальной гипертензии у детей и подростков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 5. – С. 7–18.
5. Мамаев А.Н., Федоров Д.В., Вострикова Н.В. и др. Частота выявления гиперпродукции коагуляционного фактора VIII у больных с артериальной гипертензией // Сборник научных трудов «Проблемы патологии системы гемостаза». – Барнаул, 2007. – С. 148–149.
6. Нефедова Ж.В. Метаболические и нейрофизиологические аспекты артериальной гипертензии у детей и подростков: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2007. – 48 с.
7. Подчерняева Н. Тромбоз в педиатрической практике. // Врач. – 2006. – № 9. – С. 20–23.
8. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 8 (4). – Приложение 4.
9. Чупрова А.В., Хозяинова Ж.В., Соловьев О.Н., Яхонтов Д.А. Состояние системы свертывания крови при артериальной гипертензии у детей // Педиатрия. – 1998. – № 6. – С. 48–52.
10. Nowak-Gotti U., Kurnik K. et al. Thrombophilia in the young // Hamostaseologie. – 2008. – Vol. 28. – № 1–2. – P. 16–20.

REFERENCES

1. Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnostics and controlled therapy of hemostasis disorders; 3rd ed. – M.: N'judiamed, 2008. – 292 с.
2. Dolgih V.V., Kolesnikova L.I. Pathogenesis of essential arterial hypertension in children. – Irkutsk: Izd-vo VSNC SO RAMN, 1999. – 220 s.
3. Kisljak O.A. Multyfactor approach to the treatment of patients with high cardiovascular risk // Lechebnoe delo. – 2009. – № 3. – S. 41–49.

4. Leont'eva I.V. Problem of arterial hypertension in children and teenagers // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. – 2006. – № 5. – S. 7–18.
5. Mamaev A.N., Fedorov D.V., Vostrikova N.V. i dr. Frequency of revealing of hyperproduction of coagulation factor VIII in patients with arterial hypertension // Sbornik nauchnyh trudov «Problemy patologii sistemy gemostaza». – Barnaul, 2007. – S. 148–149.
6. Nefedova Zh.V. Metabolic and neurophysiological aspects of arterial hypertension in children and teenagers: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. – Novosibirsk, 2007. – 48 s.
7. Podchernjaeva N. Thrombosis in pediatric practice. // Vrach. – 2006. – № 9. – S. 20–23.
8. Recommendations on the diagnostics, treatment and prevention of arterial hypertension in children and teenagers // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. – 2009. – № 8 (4). – Prilozhenie 4.
9. Chuprova A.V., Hozjainova Zh.V., Solov'ev O.N., Jahontov D.A. State of system of blood coagulation at the arterial hypertension in children // Pediatrija. – 1998. – № 6. – S. 48–52.
10. Nowak-Gotti U., Kurnik K. et al. Thrombophilia in the young // Hamostaseologie. – 2008. – Vol. 28. – № 1–2. – P. 16–20.

Сведения об авторах

Гомелля Марина Владимировна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории педиатрии и кардиоваскулярной патологии ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, доцент кафедры педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 20-76-36; e-mail: marina_gomellya@mail.ru)

Information about the authors

Gomellya Marina Vladimirovna – candidate of medical sciences, scientific officer of the laboratory of pediatrics and cardiovascular pathology of Scientific Centre of the Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, docent of the department of pediatrics of the faculty of advanced training and professional retraining of the specialists of Irkutsk State Medical University (Timiryazeva str., 16, Irkutsk, Russia, 664003; tel.: +7 (3952) 20-76-36; e-mail: marina_gomellya@mail.ru)

Т.В. Дружинина ¹, Я.А. Каменчук ¹, К.В. Трофимов ², А.В. Ростовцев ², А.В. Жулябин ²,
А.А. Исупов ², А.В. Веревин ²

КАЧЕСТВЕННАЯ И КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ОСТЕОРЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ГИДРОКСИАПАТИТА В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹ Санкт-Петербургский филиал ФГУП «Экспериментально-производственные мастерские» ФМБА
(Санкт-Петербург)

² ФГБУЗ Клиническая больница № 81 ФМБА (Северск)

В статье показаны возможности МСКТ-исследования в оценке остеорегенерации костной ткани после применения гидроксиапатита для заполнения костных дефектов при различных операционных вмешательствах. Представлена сравнительная оценка темпов консолидации по данным РКТ у больных с переломами костей, леченных с применением гидроксиапатита и без него.

Исследовано 17 человек (10 мужчин и 7 женщин; средний возраст – 39,3 ± 12,4 лет). Проведены ревизионная артроскопическая пластика передней крестообразной связки коленного сустава сухожилием (n = 7 (58,3 %)), пластика дефекта костной ткани гидроксиапатитом при остеосинтезе металлоконструкциями переломов длинных трубчатых костей (n = 5 (41,6 %)). Из них 7 (58,3 %) пациентам операция выполнена с применением гидроксиапатита, 5 (41,6 %) пациентам операция остеосинтеза выполнена с помощью пластин из титана. Динамику консолидации определяли с помощью РКТ места перелома в сроки 1, 2 и 4 месяца после операции. В результате получено достоверное различие по результатам исследования, свидетельствующее о стимулирующем влиянии гидроксиапатита в процессе консолидации переломов.

Ключевые слова: гидроксиапатит, перелом, рентгеновская компьютерная томография, остеорегенерация

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE ASSESSMENT OF OSTEOREGENERATION AT THE APPLICATION OF HYDROXYAPATITE IN SURGICAL PRACTICE

T.V. Druzhinina ¹, Ya.A. Kamenchuk ¹, K.V. Trofimov ², A.V. Rostovtsev ², A.V. Zhulyabin ²,
A.A. Isupov ², A.V. Verevin ²

¹ Saint Petersburg Branch of the "Experimental production workshops", Saint-Petersburg

² Clinical Hospital N 81, Seversk

The article shows the possibilities of multispiral computed tomography (MSCT) studies in the assessment of osteoregeneration of bone tissue after application of hydroxyapatite for filling of bone defects at different surgical operations. The comparative assessment of the rate of consolidation according to X-ray computed tomography (CT) in patients with bone fractures treated with the use of hydroxyapatite and without it is presented in the article.

We studied 17 people (10 males and 7 females; average age – 39,3 ± 12,4 years). Revision arthroscopic plasty of anterior cruciate ligament of knee (n = 7 (58,3 %)), hydroxyapatite plasty of defect of bone tissue at the osteosynthesis of long bone fractures by metal constructions (n = 5 (41,6 %)) were realized. In 7 (58,3 %) cases the operation was performed with use of hydroxyapatite and in 5 (41,6 %) cases the surgery of osteosynthesis was realized with use of titanium plates. The dynamics of consolidation was determined by X-ray CT in 1, 2 and 4 months after surgery. As a result we received significant difference on the results of studies that testified to the stimulating effect of hydroxyapatite in the process of consolidation of fractures.

Key words: hydroxyapatite, fracture, X-ray computed tomography, osteoregeneration

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время диагностированный у пациента перелом ставит перед травматологом множество задач и вариантов их решения. При выборе оперативного лечения перелома в первую очередь специалисту необходимо решить, как и с помощью какого материала выполнить фиксацию отломков, и предвидеть, как это отразится на качестве и продолжительности лечения. Типы трансплантируемых материалов, доступных для решения таких проблем, включают аутологическую, аллогенную кость и деминерализованные костные матрицы, а также широкий диапазон синтетических биоматериалов, таких, как металлы, керамика, полимеры и композиты [1, 2, 3].

Для преодоления недостатков применения ауто- или аллопластических материалов могут применяться биоматериалы, которые являются реальной альтернативой аутоотрансплантатам. Ведущее место

среди них принадлежит гидроксиапатиту, так как он является главной неорганической составляющей костной ткани [4].

Интерес к гидроксиапатиту (ГА) вызван его сходством по физико-химическим свойствам с минеральной составляющей костной ткани человека и высокой биологической активностью. Кроме того, он полностью заполняет костный дефект, является полностью биосовместимым, обладает способностью к биодеградации. Гидроксиапатит относится к биоактивным материалам и может служить матрицей, вызывающей адгезию морфогенетических белков, предшественников остеобластов, их пролиферацию и дифференцировку в остеобласты [5, 6]. Поверхность материала обладает большой шероховатостью, высокой пористостью и развитой удельной поверхностью. Именно это позволяет сократить шансы отторжения, а также стимулировать производство остеобластов [8].

Для успешной количественной и качественной оценки остеорегенерации с использованием биоматериалов в настоящее время наряду с другими методами используется рентгеновская компьютерная томография, особенно мультиспиральная технология сканирования (МСКТ).

Цель работы: определение биосовместимости и эффективности клинического применения гидроксиапатита для замещения костной ткани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Гидроксиапатит был получен из костей крупного рогатого скота по методике, описанной в патенте (RU 2494751) [7]. Критериями включения пациентов в исследование являлись:

1. Наличие врожденных или приобретенных дефектов (кисты, ложные суставы, переломы костей, сопровождающиеся образованием дефектов).

2. Наличие дефицита (атрофии) костной ткани.

В исследовании приняли участие 12 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет с переломами костей 2-го или 3-го типа по системе АО, сопровождающимся образованием дефектов костной ткани или с дефектами, возникшими в ходе артропластики сустава (табл. 1). Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу и локализации переломов.

Результаты лечения оценивали на основании клинических данных и рентгенографии области перелома в сроки 1, 2 и 4 месяца после операции. Исследования проводились на МСКТ Light Speed VCT фирмы GE. Полученные серии изображений обрабатывались на рабочей станции экспертного класса AW VolumeShare 4 по 3D- и VR-протоколам. Количественная оценка проводилась по индексу костной мозоли по шкале Хаунсфилда. С этой целью проводили динамические измерения денситометрических показателей интермедиарной зоны регенерата и кортикального слоя с помощью спиральной компьютерной томографии.

$$\text{ИКМ} = \text{НР(НУ)} / \text{КС(НУ)} \times 100,$$

где: ИР – плотность интермедиарного регенерата в единицах НУ; КС – плотность кортикального слоя прилежащего отдела кости в единицах НУ.

На полученных изображениях в интерактивном режиме выделяли область, в которой автоматически высчитывалась площадь и плотность области интереса в единицах Хаунсфилда (НУ). Оценивали форму и соотношение костного дефекта и гидроксиапатита, структуру кости, выявляли наличие дистрофических изменений костного и мягкотканого компонентов, характер изменений в окружающих тканях. Оценку вышеуказанных параметров проводили в несколько этапов. Сначала полученные аксиальные изображения просматривали в костном и мягкотканом окнах. Оценивали состояние костных и мягкотканых структур в области дефекта, проводили измерения площади и плотности костного регенерата. На втором этапе измерение проводили на серии мультипланарных реконструкций в костном и мягкотканом режиме.

Качественная оценка остеорегенерации проводилась по трём критериям:

1. Снижение четкости границы костного дефекта.

2. Повышение оптической плотности костной мозоли за счет формирования островков минерализации.

3. Наличие костных балок в структуре остеорегенерата.

Критерии оценки остеорегенерации по данным МСКТ представлены в таблице 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Благодаря своему природному происхождению, применяемый нами гидроксиапатит показывает высокую степень сходства с человеческой костью по элементному и фазовому составу и является идеальным носителем для биоактивных пептидов, факторов роста и мезенхимальных стволовых клеток. Эти характеристики, наряду с высоким уровнем пористости и развитой удельной поверхностью, обеспечивают остеогенные свойства материала, метод применения гидроксиапатита, что позволяет достичь результирующее идеальное заполнение костного дефекта, не оставляя зазора между существующей костью, сократить время регенерации костной ткани.

Динамическое наблюдение за пациентами через месяц после операции не выявило резких отличий между пациентами различных групп наблюдения.

Таблица 1

Количество пациентов в зависимости от вида операционного вмешательства

Виды операционного вмешательства			Итого
Артропластика с гидроксиапатитом	Металлоостеосинтез с гидроксиапатитом	Металлоостеосинтез без гидроксиапатита	
7	5	5	17

Таблица 2

Критерии оценки остеорегенерации по данным МСКТ

Материал	Критерии					
	Снижение четкости линии костного дефекта			Наличие костных балок в структуре регенерата		
	10 дней	30 дней	120 дней	10 дней	30 дней	120 дней
ГА	+	+	+	+	+	+
Контроль	–	–	+	–	–	+

В более поздние сроки наблюдения (через 2 месяца и более) были получены данные, показавшие эффективность применения гидроксиапатита для замещения костных дефектов.

С помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) стала возможна количественная и качественная оценка остеорегенерации с использованием гидроксиапатита на более высоком уровне, нежели с использованием простого рентгеновского исследования.

На рисунке 1 представлены томограмма пациентки 31 года с внутрисуставным оскольчатым переломом большеберцовой кости. На основании данных, полученных на МСКТ, было принято решение о возможности применения гидроксиапатита для улучшения костной регенерации в области фрагмента в области межмыщелкового возвышения.



Рис. 1. Сагиттальная MPR левого коленного сустава перед операцией.

При денситометрическом анализе мультипланарных томограмм получены абсолютные значения плотности в области перелома. До операции показатели плотности были в 3 раза меньше, чем плотность костного регенерата в области использования гидроксиапатита. Следует отметить, что показатели плотности костного фрагмента остаются практически на одном уровне (рис. 2).

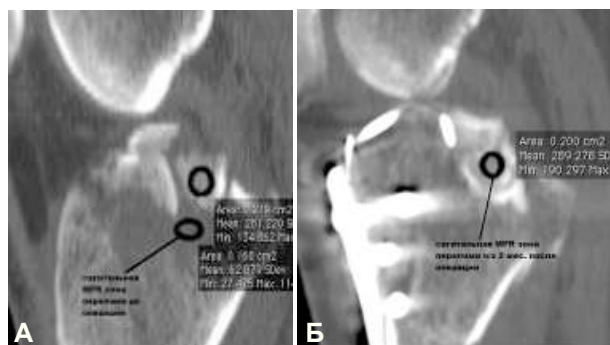


Рис. 2. Сравнение плотности костной ткани до (А) и через 2 месяца (Б) после операции в области дефекта.

Гидроксиапатит имеет высокие денситометрические показатели, превышающие значения кортикальной кости. Полученная контрастность позволяет достоверно оценить характер восстановления костной ткани. Темпы роста показателей регенерации костной ткани в области дефекта с гидроксиапатитом в значительной степени превышают аналогичные показатели в контрольной группе. На рисунке 3 представлены сагиттальные MPR области дефекта после операции с применением гидроксиапатита.

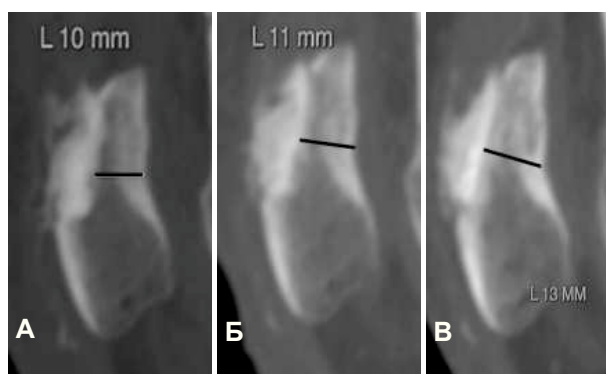


Рис. 3. Сагиттальная MPR. Особенности остеорегенерации при использовании гидроксиапатита: А – 10 дней после операции; Б – 1 месяц после операции; В – 2 месяца после операции.

На рисунке 4 представлены сагиттальные MPR после операции без заполнения дефекта гидроксиапатитом. При сравнительном анализе томограмм хорошо видно, что показатели, отражающие регенерацию костной ткани, в группе контроля снижены, по сравнению с группой, в которой применяли гидроксиапатит.

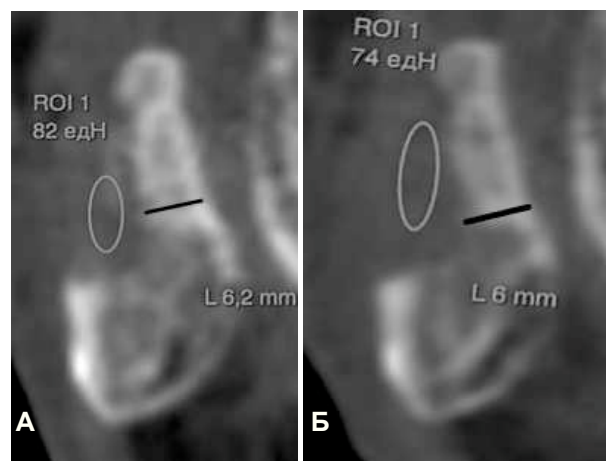


Рис. 4. Темпы остеорегенерации в контрольной группе. Сагиттальные MPR левого надколенника через 1 (А) и 10 (Б) месяцев после операции.

Таким образом, из представленных выше снимков видно, что применение гидроксиапатита для заполнения дефектов костной ткани во время хирургических вмешательств ускоряет процессы восстановления кости. Поскольку применяемый нами гидроксиапатит содержит кальций, фосфор, магний и другие микроэлементы в соотношении, аналогичном составу кости, создается необходимая

среда для сбалансированного протекания многих физиологических и биохимических процессов, что благоприятно сказывается на костеобразовании. Гидроксиапатит, по-видимому, не оказывает прямого стимулирующего действия на репаративные процессы, но является матрицей для прорастания в область дефекта новообразованной костной ткани и первичных сосудов. Благодаря развитой удельной поверхности и высокой пористости, материал обладает высокими остеокондуктивными свойствами и, постепенно резорбируясь, полностью замещается костью. За счет своих физико-химических свойств гидроксиапатит, применяемый нами, способствует миграции и адгезии стромальных стволовых клеток, их дифференцировке в остеобласты и, таким образом, репаративному остеогенезу. Минерализация вновь образованной кости происходит за счет высвобождающихся в процессе резорбции материала микроэлементов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Швед С.И., Сысенко Ю.М., Новичков С.И., Мальцева Л.В. Роль чрескостного остеосинтеза по Илизарову в системе реабилитации травматологических больных с множественными переломами костей // Гений ортопедии. – 2000. – № 2. – С. 5–9.
2. Свешников А.А. Современная диагностическая техника в ортопедо-травматологической клинике (обзор литературы) // Гений ортопедии. – 1997. – № 3. – С. 54–60.
3. Синицина Н.В., Ватолин К.В., Выборнов Д.Ю. и др. Ультразвуковая характеристика репаративного остеогенеза при переломах длинных трубчатых костей предплечья у детей // Сборник тезисов 5-го Съезда Российской Ассоциации врачей УЗД в медицине. – М., 2007. – С. 229.
4. Орловский В.П., Ежова Ж.А., Родичева Г.В., Коваль Е.М. и др. Изучение условий образования гидроксипатита в системе СаС12-(МН4)2НР04-ОТ40Н-Н20 (25 °С) // Журнал неорганической химии. – 1992. – Т. 37, Вып. 4. – С. 881–883.
5. Балаболкин М.И. Эндокринология; 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Универсум паблишинг, 1998. – 416 с.
6. Савельев В.И., Калинин А.В. Опыт изготовления и применения деминерализованной костной ткани в эксперименте и клинике // Биомедицинские технологии: Сб. науч. тр. НИЦ БМТ. – М., 2001. – Вып. 17. – С. 17–24.

7. Способ получения биологического гидроксипатита: пат. 2494751 Рос. Федерация МПК А61К А61Л В82В / Каменчук Я.А., Дружинина Т.В.; заявитель и патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью «Имплантбио». – № 2012118514/15; заявл. 28.04.2012; опубл. 10.10.2013. – Бюл. № 28.

8. Bruijn J.D., Klein C.P., de Groot K., Blitterswijk C.A. The ultrastructure of the bone hydroxyapatite interface in vitro // 6th World Biomater. Congress, May 15–20, Hawaii, USA, 2000. – P. 454–454.

REFERENCES

1. Shved S.I., Sysenko Ju.M., Novichkov S.I., Mal'tseva L.V. Role of Ilizarov's transosseous osteosynthesis in the system of rehabilitation of patients with multiple bone fractures // Genij ortopedii. – 2000. – № 2. – S. 5–9.
2. Sveshnikov A.A. Modern diagnostic technique in orthopedic-traumatologic clinic (the review of literature) // Genij ortopedii. – 1997. – № 3. – S. 54–60.
3. Sinicina N.V., Vatin K.V., Vybornov D.Ju. i dr. Ultrasound characteristics of reparative osteogenesis at the fractures of long tubular bones of forearm in children // Sbornik tezisov 5-go Sjezda Rossijskoj Asociacii vrachej UZD v medicine. – M., 2007. – S. 229.
4. Orlovskij V.P., Ezhova Zh.A., Rodicheva G.V., Koval' E.M. i dr. Study of conditions of formation of hydroxyapatite in the system of СаС12-(МН4)2НР04-ОТ40Н-Н20 (25 °С) // Zhurnal neorganicheskoi himii. – 1992. – Т. 37, Vyp. 4. – S. 881–883.
5. Balabolkin M.I. Endocrinology; 2-e izd., pererab. i dop. – M.: Universum publishing, 1998. – 416 s.
6. Savel'ev V.I., Kalinin A.V. Experience of production and use of demineralized bone tissue in the experiment and clinic // Biomedicinskie tehnologii: Sb. nauch. tr. NIC BMT. – M., 2001. – Vyp. 17. – S. 17–24.
7. Method of production of biological hydroxyapatite: pat. 2494751 Ros. Federacija MPK A61K A61L B82B / Kamenchuk Ja.A., Druzhinina T.V.; zavitel' i patentobladatel' Obshhestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju «Implantbio». – № 2012118514/15; zavitel' 28.04.2012; opubl. 10.10.2013. – Bjul. № 28.
8. Bruijn J.D., Klein C.P., de Groot K., Blitterswijk C.A. The ultrastructure of the bone hydroxyapatite interface in vitro // 6th World Biomater. Congress, May 15–20, Hawaii, USA, 2000. – P. 454–454.

Сведения об авторах

Дружинина Татьяна Валентиновна – кандидат медицинских наук, заместитель директора по науке Санкт-Петербургского филиала ФГУП «Экспериментально-производственные мастерские» ФМБА (197183, г. Санкт-Петербург, ул. Сабиловская, 37; e-mail: druzhininat@mail.ru)

Каменчук Яна Александровна – кандидат химических наук, заместитель директора по инновационным технологиям Санкт-Петербургского филиала ФГУП «Экспериментально-производственные мастерские» ФМБА

Трофимов Константин Викторович – заведующий кабинетом компьютерной томографии Медицинского центра № 2 ФГБУЗ Клиническая больница № 81 ФМБА (636070, Томская область, г. Северск, ул. Мира, 4; e-mail: tkv313@rambler.ru)

Ростовцев Александр Валерьевич – заведующий отделением травматологии Медицинского центра № 2 ФГБУЗ Клиническая больница № 81 ФМБА

Жулябин Анатолий Викторович – врач-ортопед Медицинского центра № 2 ФГБУЗ Клиническая больница № 81 ФМБА

Исупов Алексей Андреевич – врач-травматолог Медицинского центра № 2 ФГБУЗ Клиническая больница № 81 ФМБА

Верегин Алексей Владимирович – врач-травматолог Медицинского центра № 2 ФГБУЗ Клиническая больница № 81 ФМБА

Information about the authors

Druzhinina Tatiana Valentinovna – candidate of medical sciences, scientific deputy director of Saint Petersburg Branch of “Experimental-Production Workshops” (Sabirovskaya str., 37, Saint Petersburg, Russia, 197183; e-mail: drujininat@mail.ru)

Kamenchuk Yana Aleksandrovna – candidate of chemical sciences, deputy director on the innovation technologies of Saint Petersburg Branch of “Experimental-Production Workshops”

Trofimov Konstantin Viktorovich – head of the department of computed tomography of Medical Center N 2 of Clinical Hospital N 81 (Mira str., 4, Seversk, Tomsk Region, Russia, 636070; e-mail: tkv313@rambler.ru)

Rostovtsev Alexander Valerievich – head of the traumatology department of Medical Center N 2 of Clinical Hospital N 81

Zhulyabin Anatoliy Viktorovich – orthopedist of Medical Center N 2 of Clinical Hospital N 81

Isupov Aleksey Andreevich – traumatologist of Medical Center N 2 of Clinical Hospital N 81

Verevin Aleksey Vladimirovich – traumatologist of Medical Center N 2 of Clinical Hospital N 81

Н.С. Карпина, В.И. Никуличева, Г.Е. Ефимов, Т.В. Кайданек, Г.М. Шайхиева

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРЕВАЛЕНТНОСТИ ГЛОМЕРУЛЯРНО-ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК И МОЧЕТОЧНИКА НА ТЕРРИТОРИЯХ С РАЗНЫМИ УРОВНЯМИ АНТРОПОГЕННОЙ НАГРУЗКИ

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Уфа)

В статье рассматриваются особенности проявлений превалентности гломерулярно-тубулоинтерстициальных болезней почек и мочеточника (ГТИБПиМ) в гг. Уфа, Стерлитамак и Салават с выраженными антропогенными нагрузками, в сравнении с более благополучным в этом отношении г. Октябрьский. Эпидемиологические проявления ГТИБПиМ оценивали у детей, подростков, взрослых и всего населения по среднескользящим показателям в динамике и в отдельные периоды наблюдений. Результаты исследований выявили существенные различия в проявлениях превалентности ГТИБПиМ как между одноименными группами исследуемых на анализируемых территориях, так и между разными когортами на каждой из них. Среди изучаемых территорий наименьшее неблагоприятие по выраженности превалентности ГТИБПиМ выявлено не только в более благоприятном по антропогенным нагрузкам г. Октябрьский, но и в наиболее отягощенном в этом отношении г. Салават, при максимальной величине общей превалентности ГТИБПиМ в экологически неблагоприятном г. Уфа. Обсуждается возможная связь наблюдаемых проявлений с характером качественного состава загрязнителей среды обитания в г. Уфа в сравнении с гг. Стерлитамак и Салават, а также необходимость повышения эффективности эпидемиологической диагностики ГТИБПиМ в последних двух городах и в альтернативном г. Октябрьский в соответствии с общепринятыми стандартами. При этом обращается внимание на целесообразность организации эпидемиологического исследования типа случай-контроль для взрослых с целью выявления среди них групп наиболее высокого риска развития ГТИБПиМ и, в том числе, хронического пиелонефрита. Уточнение этих положений в итоге позволит оптимизировать мероприятия по эффективному управлению данной патологией на разных уровнях оказания медицинской помощи таким больным.

Ключевые слова: превалентность, гломерулярно-тубулоинтерстициальные болезни почек и мочеточника, хронический пиелонефрит, группы населения, антропогенная нагрузка

EPIDEMIOLOGICAL MANIFESTATIONS OF PREVALENCE OF GLOMERULAR-TUBULOIDINTERSTITIAL DISEASES OF KIDNEYS AND URETER IN AREAS WITH DIFFERENT LEVELS OF ANTHROPOGENIC LOAD

N.S. Karpina, V.I. Nikulicheva, G.E. Efimov, T.V. Kaydanek, G.M. Shaykhieva

Bashkir State Medical University, Ufa

The article reviews the features of the manifestations of the prevalence of glomerular-tubulointerstitial diseases of kidneys and ureter (GTIDKU) in Ufa, Salavat and Sterlitamak with severe anthropogenic load in comparison with the more prosperous Otyabrskiy. Epidemiological manifestations of GTIDKU were evaluated in children, adolescents, adults and the whole population by average long-term indices in dynamics and some periods of observation. Research results revealed significant differences in the prevalence of manifestations of GTIDKU both between the same groups studied on the analyzed areas and between different cohorts on each of them. Among the studied areas the most unfavorable in relation to the intensity of the prevalence of GTIDKU were not only the most favorable in relation to anthropogenic loads Среди изучаемых территорий наименьшее неблагоприятие по выраженности превалентности Otyabrskiy, but also in the less burdened Salavat while maximum value of general prevalence of GTIDKU in ecologically unfavorable Ufa. Possible connection of observed manifestations with character of qualitative contents of the environment pollutants in Ufa in comparison with Sterlitamak and Salavat and also necessity of increase of the effectiveness of epidemiological diagnostics of GTIDKU in Sterlitamak, Salavat and Otyabrskiy under generally accepted standards are discussed. At that the attention is paid to the expediency of the organization of epidemiological case-control research for the revealing of groups with the highest risk of development of GTIDKU including chronic pyelonephritis. Specification of these statements will allow to optimize measures of the effective management of this pathology on different levels of providing medical aid for such patients.

Key words: prevalence, glomerular-tubulointerstitial diseases of kidneys and ureter, chronic pyelonephritis, population, anthropogenic load

ВВЕДЕНИЕ

В числе патологии мочевыделительной системы (МВС) весомое место занимают ГТИБПиМ, зачастую приводящие к развитию хронической почечной недостаточности у пациентов и, как следствие, к инвалидизации и существенному ухудшению качества жизни таких больных [2, 5, 17]. Заболеваемость ГТИБПиМ (N10–N16 и N00–N08 по МКБ-10) в основном является результатом множества

болезней МВС, среди которых 2/3 всех случаев приходится на пиелонефрит [14, 16]. Частота болезней ГТИБПиМ повсеместно нарастает, существенно отличаясь клиническими и эпидемиологическими проявлениями не только по регионам мира, но и по отдельным территориям Российской Федерации, что определяется комплексом сочетанного воздействия природных, медико-социальных, биологических и во многом антропогенных факторов среды обитания

населения конкретных регионов [1, 6, 8, 9, 12, 14, 15]. При этом отмечается весомый рост не только первично заболевших (инцидентность), но и, особенно, числа всех учтенных пациентов с заболеваниями ГТИБПиМ (превалентность). Данный показатель наиболее адекватно отражает влияние на формирование исследуемой патологии совокупности медико-социальных факторов и широкого круга факторов окружающей среды, которые могут существенно отличаться качественно и количественно на отдельных административных территориях.

Цель работы: изучение особенностей проявления превалентности гломерулярно-тубулоинтерстициальных болезней почек и мочеточника среди населения отдельных территорий Республики Башкортостан (РБ), отличных по уровням антропогенной нагрузки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Особенности эпидемиологических проявлений превалентности болезней ГТИБПиМ изучали среди населения отдельных территорий РБ, отличных по антропогенным нагрузкам. Среди них гг. Уфа, Стерлитамак и Салават, которые в 50–70-е годы прошлого века характеризовались интенсивным развитием оборонного, нефтехимического и химического производств, обусловившим выраженное неблагополучие среды обитания населения этих территорий, сравнительно с более благоприятным в этом отношении г. Октябрьский, промышленный потенциал которого определялся лишь отраслями легкого и среднего машиностроения [10]. Сведения

о числе всех учтенных больных ГТИБПиМ детей до 14 лет, подростков 15–17 лет и взрослых старше 18 лет были получены из государственной отчетной статистической формы № 12 «Отчет о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения» за 1999–2011 годы. Всего в работу при сплошной выборке включены материалы о 1041599 случаях ГТИБПиМ, взятых на учет в целом по РБ, среди которых 392158 случаев приходилось на г. Уфа, 43968 – на г. Стерлитамак, 17162 – на г. Салават и 14401 – на г. Октябрьский. В числе всех учтенных по РБ больных ГТИБПиМ детей было 152613, подростков – 66961, лиц старше 18 лет – 822025 человек. Информация о численности населения исследуемых территорий за этот же период получена в Территориальном органе Федеральной службы государственной статистики по РБ. Эпидемиологические проявления превалентности ГТИБПиМ исследовали в динамике и по среднесноголетним данным (1999–2011 гг.), а также по отдельным периодам наблюдений (1999–2003 и 2007–2011 гг.). Полученные результаты подвергались обработке приемами и способами эпидемиологической диагностики [3, 7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди исследуемых территорий в структуре болезней МВС число всех учтенных больных ГТИБПиМ в анализируемые годы (1991–2011 гг.) повсеместно превалировало (рис. 1).

При этом гг. Уфа и Стерлитамак, имевшие сходные между собой значения по удельному весу

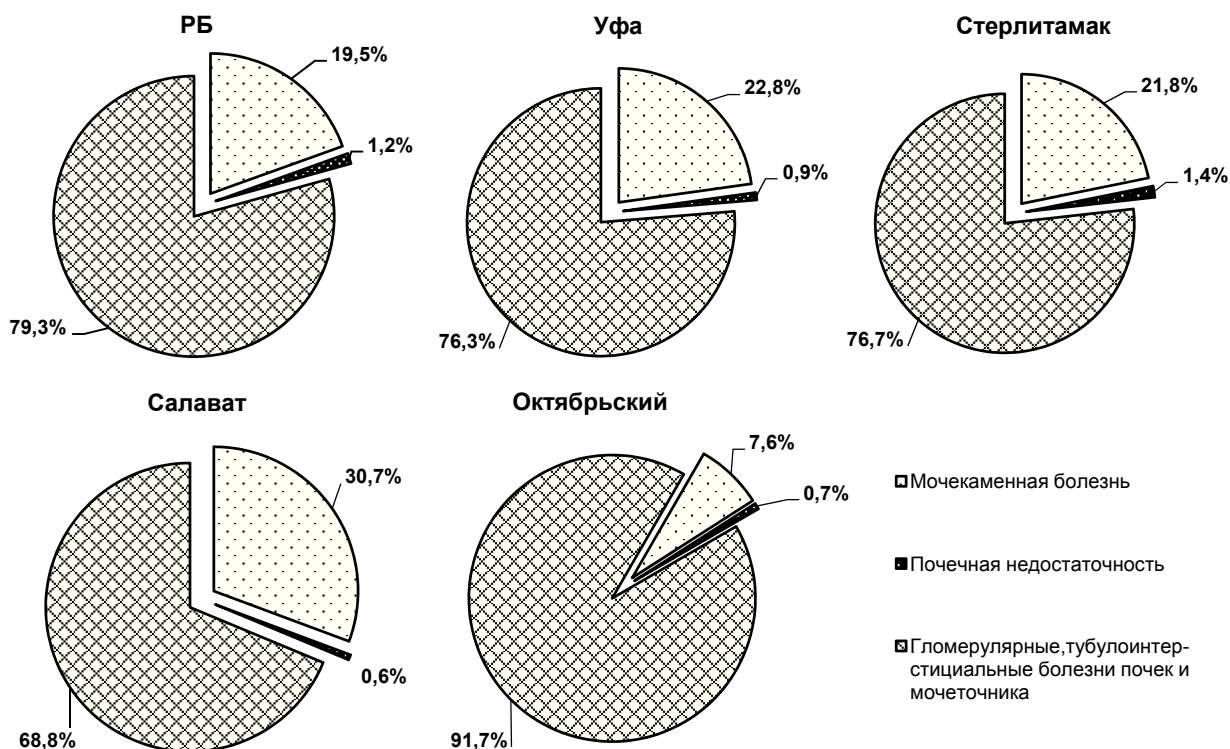


Рис. 1. Структура всех учтенных больных с патологией мочевыделительной системы среди населения исследуемых территорий в 1999–2011 гг.

всех учтенных больных ГТИБПМ (76,3 % и 76,7 % соответственно), существенно уступали аналогичному показателю в г. Октябрьский (91,7 %), но вместе с тем заметно ($p < 0,05$) превосходили таковой в г. Салават (68,8 %). Территория г. Салават и по показателю среднемноголетней преvalентности ГТИБПМ среди всего населения характеризовалась также самой низкой величиной ($839,9 \pm 22,9$ ‰), которая усту-

пала таковой в экологически более благоприятном г. Октябрьский ($1016,4 \pm 60,3$ ‰) (рис. 2).

В отличие от этих муниципальных образований, г. Уфа, напротив, имел наибольший показатель преvalентности ($2844,1 \pm 16,1$ ‰). Последний значимо ($p < 0,05$) превосходил по его интенсивности не только гг. Салават и Октябрьский, но и г. Sterлитамак ($1268,3 \pm 21,4$ ‰), определенно занявший в этом от-

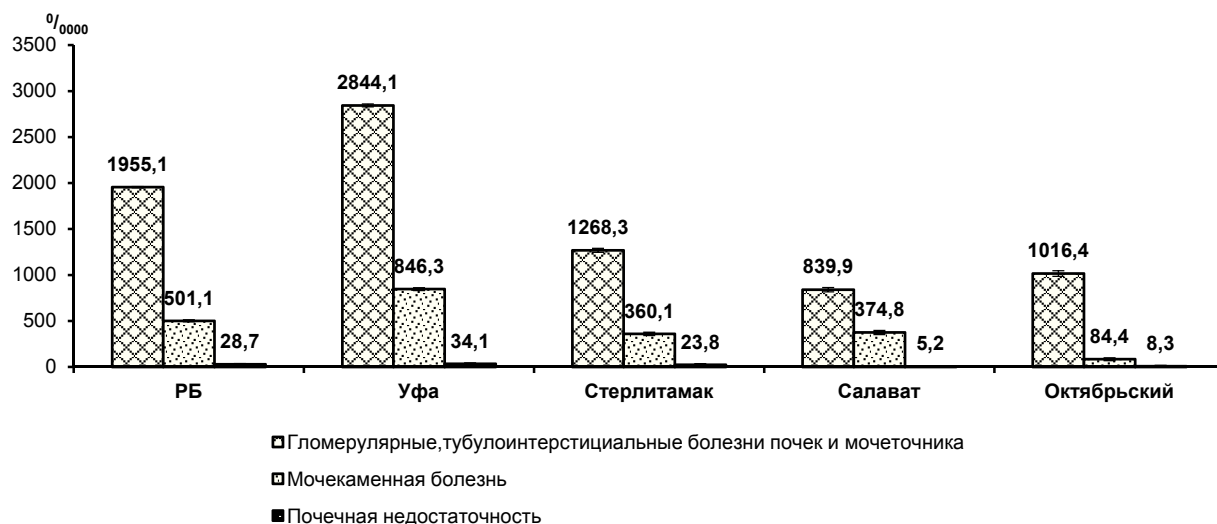


Рис. 2. Среднемноголетний уровень преvalентности болезней мочевыделительной системы среди населения исследуемых территорий в 1999–2011 гг.

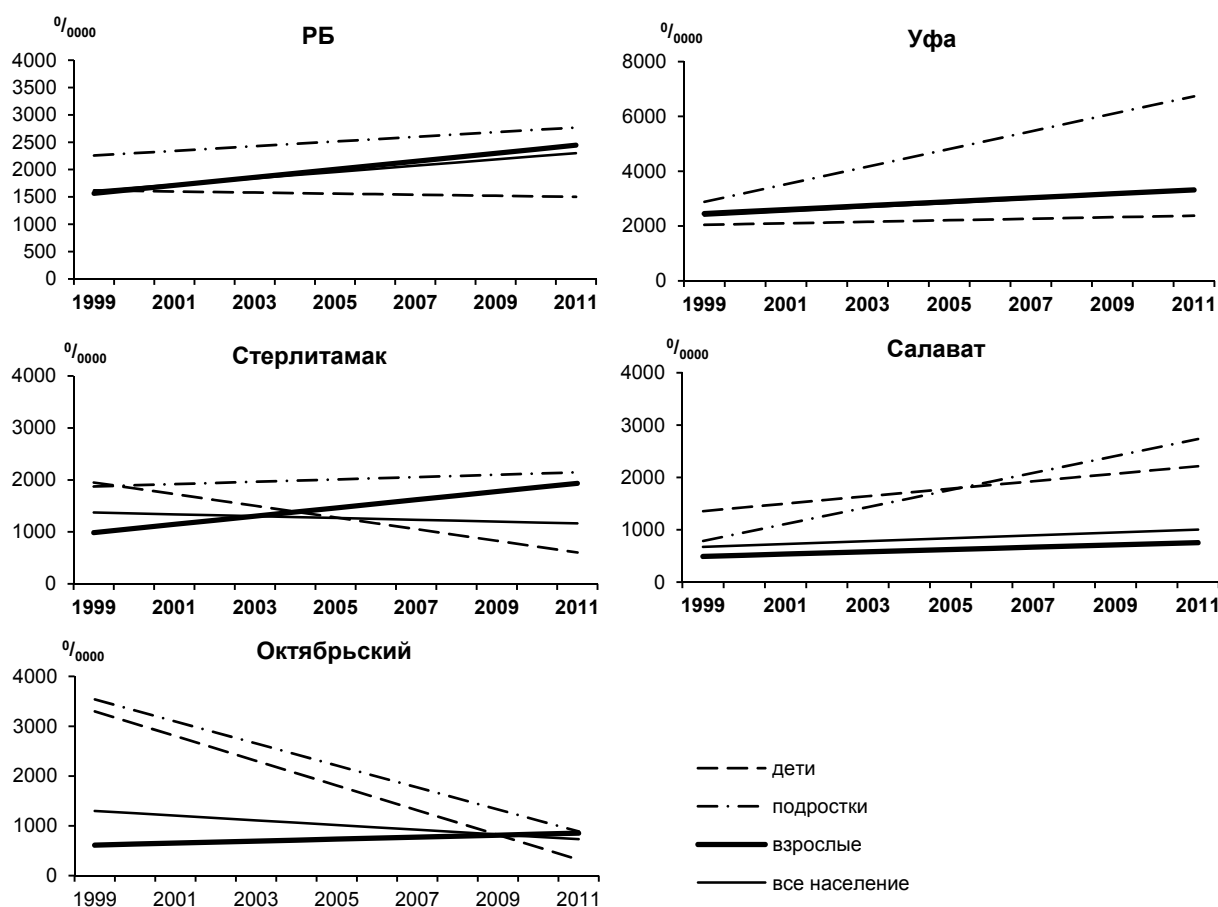


Рис. 3. Тенденции в динамике преvalентности гломерулярно-тубулоинтерстициальными болезнями почек и мочеточника среди различных групп населения исследуемых территорий в 1999–2011 гг.

ношении второе ранговое место. Среднепогодные показатели прева­лентности ГТИБПим, отражающие отличия проявлений в исследуемых муниципальных образованиях, были обусловлены особенностями их многолетней динамики (рис. 3).

В гг. Уфа и Салават динамика прева­лентности характеризовалась неблагоприятной линией тренда, определяемой всеми исследуемыми группами. В отличие от этого, в гг. Стерлитамак и Октябрьский она оказалась, напротив, позитивной и была обусловлена детским населением, а в г. Октябрьский – дополнительно еще и подростками. Отмечаемые динамические изменения к концу наблюдения (2007–2011 гг.), сравнительно с исходным периодом (1999–2003 гг.), обусловили заметное ($p < 0,05$) увеличение прева­лентности ГТИБПим среди всего населения в гг. Уфа и Салават, как и в целом по РБ, за счет взрослых и особенно подростков (рис. 4).

В то же время в гг. Стерлитамак и Октябрьский отмечалось значимое ($p < 0,05$) снижение показателя общей прева­лентности исследуемой патологии к 2007–2011 гг., по сравнению с началом наблюдения (1999–2003 гг.), и оно было связано в основном с детским населением, а в г. Октябрьский – достаточно весомо и с подростками. В итоге в последние годы дети 0–14 лет в гг. Октябрьский и Стерлитамак характеризовались показателями одного порядка

($973,3 \pm 76,4$ и $748,8 \pm 41,1$ ‰), которые более чем в 2 раза уступали неотличимым величинам прева­лентности ГТИБПим у детей на других территориях и значимо ($p < 0,05$) – аналогичному значению по РБ ($1493,6 \pm 29,4$ ‰). Столь же закономерными, но на существенно более высоком уровне, чем у детей и взрослых, оказались эти соотношения на исследуемых территориях по группе подростков, которые в г. Уфа имели самый высокий показатель прева­лентности ГТИБПим ($5235,1 \pm 158,1$ ‰). Этот показатель более чем в 2 раза превосходил аналогичные и сходные величины у подростков в гг. Салават ($2362,2 \pm 200,7$ ‰) и Стерлитамак ($1765,2 \pm 61,1$ ‰). Вместе с тем выраженность прева­лентности ГТИБПим у подростков на последней территории существенно не отличалась от аналогичного показателя в г. Октябрьский ($1274,7 \pm 122,1$ ‰). Взрослое население гг. Уфа и Стерлитамак характеризовалось такими же соотношениями показателя прева­лентности ГТИБПим, как и подростки. В г. Стерлитамак взрослые по анализируемому показателю ($1826,1 \pm 34,7$ ‰) имели значение, неотличимое от такового у подростков ($1765,2 \pm 61,1$ ‰), которые существенно превосходили его интенсивность у такой же когорты исследуемых в г. Октябрьский ($871,0 \pm 31,8$ ‰). При этом наименьшая прева­лентность ГТИБ-

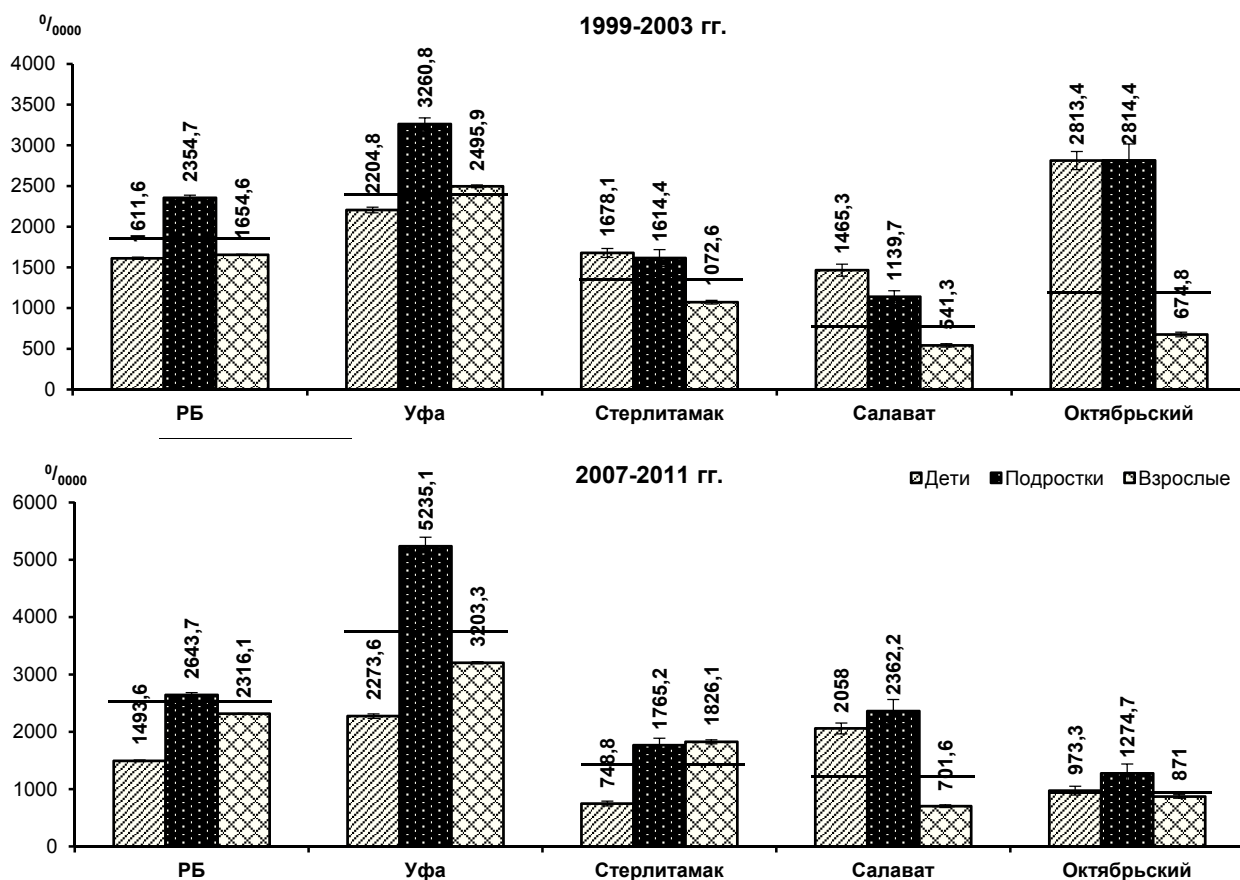


Рис. 4. Уровень проявления прева­лентности гломерулярно-тубулоинтерстициальных болезней почек и мочеточника среди групп населения исследуемых территорий в различные периоды наблюдения: горизонтальная линия – прева­лентность ГТИБПим среди всего населения.

Пим у взрослого населения регистрировалась в г. Салават ($701,6 \pm 23,7 \text{ ‰}_{0000}$), а наибольшая – в г. Уфа ($3203,3 \pm 18,8 \text{ ‰}_{0000}$). В целом в последние годы общие показатели превалентности ГТИБПим, регистрируемые среди населения, соотносились по территориям, как и их среднегодовые величины с той лишь разницей, что полярные по валовым выбросам в окружающую среду химических загрязнителей гг. Салават и Октябрьский [4, 10] характеризовались близкими величинами ($931,7 \pm 24,3 \text{ ‰}_{0000}$ и $904,8 \pm 28,6 \text{ ‰}_{0000}$ соответственно).

Город Октябрьский при прочих равных условиях с другими исследуемыми территориями характеризовался отсутствием оборонных, нефтехимических и химических производств, вредные выбросы которых в значительной мере загрязняют среду обитания гг. Уфа, Sterлитамак и Салават [10]. Поэтому для оценки возможного влияния особенностей среды обитания этих городов на формирование дополнительных случаев заболеваний ГТИБПим (атрибутивного риска) в качестве фонового использовался показатель реального риска превалентности исследуемой патологии в г. Октябрьский (рис. 5).

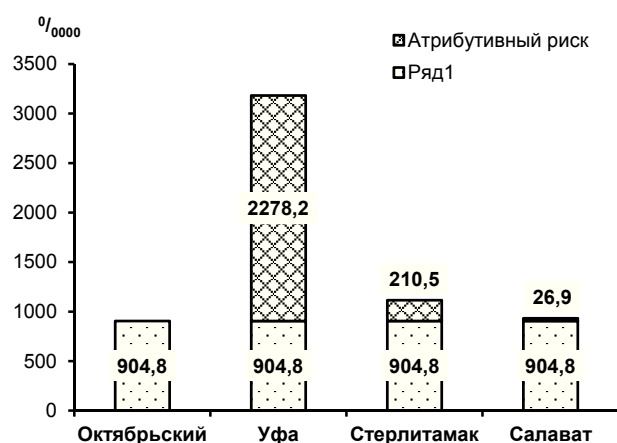


Рис. 5. Атрибутивный риск превалентности гломерулярно-тубулоинтерстициальных болезней почек и мочеточника среди населения исследуемых территорий в 2007–2011 гг.

Величина атрибутивного риска возникновения ГТИБПим была наибольшей среди населения г. Уфа и составила 2278,2 на 100 тыс. населения. Более чем на порядок меньшей она оказалась в г. Sterлитамак ($210,5 \text{ ‰}_{0000}$) и почти на два порядка – в г. Салават ($26,9 \text{ ‰}_{0000}$). Вместе с тем возможное влияние на формирование этих показателей химических загрязнителей, оцененное по валовым выбросам вредных веществ в атмосферный воздух в расчете на 1 человека, выявило наибольшее неблагополучие в г. Салават ($0,567 \text{ т/чел./г.}$), а наименьшее – в г. Октябрьский ($0,137 \text{ т/чел./г.}$), тогда как гг. Уфа и Sterлитамак по его значению заняли промежуточное положение ($0,333$ и $0,458 \text{ т/чел./г.}$ соответственно) [4]. Наблюдаемое несоответствие между выраженностью проявления интенсивности превалентности ГТИБПим и величиной валовых выбросов по территориям обусловлены, вероятно, не столько их

количеством, сколько различиями в качественном составе последних, в том числе отличиями в концентрации тяжелых металлов, в первую очередь свинца, хрома и никеля. Известно, что под их воздействием развивается феномен сенситизации слизистых к химическим веществам и нарушение функций тубуло-интерстициального аппарата почек с одновременным снижением количественных и качественных показателей иммунограммы и, соответственно, прогрессированием процесса хронизации [15]. Очевидно, кумулятивный эффект от поступления этих металлов и, возможно, других вредных веществ в организм жителей г. Уфа является более выраженным, чем в остальных экологически неблагополучных гг. Sterлитамак и Салават, что, безусловно, требует дальнейших исследований, наряду с оценкой эпидемиологической эффективности качества диагностики ГТИБПим, осуществляемой на этих территориях.

В целом результаты проведенного исследования свидетельствуют о существенных различиях в проявлениях превалентности ГТИБПим как между одноименными группами исследуемых территорий, так и между разными когортами на каждой из них. Среди анализируемых муниципальных образований наименьшее неблагополучие по выраженности превалентности ГТИБПим выявлено не только в более благоприятном по антропогенным нагрузкам г. Октябрьский, но и в наиболее отягощенном в этом отношении г. Салават. При этом максимальная величина общей превалентности ГТИБПим регистрировалась в г. Уфа. Эта территория в разы превосходила гг. Sterлитамак и Салават по проявлениям превалентности ГТИБПим среди населения и многократно – по величине атрибутивного риска. Столь низкие величины показателей исследуемой патологии в экологически неблагополучных гг. Салават и Sterлитамак, близкие к таковой в наименее антропогенно загрязненном г. Октябрьский, могут свидетельствовать о некоем «протективном» влиянии среды обитания и, вероятно, медико-социальных условий данных городов на формирование показателя превалентности ГТИБПим. Указанное требует дальнейших уточнений относительно влияния на этот процесс химических загрязнителей при разных путях их поступления в организм с использованием методологии оценки неканцерогенного риска (Р 2.1.10.1920 – 04) [6, 13, 15].

Вторая ранговая позиция по превалентности ГТИБПим, выявляемая у взрослых, в сравнении с другими когортами, не может отражать истинную ситуацию, поскольку популяция лиц 18 лет и старше представляет огромный пласт населения. Устранение данной систематической ошибки по когорте взрослого населения предполагает проведение исследований с выделением среди них наиболее адекватных обследуемых групп, используя методологию и дизайн эпидемиологического наблюдения типа случай-контроль [11]. Результаты таких исследований позволят не только наиболее объективно выявить группы высокого риска среди взрослого населения по развитию у них ГТИБПим,

в 2/3 случаев представленных пиелонефритом [14], но также научно обосновать причины и условия их распространения. Среди них кроме определения роли экзогенных факторов очень важно изучить влияние на этот процесс медико-социальных условий, в частности оценить эпидемиологическую эффективность на исследованных территориях диагностики ГТИБПиМ и в том числе, хронического пиелонефрита. Очевидно, в г. Уфа диагностическая эффективность выявления ГТИБПиМ в большей степени соответствует общепринятым стандартам, по сравнению с таковыми в антропогенно отягощенных гг. Салават и Стерлитамак, а также в наименее загрязненном в техногенном отношении г. Октябрьский. Уточнение указанных положений в конечном итоге позволит оптимизировать мероприятия по эффективному управлению исследуемой патологией на разных уровнях оказания медицинской помощи таким больным и существенно улучшить качество их жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быкова О.Г. Дифференцированные подходы к наблюдению за детьми с пиелонефритом в амбулаторно-поликлинических условиях: автореф. дисс... канд. мед. наук. – Владивосток, 2013. – 24 с.
2. Васильева И.А., Добронравов В.А., Панина И.Ю., Трофименко И.И. и др. Качество жизни больных на различных стадиях хронической болезни почек // Нефрология. – 2013. – № 17 (2). – С. 60–66.
3. Зуева Л.П., С.Р. Еремин, Арсланов Б.И. Эпидемиологическая диагностика; 2-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Фолиант, 2009. – 312 с.
4. Кирилова Э.В., Ефимов Г.Е., Красовский В.О., Кайданек Т.В. и др. Эпидемиологическая оценка проявлений рака легких и уровней ингаляционного канцерогенного риска на территориях с различной техногенной нагрузкой // Медицинский альманах. – 2012. – № 3 (22). – С. 179–182.
5. Лоран О.Б., Синякова А.Я. Воспалительные заболевания органов мочевой системы. Актуальные вопросы. – М.: МИА, 2008. – 88 с.
6. Петров С.Б., Петров Б.А. Влияние аэротехногенных загрязнителей городской среды на заболеваемость детского населения болезнями мочеполовой системы // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3. – С. 143–146.
7. Покровский В.И., Брико Н.И. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины: руководство к практическим занятиям: учеб. пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 400 с.
8. Савилов Е.Д. Теоретические аспекты управления инфекционной заболеваемости в условиях техногенного загрязнения окружающей среды // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 1. – С. 43–46.
9. Савилов Е.Д. Техногенное загрязнение окружающей среды – новые факторы риска инфекционной патологии // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. – № 2. – С. 4–8.
10. Симонова Н.И. Роль профессиональных производственных факторов в формировании региональных техногенных экологических рисков: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1998. – 48 с.

11. Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. – М.: Сфера, 1998. – 352 с.

12. Хузиханов Ф.В., Алиев Р.М. Роль социально-гигиенических и медико-биологических факторов в развитии хронического пиелонефрита // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9 (4). – С. 752–755.

13. Шайхиева Г.М., Ефимов Г.Е., Кайданек Т.В., Кучимова Н.А. Эпидемиологическая оценка проявлений острых кишечных инфекций и эффектов неканцерогенного воздействия химических загрязнителей питьевой воды на здоровье населения г. Уфа // Медицинский альманах. – 2012. – № 3 (22). – С. 67–70.

14. Шарафутдинов М.А. Социально-гигиенические аспекты болезней мочеполовой системы и медико-организационные основы медицинской помощи больным (в условиях Республики Башкортостан): автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2011. – 46 с.

15. Штина И.Е., Землянова М.А., Устинова О.Ю., Репецкая М.Н. и др. Клинико-анамнестические особенности и состояние иммунитета при хроническом пиелонефрите у детей в условиях внешнесредового воздействия металлов // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 7. – С. 180–183.

16. Drey N., Roderick P. et al. A population based study of the incidence and outcomes of diagnosed of chronic kidney disease // Am. J. Kid. Dis. – 2003. – N 42 (4). – P. 677–684.

17. Nicolle L. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis // Urol. Clin. North Am. – 2008. – Vol. 35, N 1. – P. 1–12.

REFERENCES

1. Bykova O.G. Differentiated approaches to the observation of the children with pyelonephritis in the conditions of ambulatory and polyclinic: avtoref. diss... kand. med. nauk. – Vladivostok, 2013. – 24 s.
2. Vasil'eva I.A., Dobronravov V.A., Panina I.Ju., Trofimenko I.I. i dr. Quality of life of patients on different stages of chronic kidney disease // Nefrologija. – 2013. – № 17 (2). – S. 60–66.
3. Zueva L.P., S.R. Eremin, Arslanov B.I. Epidemiological diagnostics; 2-e izd., pererab. i dop. – SPb.: Foliant, 2009. – 312 s.
4. Kirilova Je.V., Efimov G.E., Krasovskij V.O., Kajdanek T.V. i dr. Epidemiological estimation of manifestations of lung cancer and levels of inhalation carcinogenic risk on the areas with different technogenous load // Medicinskij al'manah. – 2012. – № 3 (22). – S. 179–182.
5. Loran O.B., Sinjakova A.Ja. Inflammatory diseases of urinary system organs. Actual problems. – M.: MIA, 2008. – 88 s.
6. Petrov S.B., Petrov B.A. Influence of aerotechnogenous contaminations of city environment on the morbidity of children population with urogenital system diseases // Fundamental'nye issledovaniya. – 2013. – № 3. – S. 143–146.
7. Pokrovskij V.I., Briko N.I. General epidemiology with basis of evidence-based medicine: guideline

for practical exercises: tutorial. – М.: GJeOTAR-Media, 2010. – 400 s.

8. Savilov E.D. Theoretical aspects of management of infectious morbidity in the conditions of technogenous contamination of environment // Bjul. VSNC SO RAMN. – 2008. – № 1. – S. 43–46.

9. Savilov E.D. Technogenous contamination of environment – new factors of risk of infection pathology // Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. – 2011. – № 2. – S. 4–8.

10. Simonova N.I. Role of occupational industrial factors in the formation of regional technogenous ecological risks: avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. – М., 1998. – 48 s.

11. Fletcher S., Vagner Je. Clinical epidemiology. Basis of evidence-based medicine: per. s angl. – М.: Sfera, 1998. – 352 s.

12. Huzihanov F.V., Aliev R.M. Role of social-hygienic and medical-biological factors in the development of chronic pyelonephritis // Fundamental'nye issledovanija. – 2013. – № 9 (4). – S. 752–755.

13. Shajhieva G.M., Efimov G.E., Kajdanek T.V., Kuchimova N.A. Epidemiological estimation of manifestations

of acute enteric infections and effects of non-carcinogenic influence of pollutants of drinking water on the health of population of Ufa // Medicinskij al'manah. – 2012. – № 3 (22). – S. 67–70.

14. Sharafutdinov M.A. Social-hygienic aspects of diseases of urogenital system and medical-organizational basis of medical aid for the patients (in conditions of the Bashkortostan Republic): avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. – М., 2011. – 46 s.

15. Shtina I.E., Zemljanova M.A., Ustinova O.Ju., Repeckaja M.N. i dr. Clinical-anamnestic features and state of immunity at the chronic pyelonephritis in children in the conditions of external environmental influence of metals // Fundamental'nye issledovanija. – 2011. – № 7. – S. 180–183.

16. Drey N., Roderick P. et al. A population based study of the incidence and outcomes of diagnosed of chronic kidney disease // Am. J. Kid. Dis. – 2003. – N 42 (4). – R. 677–684.

17. Nicolle L. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis // Urol. Clin. North Am. – 2008. – Vol. 35, N 1. – P. 1–12.

Сведения об авторах

Карпина Надежда Сергеевна – врач-терапевт, аспирант кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132; e-mail: karpina@fromru.com)

Никуличева Валентина Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Ефимов Георгий Емельянович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой эпидемиологии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (450000, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3; тел.: 8 (347) 272-11-60; e-mail: epidefim@mail.ru)

Кайданек Тамара Вячеславовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (e-mail: tkajdanek@mail.ru)

Шайхиева Гульназ Мубаракновна – ассистент кафедры эпидемиологии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (e-mail: schaichieva@mail.ru)

Information about the authors

Karpina Nadezhda Sergeevna – therapist, post-graduate student of the department of therapeutics and general medical practice with a course of geriatrics of Bashkir State Medical University (Dostoevsky str., 132, Ufa, 450005; e-mail: karpina@fromru.com)

Nikulicheva Valentina Ivanovna – doctor of medical sciences, professor of the department of therapeutics and general medical practice with a course of geriatrics of Bashkir State Medical University

Efimov Georgiy Emelyanovich – doctor of medical sciences, head of the department of epidemiology of Bashkir State Medical University (Lenin str., 3, Ufa, 450000; tel.: +7 (347) 272-11-60; e-mail: epidefim@mail.ru)

Kajdanek Tamara Vyacheslavovna – candidate of medical sciences, associate professor of the department of epidemiology of Bashkir State Medical University (e-mail: tkajdanek@mail.ru)

Shaykhiyeva Gulnaz Mubarakovna – assistant of the department of epidemiology of Bashkir State Medical University (e-mail: schaichieva@mail.ru)

А.С. Князева, Н.Н. Страмбовская

ЧАСТОТА ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (Чита)

Представлены результаты исследования встречаемости полиморфизма генотипов провоспалительных цитокинов IL-1b(T-31C), IL-2(T330G), IL-6(C-174G), TNF(G-308A), IL-17A(G-197A), IL-17F(His-166Arg) у 195 больных хронической ишемией головного мозга. Установлено повышение частоты носительства генотипов IL-1β-31CC, IL-6-174GG, IL17A-197AA, IL17F-166ArgArg, аллелей IL-1β-31C, IL17F-166Arg ($p < 0,05$) в клинической группе наблюдения.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, интерлейкины, хроническая ишемия головного мозга

FREQUENCY OF GENES POLYMORPHISM OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH CHRONIC ISCHEMIA OF CEREBRAL ISCHEMIA IN TRANSBAIKALIAN REGION

A.S. Knyazeva, N.N. Strambovskaya

Chita State Medical Academy, Chita

The results of research of occurrence of polymorphism of pro-inflammatory cytokines genotypes IL-1b (T-31C), IL-2(T330G), IL-6(C-174G), TNF(G-308A), IL-17A(G-197A), IL-17F (His-166Arg) in 195 patients with chronic cerebral ischemia are presented. The increase of frequency of a carriage of genotypes of IL-1β-31CC, IL-6-174GG, IL17A-197AA, IL17F-166ArgArg, alleles of IL-1β-31C, IL17F-166Arg is established ($p < 0,05$) in a clinical group.

Key words: genetic polymorphism, interleukines, chronic cerebral ischemia

Сосудистые поражения головного мозга в мире занимают 3-е место в структуре общей смертности, составляя при этом 11,3 % и уступая по частоте лишь сердечно-сосудистым заболеваниям и опухолям [6]. В нашей стране в течение последних 10 лет распространенность данной патологии увеличилась в 2 раза. С учетом прогрессирующего старения населения планеты эта проблема обещает оставаться актуальной и в будущем. Наиболее частой формой цереброваскулярной патологии является хроническая ишемия головного мозга. В отличие от острых нарушений мозгового кровообращения, связанных с патологией крупных экстра- и интракраниальных артерий или кардиогенными эмболиями, хроническая ишемия мозга обусловлена поражением мелких мозговых артерий (микроангиопатией), приводящим к корково-подкорковому разобщению с формированием когнитивных расстройств с последующей сосудистой деменцией [5].

Основными этиологическими факторами церебральной микроангиопатии являются артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз, сахарный диабет и другие факторы. К настоящему времени получены убедительные доказательства значимой роли воспаления в развитии гипертонической болезни, атеросклероза. Кроме этого, патологические процессы, развивающиеся в мозговой ткани при длительно существующей неконтролируемой артериальной гипертензии, атеросклерозе, имеют иммунологические механизмы, влияющие на проницаемость сосудистой стенки, инициацию локального воспаления и аутоиммунной агрессии в нервной ткани. Основными

участниками иммунных реакций являются молекулы межклеточного взаимодействия – цитокины, которые условно по функциям могут быть разделены на провоспалительные и противовоспалительные.

Учитывая новые направления в изучении генетических предикторов цереброваскулярной патологии, оказалось, что ряд исследователей обнаружил гены кандидаты артериальной гипертензии, дислипидемии, тромбофилии [2, 10, 12]. Однако исследования практически не коснулись генетического полиморфизма цитокинов при цереброваскулярной патологии [3]. Поэтому представляется интересным изучить полиморфизм генов цитокинов при хронической ишемии головного мозга и предположить возможное его влияние на течение патологического процесса в нервной ткани.

Цель работы: описать частоту генетического полиморфизма цитокинов IL-1b(T-31C), IL-2(T330G), IL-6(C-174G), TNF(G-308A), IL-17A(G-197A), IL-17F(His-166Arg) у больных хронической ишемией головного мозга (ХИГМ), осложненной когнитивной дисфункцией, и у здоровых резидентов, не имеющих объективных признаков цереброваскулярной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методом сплошной выборки в исследование были включены 195 больных хронической цереброваскулярной патологией с синдромом когнитивной дисфункции (средний возраст – $62,5 \pm 4,95$ лет), находившихся на стационарном лечении в ЛПУ г. Чита. В качестве критериев включения в группу использовались оценочные баллы со средними зна-

чениями: MMSE – $19,95 \pm 1,31$; Хачински – $6,47 \pm 0,97$; Гамильтон – $7,3 \pm 1,97$. Контрольную группу составили 149 здоровых резидентов Забайкальского края соответствующего возраста ($51 \pm 4,24$ лет; $p > 0,05$), не имеющих объективных признаков цереброваскулярной патологии.

Методом исследования послужила полимеразная цепная реакция (ПЦР) на ДНК лейкоцитов крови для выявления полиморфизма IL-1b(T-31C), IL-2(T330G), IL-6(C-174G), TNF(G-308A), IL-17A(G-197A), IL-17F(His-166Arg) (НПФ «Литех», Москва) с детекцией продукта амплификации в агарозном геле.

В соответствии с требованиями биомедицинской этики, утвержденными Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000), на участие в исследование было получено информированное согласие всех обследованных лиц.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2010, STATISTICA 6.1 (Stat Soft Inc., США). Для сравнения групп по качественному бинарному признаку применялся критерий χ^2 (Пирсона). Степень риска развития событий оценивали по величине отношения шансов (odds ratio (OR)) с расчетом для него 95% доверительного интервала (CI). Значения уровня $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате молекулярно-генетического исследования обнаружены все искомые мутации в гомо- и гетерозиготном состоянии. Отклонение от равновесия Харди – Вайнберга выявлено для полиморфизма IL-1b (T-31C), IL-17A (G-197A), IL-17F (His-166Arg) у больных хронической ишемией головного мозга с синдромом когнитивной дисфункции, полиморфизма IL-6 (C-174G) в группе здоровых резидентов,

преимущественно за счет разницы наблюдаемой и ожидаемой либо гетеро-, либо гомозиготности по мутантному аллелю (табл. 1).

При сравнении частот в клинической и контрольной группах в носительстве изучаемых полиморфизмов наблюдались отчетливые различия по генотипу IL-1b-31CC с преобладанием последнего у больных ХИМ ($p = 0,03$) и, соответственно, по аллелю IL-1b-31C у этих же исследуемых ($p = 0,006$) (табл. 2). Причем относительная вероятность выявления генотипа IL-1b-31CC у больных хронической ишемией головного мозга, в сравнении с контрольной группой, возрастала в 2,29 раза [CI 95%: 1,16–4,50], а риск развития хронической ишемии головного мозга с синдромом когнитивной дисфункции у носителей IL-1b-31CC был больше в 2,08 раза [CI 95%: 0,41–3,58]. Относительная вероятность же выявления аллеля IL-1b-31C у больных, в сравнении со здоровыми, была выше в 1,61 раза [CI 95%: 1,15–2,25], а риск развития хронической ишемии головного мозга с синдромом когнитивной дисфункции у носителей IL-1b-31C – в 1,4 раза [CI 95%: 1,09–1,78].

При сравнении частот генотипов в клинической и контрольной группах наблюдались отчетливые различия по генотипу IL-6-174GG с преобладанием последнего у больных ХИМ ($p = 0,0002$). Относительная вероятность выявления генотипа IL-6-174GG у больных хронической ишемией головного мозга с синдромом когнитивной дисфункции, в сравнении с контрольной группой, была в 1,14 раз выше [CI 95%: 0,72–1,81], а риск развития хронической ишемии головного мозга с синдромом когнитивной дисфункции у носителей IL-6-174GG больше в 1,1 раза [CI 95%: 0,75–1,71].

При сравнении частот в клинической и контрольной группах в носительстве изучаемых полиморфиз-

Таблица 1

Тест Харди – Вайнберга для изучаемых генетических полиморфизмов (χ^2 ; $df = 1$)

Полиморфизм	Генотип	Наблюдаемые частоты	HWE	χ^2	p
Контрольная группа (n = 149)					
IL-6(C-174G)	C/C	0,060	0,146	11,20	0,0008
	C/G	0,644	0,472		
	G/G	0,295	0,381		
Клиническая группа (n = 195)					
IL-1β (T-31C)	T/T	0,503	0,438	8,08	0,004
	T/C	0,318	0,448		
	C/C	0,179	0,115		
IL-17A(G-197A)	G/G	0,523	0,421	19,65	0,001
	G/A	0,251	0,456		
	A/A	0,226	0,123		
IL-17F(His-166Arg)	His/His	0,831	0,751	28,75	0,001
	His/Arg	0,072	0,231		
	Arg/Arg	0,097	0,018		

Примечание: указаны полиморфизмы с частотным отклонением от равновесия Харди – Вайнберга; жирным шрифтом выделены частоты генотипов с максимальным отклонением.

мов наблюдались отчетливые различия по генотипу IL17A-197AA с преобладанием последнего у больных ХИМ ($p = 0,001$) (табл. 2). Причем относительная вероятность выявления генотипа IL17A-197AA у больных хронической ишемией головного мозга, в сравнении с контрольной группой, возрастала в 3,05 раза [CI 95%: 1,57–5,90], а риск развития хронической ишемии головного мозга с синдромом когнитивной дисфункции у носителей IL17A-197AA был больше в 1,53 раза [CI 95%: 0,88–2,64].

При сравнении частот в клинической и контрольной группах в носительстве изучаемых полиморфизмов наблюдались отчетливые различия по генотипу IL17F-166ArgArg с преобладанием последнего у больных ХИМ ($p = 0,0002$) и по аллелю IL17F-166Arg у этих же исследуемых ($p = 0,03$) (табл. 2). Причем относительная вероятность выявления генотипа IL17F-166ArgArg у больных хронической ишемией

головного мозга, в сравнении с контрольной группой, возрастала в 15,98 раза [CI 95%: 2,11–120,78], а риск развития хронической ишемии головного мозга с синдромом когнитивной дисфункции у носителей IL17F-166ArgArg был больше в 13,33 раза [CI 95%: 1,80–98,3]. Относительная вероятность выявления аллеля IL17F-166Arg у больных, в сравнении со здоровыми, была выше в 1,76 раза [CI 95%: 1,06–2,92], а риск развития хронической ишемии головного мозга с синдромом когнитивной дисфункции у носителей IL17F-166Arg – в 1,65 раза [CI 95%: 1,04–2,62].

Исследования последних лет делают акцент на том, что провоспалительные цитокины являются неотъемлемой частью каскада реакций, входящих в состав биологической мультисистемы – цитокиновой сети, предназначенной для регуляции процессов гомеостаза различных систем организма: иммунной, кроветворной, нервной, эндокринной и др. [11]. Так,

Таблица 2

Частота встречаемости аллелей и генотипов изучаемых полиморфизмов у больных ХИГМ, осложненной когнитивной дисфункцией, и здоровых резидентов

Полиморфизм	Генотип, аллель	Частота аллеля, генотипа		p	χ^2	OR [95% CI]	ОШ [95% CI]
		ХИГМ с Д ($n = 195$)	Контроль ($n = 149$)				
IL-1 β (T-31C)	T/T	98 (50,3 %)	90 (60,4 %)	0,03	6,76	0,66 [0,43–1,02]	2,08 [1,16–3,73]
	T/C	62 (31,8 %)	46 (30,9 %)			1,04 [0,66–1,65]	
	C/C	35 (17,9 %)	13 (8,7 %)			2,29 [1,16–4,50]	
	T	258 (0,662)	226 (0,758)	0,006	7,60	0,62 [0,44–0,87]	1,40 [1,09–1,78]
	C	132 (0,338)	72 (0,242)			1,61 [1,15–2,25]	
IL-2(T330G)	T/T	70 (35,9 %)	57 (38,3 %)	0,6	1,02	0,90 [0,58–1,41]	1,33 [0,74–2,37]
	T/G	100 (51,3 %)	78 (52,3 %)			0,96 [0,63–1,47]	
	G/G	25 (12,8 %)	14 (9,4 %)			1,42 [0,71–2,83]	
	T	240 (0,615)	192 (0,644)	0,44	0,60	0,88 [0,65–1,21]	1,08 [0,88–1,32]
	G	150 (0,385)	106 (0,356)			1,14 [0,83–1,55]	
IL-6(C-174G)	C/C	40 (20,5 %)	9 (6,0 %)	0,0002	17,23	4,01 [1,88–8,57]	1,1 [0,75–1,71]
	C/G	92 (47,2 %)	96 (64,4 %)			0,49 [0,32–0,76]	
	G/G	63 (32,3 %)	44 (29,5 %)			1,14 [0,72–1,81]	
	C	172 (0,441)	114 (0,383)	0,12	2,38	1,27 [0,94–1,73]	0,90 [0,79–1,02]
	G	218 (0,559)	184 (0,617)			0,79 [0,58–1,07]	
TNF(G-308A)	G/G	158 (81,0 %)	131 (87,9 %)	0,21	3,08	0,59 [0,32–1,08]	1,37 [0,33–5,62]
	G/A	32 (16,4 %)	15 (10,1 %)			1,75 [0,91–3,37]	
	A/A	5 (2,6 %)	3 (2,03 %)			1,28 [0,30–5,45]	
	G	348 (0,892)	277 (0,93)	0,09	2,81	0,63 [0,36–1,09]	1,52 [0,92–2,53]
	A	42 (0,108)	21 (0,07)			1,59 [0,92–2,75]	
IL-17A(G-197A)	G/G	102 (52,3 %)	53 (35,6 %)	0,001	35,59	1,99 [1,28–3,08]	1,53 [0,88–2,64]
	G/A	49 (25,1 %)	83 (55,7 %)			0,27 [0,17–0,42]	
	A/A	44 (22,6 %)	13 (8,7 %)			3,05 [1,57–5,90]	
	G	253 (0,649)	189 (0,634)	0,69	0,15	1,07 [0,78–1,46]	0,96 [0,78–1,17]
	A	137 (0,351)	109 (0,366)			0,94 [0,69–1,29]	
IL-17F(His-166Arg)	His/His	162 (83,1 %)	126 (84,6 %)	0,0002	16,62	0,90 [0,50–1,60]	13,33 [1,80–98,3]
	His/Arg	14 (7,2 %)	22 (14,8 %)			0,45 [0,22–0,91]	
	Arg/Arg	19 (9,7 %)	1 (0,7 %)			15,98 [2,11–120,78]	
	His	338 (0,867)	274 (0,919)	0,03	4,79	0,57 [0,34–0,95]	1,65 [1,04–2,62]
	Arg	52 (0,133)	24 (0,081)			1,76 [1,06–2,92]	

Примечание: жирным шрифтом помечена достоверная вариабельность носительства аллелей в группах.

например, интерлейкин-1, -6, -17 (IL-1, IL-6, IL-17) не только являются важнейшими регуляторами сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, свертывания крови и фибринолиза, но и активно продуцируются в ишемизированном мозге (астроциты, нейроны) [5, 6]. Установлена причастность IL-1 β к нейродегенеративным явлениям, сопровождающим патологию деменций. Стимулируя эндотелиоциты, моноциты и макрофаги, IL-1 β приводит к экспрессии тканевого фактора (TF) на эндотелиоцитах и моноцитах. При этом в циркуляции появляется тромбин, действие которого на рецепторы, активируемые протеиназами моноцитов/макрофагов, увеличивает адгезию мононуклеаров к эндотелию и повышает синтез IL-1, IL-6. Таким образом, возникает замкнутый круг: IL-1 повышает экспрессию TF, под действием которого в кровотоке образуется тромбин, который стимулирует образование IL-1; IL-6 приводит к появлению новых порций тромбина, усиливающего синтез IL-1, IL-6, что не только усиливает вазоспазм, миграцию лейкоцитов через гематоэнцефалический барьер, но и может способствовать развитию ДВС [13, 14]. Основное действие IL-17 заключается в активации нейтрофилов и макрофагов в месте воспаления, а также в усилении активности большинства цитокинов, особенно провоспалительных (интерлейкина-1 β , интерлейкина-6).

По данным литературы [3, 4], у лиц, гомо- или гетерозиготных по высоко продуцирующему аллелю IL-1 β , производится, соответственно, в 4 или 2 раза больше этого провоспалительного цитокина, чем у лиц, гомозиготных по дикому аллелю этого гена [8]. Гиперпродукция IL-6 чаще сочетается с носительством аллеля гена IL6-174G, чем аллеля IL6-174C, что указывает на наличие генетической предрасположенности к повышению продукции IL-6 [1]. Также повышенная продукция интерлейкина 17 наблюдалась при носительстве аллеля 17A-197A, 17F-166Arg [7].

Соответственно, можно предположить, что у носителей полиморфизма генов цитокинов IL-1 β , IL-6, IL17 повышенная их экспрессия приведет к развитию каскада патоиммунологических реакций, проявляющихся в виде ишемического, аутоиммунного повреждения головного мозга, приводящих к хронической церебральной ишемии.

Таким образом, генетически опосредованный дисбаланс цитокинов с увеличением концентрации провоспалительных интерлейкинов влияет на основные физиологические механизмы и приводит к прокоагулянтным сдвигам и инициации воспаления.

Носительство других полиморфных вариантов генов цитокинов, изучаемых нами, не различалось в группах наблюдения, однако их влияние на развитие и течение патологического процесса весьма вероятно. Так, по данным литературы, полиморфизм гена IL-2 в позиции -330G ассоциирован с низкой продукцией этих интерлейкинов, что приводит к относительному повышению продукции таких провоспалительных цитокинов, как IL-1, IL-6, IL-17, TNF- α [7]. Аллельный вариант TNF 308A повышает транскрипционную активность гена TNF α и, соответственно, продукцию тумор-некротического фактора [9].

ВЫВОДЫ

У больных хронической ишемией мозга с синдромом когнитивной дисфункции выявлены все варианты изучаемых полиморфизмов генов цитокинов, большинство которых в носительстве подчинено равновесию Харди – Вайнберга. Выявленные нами повышенные частоты носительства генотипов IL-1 β -31CC, IL-6-174GG, IL17A-197AA, IL17F-166ArgArg, аллелей IL-1 β -31C, IL17F-166Arg у больных дисциркуляторной энцефалопатией указывают на возможное их участие в потенцировании хронического воспаления в сосудистом русле, которое ведет к вторичным изменениям в нервной ткани и предопределяет течение заболевания.

На основании вышесказанного можно сделать вывод о том, что формирование хронической сосудистой патологии головного мозга и ее прогрессирование зависит не только от выраженности эндотелиальной дисфункции, атерогенеза и изменений гемостаза, но и от нарушений продукции цитокинов, выраженных в увеличении концентрации провоспалительных интерлейкинов, в том числе и генетически детерминированных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виноградова С.В. Роль полиморфизма генов цитокинов в развитии заболеваний печени // Гастроэнтерология. – 2004. – Т. 5, № 19. – С. 15–20.
2. Воевода М.И., Шахтштейнер Е.В., Максимов В.Н., Куликов И.В. и др. Полиморфизм гена аполипопротеина Е и атеросклероз // Атеросклероз. – 2008. – Т. 4, № 1. – С. 11–26.
3. Гомазков О.А. Нейротрофические факторы мозга. Справочно-информационное издание [Электронный ресурс]. – М., 2004.
4. Громова А.Ю., Симбирцев А.С. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т.4, № 2. – С. 3–12.
5. Жданов Г.Н. О связи течения ишемического инсульта головного мозга с содержанием интерлейкина-4 в сыворотке крови больных // Иммунология. – 2006. – Т. 27, № 1. – С. 26–27.
6. Жданов Г.Н., Герасимова М.М. Иммунологические критерии в прогнозировании течения и исхода ишемического инсульта // Неврологический журнал. – 2005. – Т. 10, № 1. – С. 19–21.
7. Коненков В.И., Смольникова М.В. Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов человека и их рецепторов // Медицинская иммунология. – 2008. – № 1. – С. 6.
8. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аллельный полиморфизм интерлейкина-1 β при геликобактериозе // РЖГГК. – 2008. – № 5. – С. 4–11.
9. Рыдловская А.В., Симбирцев А.С. Функциональный полиморфизм гена TNF α и патология // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 4–10.
10. Савинкова Е.А., Заварин В.В., Мазур Е.С. Генетический полиморфизм в патогенезе артериальной гипертензии и гипертрофии левого желудочка // Верхневолжский медицинский журнал. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 16–21.

11. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 9–17.

12. Страмбовская Н.Н., Витковский Ю.А. Влияние носительства первичных тромбофилий на течение ишемического инсульта // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 3. – С. 141–142.

13. Hack C.E. Derangements of coagulation and fibrinolysis in infectious diseases // Contributions to microbiology. – 2003. – Vol. 10. – P. 19–37.

14. Nawroth D.P., Stern D.M. A pathway of coagulation on endothelial cells // J. Cell. Biochem. – 1985. – № 4. – P. 253–264.

REFERENCES

1. Vinogradova S.V. Role of cytokines genes polymorphism in the development of liver diseases // Gastroenterologiya. – 2004. – Т. 5, № 19. – С. 15–20.

2. Voevoda M.I., Shahtshnejder E.V., Maksimov V.N., Kulikov I.V. i dr. Apolipoprotein E gene polymorphism and atherosclerosis // Ateroskleroz. – 2008. – Т. 4, № 1. – С. 11–26.

3. Gomazkov O.A. Neurotoxic factors of brain. Informational edition [Elektronnyj resurs]. – M., 2004.

4. Gromova A.Ju., Simbircev A.S. Polymorphism of human genes of IL-1 family // Citokiny i vospalenie. – 2005. – Т.4, № 2. – С. 3–12.

5. Zhdanov G.N. To the connection of the course of ischemic cerebral stroke with contents of interleukin-4 in blood serum of patients // Immunologiya. – 2006. – Т. 27, № 1. – С. 26–27.

6. Zhdanov G.N., Gerasimova M.M. Immunological criteria in the prediction of the course and outcome of ischemic stroke // Nevrologicheskij zhurnal. – 2005. – Т. 10, № 1. – С. 19–21.

7. Konenkov V.I., Smol'nikova M.V. Structural basics and functional value of allelic polymorphism of human cytokines genes and their receptors // Medicinskaja immunologiya. – 2008. – № 1. – С. 6.

8. Maev I.V., Kucherjavij Ju.A., Oganessian T.S. Allelic polymorphism of interleukin-1b at the helicobacteriosis // RZhGGK. – 2008. – № 5. – С. 4–11.

9. Rydlovskaja A.V., Simbircev A.S. Functional polymorphism of TNF α gene and the pathology // Citokiny i vospalenie. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 4–10.

10. Savinkova E.A., Zavarin V.V., Mazur E.S. Genetic polymorphism in the pathogenesis of arterial hypertension and left ventricle hypertrophy // Verhnevolzhskij medicinskij zhurnal. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 16–21.

11. Simbircev A.S. Cytokines – a new system of regulation of defense reaction of an organism // Citokiny i vospalenie. – 2002. – № 1. – С. 9–17.

12. Strambovskaia N.N., Vitkovskij Ju.A. Influence of carriage of primary thrombophilia on the course of ischemic stroke // Bjul. VSNC SO RAMN. – 2008. – № 3. – С. 141–142.

13. Hack C.E. Derangements of coagulation and fibrinolysis in infectious diseases // Contributions to microbiology. – 2003. – Vol. 10. – P. 19–37.

14. Nawroth D.P., Stern D.M. A pathway of coagulation on endothelial cells // J. Cell. Biochem. – 1985. – № 4. – P. 253–264.

Сведения об авторах

Князева Анна Сергеевна – аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, врач-невролог КГБУЗ «Клинико-диагностический центр» г. Хабаровска (672090 г. Чита ул. Горького 39а; тел.: 8 (3022) 75-86-68; e-mail: knyazanna@list.ru)

Страмбовская Наталья Николаевна – кандидат медицинских наук; доцент Научно-исследовательского института молекулярной медицины, заведующая лабораторией молекулярной генетики, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (e-mail: strambovskaia@yandex.ru)

Information about the authors

Knyazeva Anna Sergeevna – postgraduate student on the department of neurology, neurosurgery and medical genetics of Chita State Medical Academy, neurologist of Clinical and Diagnostic Center of Khabarovsk (Gorkogo str., 39a, Chita, 672090, tel.: +7 (3022) 75-86-68; e-mail: knyazanna@list.ru)

Strambovskaia Natalya Nikolaevna – candidate of medical sciences, associate professor of Research Institute of Molecular Medicine, head of the laboratory of molecular genetic, associate professor of the department of neurology, neurosurgery and medical genetics of Chita State Medical Academy (e-mail: strambovskaia@yandex.ru)

С.Ю. Лаврик ^{1, 2}, С.В. Домитрак ², В.В. Шпрах ¹

МИНИМАЛЬНАЯ МОЗГОВАЯ ДИСФУНКЦИЯ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ФАКТОРЫ РИСКА, КЛИНИЧЕСКИЕ, НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И НЕЙРОПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

¹ ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава РФ (Иркутск)

² Клиники ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Иркутск)

По данным анкетирования 1155 детей в возрасте 2–8 лет, посещающих организованные детские учреждения, распространенность минимальной мозговой дисфункции (ММД) в Иркутске в среднем составила 11,3 %, в преддошкольном возрасте – 14 %, в дошкольном – 11,8 %, в раннем школьном – 8,3 %. Проведено комплексное клиничко-нейрофизиологическое и нейропсихофизиологическое исследование 173 детей с ММД в возрасте 2–8 лет. Изучены факторы риска, клинические особенности и темпы развития высших психических функций у детей с ММД, установлены 3 ее клинических варианта – регредийный, регредийный с легкой церебральной органической недостаточностью и прогредийный. Выделено два типа клинического течения – благоприятный и неблагоприятный; к благоприятному типу был отнесен регредийный вариант ММД. Показано, что возможно раннее выявление клинических, нейрофизиологических и нейропсихофизиологических особенностей, что способствует повышению эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий у детей с ММД.

Ключевые слова: минимальная мозговая дисфункция, высшие психические функции, нейрофизиология, нейропсихофизиология

MINIMAL CEREBRAL DYSFUNCTION: PREVALENCE, RISK FACTORS, CLINICAL, NEUROPHYSIOLOGICAL AND NEUROPSYCHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS

S.Y. Lavrik ^{1, 2}, S.V. Domitrak ², V.V. Shprakh ¹

¹ Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk

² Clinics of Irkutsk State Medical University, Irkutsk

According to the survey of 1155 children of 2–8 years attending nurseries and schools, the prevalence of minimal cerebral dysfunction (MCD) in Irkutsk was 11,3 % on average, 14 % in toddlers, 11,8 % in preschool age and 8,3 % in the early school age. Complex clinical-neurophysiological and neuropsychophysiological research was carried out in 173 children of 2–8 years with MCD. Risk factors, clinical features and rates of higher mental functions in toddlers and children of preschool and early school age with MCD were investigated. 3 clinical variants of MCD were detected – regredient, regredient with mild cerebral organic insufficiency and progredient. Two types of clinical flow (favorable and unfavorable) were defined; the regredient variant of MCD refers to the favorable one. The possibility of early revealing of clinical, neurophysiological and neuropsychophysiological peculiarities was showed, that promoted increase of efficiency of treatment-rehabilitation measures in children with MCD.

Key words: minimal cerebral dysfunction, higher mental functions, neurophysiology, neuropsychophysiology

Одной из наиболее распространенных форм нервно-психических нарушений в детском возрасте является минимальная мозговая дисфункция (ММД), проявляющаяся возрастной незрелостью отдельных высших психических функций (ВПФ), их дисгармоничным развитием. По общему интеллектуальному развитию дети с ММД не отстают от сверстников, но при этом испытывают значительные трудности школьного обучения и социальной адаптации [2, 3, 6, 8, 9, 10]. В англоязычных странах ММД относят к «потенциально косвенно опасным» заболеваниям, так как в 2–5 % случаев происходит трансформация ММД во взрослое состояние; показано, что 30–40 % из них вполне адаптированы в социальной среде, 30–50 % страдают от этих симптомов, а у 10–20 % ухудшено качество жизни из-за проблем с законом, алкоголизма или наркомании [1, 5, 10, 11, 12].

Целью исследования явилось изучение распространенности, структуры, факторов риска, вариантов и типов клинического течения ММД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования стали 173 ребенка в возрасте 2–8 лет (средний возраст – $4,7 \pm 1,7$ лет) с ММД. Диагноз ММД устанавливался при наличии соответствующих диагностических критериев, согласно МКБ-10. Исходя из определения ММД, критерием исключения из исследования были стойкие и выраженные неврологические расстройства, такие, как параличи или парезы, нарушения функций сенсорных систем и др. Нозологическая принадлежность обследованного контингента детей и распределение больных по полу и возрасту отражены в таблице 1, составленной по материалам общеклинического обследования. Все дети были разделены на три группы: группа 1 – 64 ребенка преддошкольного возраста (2–4 года); группа 2 – 55 детей дошкольного возраста (5–6 лет), группа 3 – 54 ребенка раннего школьного возраста (7–8 лет).

Всем больным проводились неврологическое исследование, анкетирование на выявление факторов риска развития и клинических признаков ММД, компьютерная электроэнцефалография (ЭЭГ),

Основные формы расстройств в обследованных группах

Клинические проявления	Группа 1 (n = 64)		Группа 2 (n = 55)		Группа 3 (n = 54)	
	Ж (n = 25)	М (n = 39)	Ж (n = 14)	М (n = 41)	Ж (n = 22)	М (n = 32)
Нарушения речевого развития (детские дисфазии)	18	34	6	27	1	4
Нарушение выполнения целенаправленных действий (диспраксия)	8	21	2	9	–	2
Расстройства развития школьных навыков (дисграфия, дислексия, дискалькулия)	–	–	4	11	9	12
Нарушения поведения (гиперактивность, импульсивность и др.)	21	41	14	35	21	19

детям от 4 лет и старше – нейropsychофизиологическое и речевое тестирование, реоэнцефалография (РЭГ), транскраниальная доплерография (ТКДГ), по показаниям – компьютерная (КТ ГМ) и магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ ГМ). Для уточнения механизмов церебральной дезинтеграции у 20 детей с признаками эпилептиформной активности в дневной записи ЭЭГ выполнялся продолженный видео-ЭЭГ (ВЭЭГ) мониторинг в течение 12–14 часов с обязательной записью ночного сна. Все исследования проводились дважды: при первом приеме и сразу же после завершения курса лечебно-реабилитационных мероприятий. Большинство детей наблюдали в динамике на протяжении 2,5–3 лет.

Нейрофизиологическое обследование проводили на компьютерных электроэнцефалографах DXNT-32 и «Энцефалан-ЭЭГР-19/26», ультразвуковом доплеровском приборе Kranzbühler Logidop-5, компьютерном реоэнцефалографе Regina 2000 с использованием комплекса программ нейropsychофизиологического тестирования Spike-Children v. 2.7 [4]. Указанные методы применялись для оценки характера и степени тяжести поражения ЦНС, составления индивидуальной программы реабилитации и оценки ее эффективности с использованием общепринятых методик лечения и реабилитации.

Для обработки результатов исследований применялись общепринятые методы вариационной статистики. Оценку достоверности статистических различий проводили параметрическими и непараметрическими методами, с помощью критериев Стьюдента, Манна – Уитни, Уилкоксона. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости не менее 95 %. Расчеты производились на персональном компьютере при помощи программ «Биостат», Statistica 6.0 и пакета анализа для программы MS Excel 2000.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам анкетирования 1155 детей в возрасте 2–8 лет выявлено, что распространенность ММД в организованных детских учреждениях г. Иркутска в среднем составила 11,3 %, максимальная ее частота зарегистрирована в дошкольном возрасте (14 %). Среди детей дошкольного возраста распространенность ММД составила 11,8 %, а в группе детей раннего школьного возраста – 8,3 % [7].

Отмечены определенные возрастно-половые особенности заболевания: отчетливое преобладание ММД среди мальчиков (16,3 % и 5,6 % соответственно), а также различная структура нарушений поведения у детей обоего пола (рис. 1). Так, у мальчиков жалобы на повышенную двигательную активность, импульсивность и дефицит внимания отмечались уже в возрасте 2–4 лет. Подобные изменения у девочек в дошкольном возрасте зачастую протекали под маской невротических реакций, проявляясь в основном повышенной капризностью, плаксивостью, негативизмом. Однако уже в возрасте 5–6 лет у девочек отмечалось увеличение удельного веса нарушений поведения, достигающее максимума к периоду школьного обучения (95,5 %).

По результатам анализа неблагоприятных медико-биологических, наследственных и социальных факторов наиболее значимыми факторами риска развития ММД в среднем по группам явились: воспалительные заболевания почек у матери во время беременности (67,1 %), хронические воспалительные заболевания репродуктивной сферы (56,6 %), угроза прерывания беременности (39,3 %), хроническая внутриутробная гипоксия плода (54,3 %), патологическое течение родов (57,8 %), оценка по шкале Апгар 7 баллов и ниже (86,1 %), наследственная отягощенность по ММД со стороны отца (63,6 %). Несмотря на то, что большинство указанных патологических факторов зачастую не вызывают грубых структурных изменений в ЦНС, тем не менее, отдаленные последствия их воздействия могут приводить к стойким нарушениям поведения, трудностям формирования школьных навыков и прогрессирующей дезадаптации ребенка в социальной среде.

Анамнестический ретроспективный анализ неврологических синдромов 1-го года жизни выявил, что наиболее часто у младенцев с последующим развитием ММД отмечались синдромы повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (73,9 %), задержки психомоторного развития (61,3 %), двигательных нарушений (37,6 %).

В дошкольном возрасте сопутствующие неврологические синдромы при ММД представлены церебрастеническими (24,3 %), невротическими (24,3 %), дискоординаторными (21,9 %) и речевыми (71,8 %) нарушениями. В дошкольном возрасте, несмотря на уменьшение частоты встречаемости речевых (47,3 %) и дискоординаторных нарушений

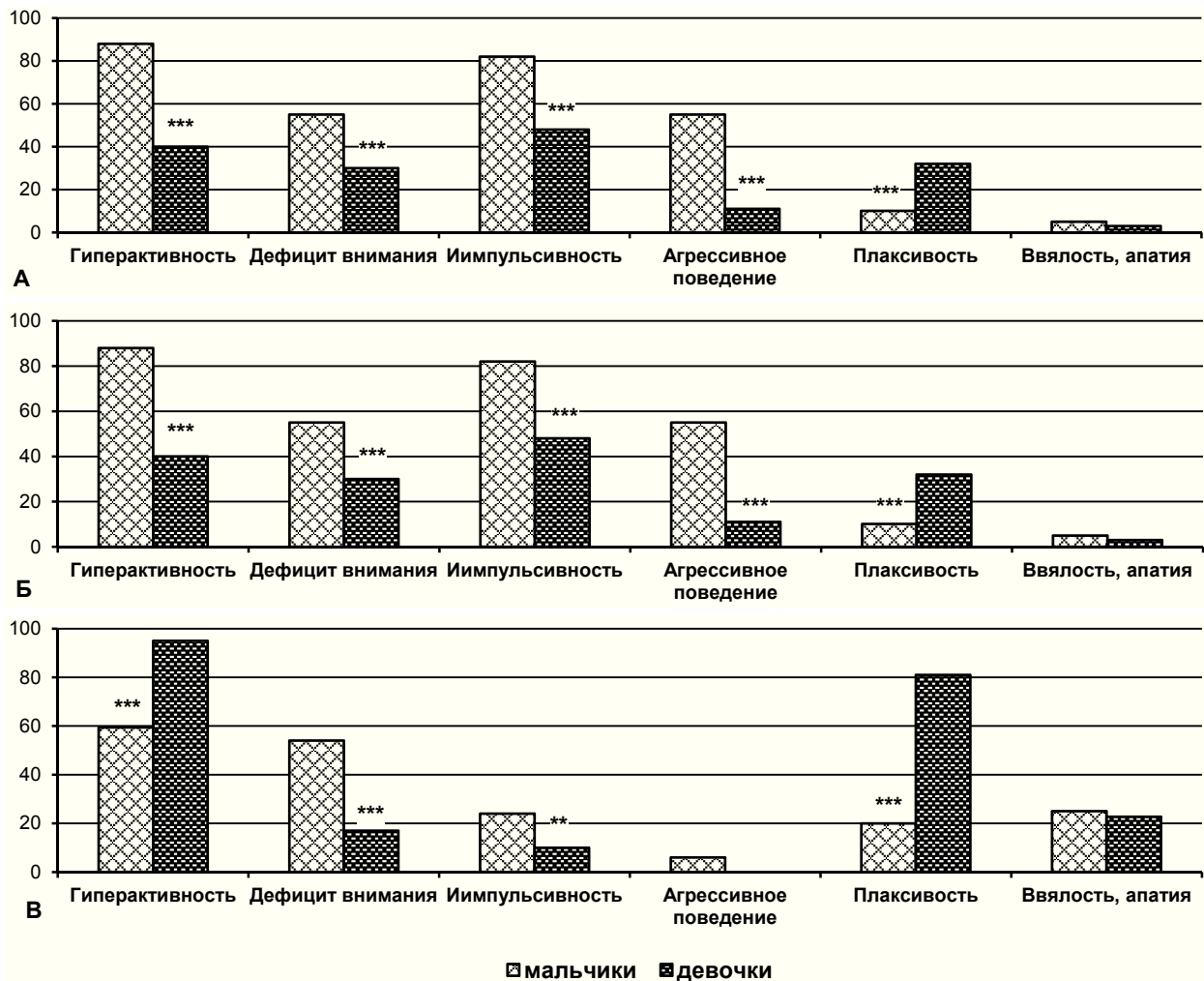


Рис. 1. Возрастно-половые особенности нарушений поведения у детей с минимальной мозговой дисфункцией (%): **А** – преддошкольный возраст (2–4 года); **Б** – дошкольный возраст (5–6 лет); **В** – ранний школьный возраст (7–8 лет); * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

(14,5 %), отмечалось достоверное увеличение вегетативных нарушений (12,7 %), церебрастенического (41,8 %) и невротического синдромов (30,9 %), в 36,4 % случаев наблюдался недостаточный контроль регуляции функции тазовых органов. В раннем школьном возрасте на первый план выходят жалобы церебрастенического характера (61,1 %), отмечаются вегетативные (20,4 %) и невротические расстройства (29,6 %).

Среди особенностей ЭЭГ у детей с ММД следует отметить феномен усиления синхронизации биоэлектрической активности (86,9 %), в большинстве случаев свидетельствовавший о недостаточной зрелости церебральных структур. Эпилептиформная активность в фоновой записи выявлялась у 25,4 % детей и проявлялась преимущественно в форме комплексов острая – медленная волна частотой 2–4 Гц, доброкачественных эпилептиформных разрядов детского возраста, полифазных комплексов амплитудой 180–350 мкВ, а также в виде фокальных нестимулированных острых волн замедленной частоты, значительно превышающих фоновую активность по амплитуде. Продолженный ВЭЭГ мониторинг цикла

«сон – бодрствование» проведен у 20 детей с выраженными признаками субклинической эпилептиформной активности в дневной записи, в результате чего у 12 детей (6,9 % от общего числа детей с ММД) было получено клинко-электрофизиологическое подтверждение эпилепсии. В последующем эти дети были исключены из экспериментальной группы и направлены на лечение к эпилептологу.

Анализ уровня мозгового кровотока выявил легкое и умеренное снижение средней ЛСК у 38,7 % детей с ММД. Из них снижение ЛСК в каротидном бассейне отмечалось у 64,2 % обследованных, гипоперфузия в вертебро-базиллярной системе – у 55,2 % детей, в большинстве случаев имело место диффузное снижение уровня мозгового кровотока (76,1 %). У подавляющего большинства детей с недостаточностью микроциркуляции отмечалась склонность к вазоспастическим реакциям (77,6 %), а снижение ЛСК при низком тоне артерий было выявлено у 16,4 %.

Изменения гемодинамики по данным РЭГ отмечались в 58,4 % случаев, из них нарушения пульсового кровенаполнения в каротидном бассейне наблюдались у 46,4 % обследованных. Подобные изменения

в бассейне позвоночных артерий составили 53,6 % случаев, при этом в целом гиперперфузия встречалась значительно чаще (62,3 %), что позволяет думать о компенсаторном включении соответствующих анастомозов.

Состояние развития ВПФ у детей дошкольного и раннего школьного возраста с ММД оценивали с помощью стандартизированного компьютерного комплекса программ Spike-Children v. 2.7. Тестирование детей с ММД позволило выявить существенные отклонения от возрастных нормативов и, в большинстве случаев, неравномерную динамику развития ВПФ. По целому ряду характеристик, таких, как вербальная слуховая и зрительная память, скорость реакции, концентрация внимания, утомляемость и др., отмечалась отчетливая тенденция к их ухудшению на этапе начального школьного обучения у всех детей с неблагоприятным типом течения заболевания, что свидетельствует о необходимости возможно раннего выявления и лечения детей с ММД.

В результате динамического наблюдения за детьми на протяжении 2,5–3 лет выделено три варианта клинического течения ММД: регрессирующий (50,3 % наблюдений), регрессирующий с легкой резидуальной церебральной органической недостаточностью (ЛРЦОН) (33,5 % наблюдений) и прогрессивный (16,2 % наблюдений).

Регрессирующий вариант достоверно ($p < 0,01$) чаще преобладал в группах детей преддошкольного и дошкольного возраста и после проведения 3–4-го курсов нейропротективной терапии характеризовался практически полным регрессом клинических симптомов и стойкой нормализацией нейрофизиологических показателей. Среди детей раннего школьного возраста данный вариант был зарегистрирован у 13,8 % детей.

Регрессирующий с легкой резидуальной церебральной органической недостаточностью (ЛРЦОН) вариант характеризовался постепенным уменьшением степени выраженности проявлений ММД, при этом полного регресса симптоматики не наблюдалось, а сохранялась резидуальная неврологическая симптоматика. При регрессирующем с ЛРЦОН варианте клинического течения ММД на первый план выходили нарушения поведения, которые регистрировались у 75,9 % детей, а также церебрастенический и невротический синдромы (46,6 % и 37,9 % случаев соответственно). Трудности формирования школьных навыков отмечались у 28,6 % детей.

В группу с прогрессивным течением ММД вошло 28 детей (16,2 %), из них детей преддошкольного возраста – 10,7 % (3 ребенка), дошкольного возраста – 28,6 % (8 детей) и раннего школьного возраста – 60,7 % (17 детей). В процессе динамического наблюдения обращало на себя внимание появление новых жалоб и неврологических синдромов, а также прогрессирование исходно имевшихся неврологических нарушений. У всех детей в структуре прогрессивного варианта ММД отмечались расстройства поведения. Трудности формирования школьных навыков встречались в 72 % случаев, детские дисфазии в преддошкольном и дошкольном возрасте – у 50 %

детей. Кроме того, при прогрессивном варианте отмечался высокий удельный вес детей с церебрастеническим (75 %), гиперкинетическим (53,6 %) и невротическим (46,4 %) синдромами.

В результате проведенного сравнительного анализа клинко-нейрофизиологических особенностей и исходов заболевания у детей с различными вариантами ММД в процессе наблюдения в течение 2,5–3 лет было выделено два типа клинического течения – благоприятный и неблагоприятный. К благоприятному типу ММД относился регрессирующий вариант, к неблагоприятному – регрессирующий с ЛРЦОН и прогрессивный варианты.

Отмечено, что благоприятный тип течения ММД преобладал в преддошкольном возрасте ($p < 0,01$), в то время как неблагоприятный тип течения ММД достоверно чаще встречался в группе детей раннего школьного возраста ($p < 0,05$).

При неблагоприятном типе течения ММД статистически значимым являлось сочетание нескольких неврологических синдромов: наличие 2 неврологических синдромов выявлено у 58,8 % детей, 3 синдромов – у 9,3 % детей с неблагоприятным типом течения ММД, отмечено их взаимоотягивающее влияние.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом вышеизложенного, а также современных научных представлений симптомокомплекс ММД, безусловно, следует рассматривать как разнородную группу заболеваний, основное клиническое «ядро» которой составляют последствия ранних локальных повреждений головного мозга, характеризующиеся нарушением развития отдельных высших психических функций при отсутствии выраженного снижения интеллекта, в сочетании с расстройствами поведения и эмоциональной сферы, приводящими в случае прогрессирования к социальной дезадаптации ребенка. Высокая медико-социальная и экономическая значимость данной проблемы диктует необходимость динамического наблюдения за детьми с высокой степенью вероятности возникновения неврологической патологии перинатального генеза, в частности, ее легких, до поры скрытых форм и проявлений. Своевременное выявление ведущих клинко-нейрофизиологических синдромов, типов и вариантов клинического течения заболевания, нейропсихологических и психофизиологических расстройств у детей с ММД представляет важную задачу, поскольку именно это дает возможность разработки дифференцированных подходов к нейропротективной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова В.А., Братова Е.А. Перинатальные поражения центральной нервной системы и их последствия в практике педиатра: учеб. пособие для врачей. – СПб.: МАПО, 2008. – 70 с.
2. Белоусова Е.Д., Никанорова М.Ю. Синдром дефицита внимания и гиперактивности // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – № 3. – С. 39–42.

3. Заваденко Н.Н. Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте. – М.: Академия, 2005. – 256 с.

4. Лаврик С.Ю., Стародубцев А.В. Применение нейрорепсихологического тестирования в диагностике дизонтогенеза высших психических функций и реабилитации детей с ограниченными возможностями вследствие заболеваний центральной нервной системы: учебно-методическое пособие. – Иркутск: РИО ИГИУВа, 2005. – 42 с.

5. Лаврик С.Ю., Шпрах В.В., Домитрак С.В. и др. Распространенность минимальной мозговой дисфункции в детской популяции города Иркутска // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т. 113, № 6. – С. 114–117.

6. Морозова Е.А., Ратнер Ф.Л. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: истоки, клиника, лечение: учеб пособие. – Казань: Астория, 2009. – 82 с.

7. Морозова Е.А. и др. Неврологические аспекты подростковой заболеваемости // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2010. – № 2. – С. 62–68.

8. Халецкая О.В., Трошин М.В. Минимальные дисфункции мозга в детском возрасте. – Н. Новгород, 1995. – 37 с.

9. Чутко Л.С., Пальчик А.Б., Кропотов Ю.Д. Синдром нарушения внимания с гиперактивностью у детей и подростков. – СПб., 2004. – 112 с.

10. Kumar G., Faden J., Steer R.A. Screening for attention-deficit/hyperactivity disorder in adult inpatients with psychiatric disorders // Psychol. Rep. – 2011. – Vol. 108 (3). – P. 815–824.

11. Review: prevalence of adult ADHD declines with age // Evid. Based Mental Health. – 2009. – Vol. 12. – P. 128.

12. Van Dongen-Boomsma M. et al. Relation between resting EEG to cognitive performance and clinical symptoms in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder // Neurosci. Lett. – 2010. – Vol. 469 (1). – P. 102–106.

REFERENCES

1. Aleksandrova V.A., Bratova E.A. Perinatal damages of central neural system and their consequences in the pediatrician's practice: tutorial for physicians. – SPb.: MAPO, 2008. – 70 s.

2. Belousova E.D., Nikanorova M.Ju. Attention deficit and hyperactivity disorder // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. – 2000. – № 3. – S. 39–42.

3. Zavadenko N.N. Hyperactivity and attention deficit in children. – M.: Akademija, 2005. – 256 s.

4. Lavrik S.Ju., Starodubcev A.V. Use of neuropsychophysiological testing in the diagnostics of dysontogenesis of higher mental functions and rehabilitation of children physically challenged after central neural system diseases: tutorial. – Irkutsk: RIO IGIUVa, 2005. – 42 s.

5. Lavrik S.Ju., Shprah V.V., Domitrak S.V. i dr. Prevalence of minimal cerebral dysfunction in children of Irkutsk // Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk). – 2012. – Т. 113, № 6. – С. 114–117.

6. Morozova E.A., Ratner F.L. Attention deficit and hyperactivity disorder: sources, clinics, treatment: tutorial. – Kazan': Astorija, 2009. – 82 s.

7. Morozova E.A. i dr. Neurological aspect of adolescents morbidity // Obshhestvennoe zdorov'e i zdavoohranenie. – 2010. – № 2. – S. 62–68.

8. Haleckaja O.V., Troshin M.V. Minimal cerebral dysfunctions in childhood. – N. Novgorod, 1995. – 37 s.

9. Chutko L.S., Pal'chik A.B., Kropotov Ju.D. Attention deficit and hyperactivity disorder in children and adolescents. – SPb., 2004. – 112 s.

10. Kumar G., Faden J., Steer R.A. Screening for attention-deficit/hyperactivity disorder in adult inpatients with psychiatric disorders // Psychol. Rep. – 2011. – Vol. 108 (3). – P. 815–824.

11. Review: prevalence of adult ADHD declines with age // Evid. Based Mental Health. – 2009. – Vol. 12. – P. 128.

12. Van Dongen-Boomsma M. et al. Relation between resting EEG to cognitive performance and clinical symptoms in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder // Neurosci. Lett. – 2010. – Vol. 469 (1). – P. 102–106.

Сведения об авторах

Лаврик Сергей Юрьевич – докторант кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава РФ (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; e-mail: slavrick@gmail.com)

Домитрак Светлана Викторовна – кандидат медицинских наук, невролог, нейрофизиолог Клиник ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Шпрах Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии, ректор ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»

Information about the authors

Lavrik Sergey Yurievich – doctoral candidate of the department of neurology and neurosurgery of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education (Yubileyniy microdistrict, 100, Irkutsk, 664079; e-mail: slavrick@gmail.com)

Domitrak Svetlana Viktorovna – candidate of medical sciences, neurologist, neurophysiologist of Clinics of Irkutsk State Medical University

Shprakh Vladimir Vladimirovich – doctor of medical sciences, professor, head of the department of neurology and neurosurgery of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education

Д.А. Лежнев, А.Р. Саракуева

КОНУСНО-ЛУЧЕВАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО СРЕДНЕГО ОТИТА

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Минздрава РФ (Москва)

Методом конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) височной кости обследованы 29 пациентов с острым средним отитом. Возраст больных колебался от 16 до 65 лет. С помощью КЛКТ выявлена симптоматика острого среднего отита. Изучены особенности изменений височной кости при данной патологии. Обоснована возможность использования конусно-лучевой компьютерной томографии в диагностике острого среднего отита.

Ключевые слова: конусно-лучевая компьютерная томография, острый средний отит

CONICAL RADIATION COMPUTER TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF ACUTE OTITIS MEDIA

D.A. Lezhnev, A.R. Sarakueva

Moscow State Medical-Stomatological University named after A.I. Evdokimov, Moscow

29 patients with acute otitis media were examined with use of the method of conical radiation computed tomography (CRCT) of temporal bone. The age of the patients was from 16 to 65 years. Symptomatology of acute otitis media was revealed with use CRCT. The peculiarities of changes of temporal bone at this pathology were studied. The possibility of use of conical radiation computed tomography in the diagnostics of acute otitis media was proved.

Key words: conical radiation computed tomography, acute otitis media

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на высокий уровень развития медицины, болезни уха, горла и носа совершенно не утратили своей актуальности, а стали ещё более значимой проблемой современного здравоохранения [4, 5].

Диагностика и лечение больных с заболеваниями среднего уха является одним из главных разделов оториноларингологии. Это связано с тем, что данная группа заболеваний является причиной не только потери слуха и увеличением числа плохо слышащих и глухих людей, но в ряде случаев и причиной тяжелых внутричерепных осложнений, угрожающих жизни больного [3, 6, 7].

Острый средний отит (*otia acuta media*) – воспалительный процесс, охватывающий все три отдела уха – барабанную полость, клетки сосцевидного отростка, слуховую трубу. В патологический процесс вовлекается только слизистая оболочка указанных полостей. Заболеваемость острым воспалением среднего уха и в настоящее время остается высокой и оставляет 13–25 % от всех заболеваний ЛОР-органов. Основные возбудители заболевания – пневмококк и гемофильная палочка, реже – моракселла [3, 6].

При отоскопии барабанная перепонка непрозрачная, утолщена, гиперемирована, иногда набухает. При пневматической отоскопии барабанная перепонка неподвижна; пробу Вальсальвы проводить не следует. Присутствуют характерные признаки кондуктивной тугоухости. Как правило, бактериологического исследования не проводят, если барабанная перепонка интактна,

однако его обязательно следует проводить в случае образования перфорации или при выполнении парацентеза [7, 8, 10, 11].

Стандартные рентгенологические методики исследования височных костей (рентгенография в проекциях Шуллера, Майера, Шоссе, Стенверса и др.) применяются достаточно давно и доказали свою полезность в обследовании, но позволяют получить лишь ориентировочную информацию о патологическом процессе [3, 6].

Таким образом, традиционная рентгенография височных костей не отвечает современным требованиям и не дает полного и точного представления о состоянии структур среднего уха, имеет ограниченную ценность за счет своей низкой чувствительности и специфичности [3, 6].

Конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) – методика рентгенологического исследования, получившая достаточно широкое распространение в стоматологической радиологии в течение последних нескольких лет [1, 2].

Принципиальное отличие конусно-лучевой компьютерной томографии от мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) заключается в форме пучка рентгеновского излучения. При конусно-лучевой томографии применяется не узкий пучок лучей, а конический луч, что позволяет в один оборот системы отсканировать необходимый анатомический объем. Кроме того, коническая форма луча в подобных аппаратах приводит к значительному снижению лучевой нагрузки на пациента, которая в среднем в 4–5 раз ниже, чем при МСКТ [1].

Резюмируя вышесказанное, можно заключить, что проблема диагностики и лечения воспалительных заболеваний среднего уха крайне актуальна и далека от окончательного решения с учетом появления новых, высокоинформативных, доступных методов лучевого исследования.

Цель работы: оценка возможностей конусно-лучевой компьютерной томографии височной кости в диагностике острого среднего отита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось методом конусно-лучевой компьютерной томографии высокого разрешения, в положении сидя, голова больного фиксирована в подголовнике. Во время сканирования система сканирования и детектор согласовано движутся вокруг головы обследуемого, совершая один оборот в 360°. Время сканирования занимало в среднем 20 секунд, происходил захват рентгеновского видео. В результате исследования получается первично трехмерное (3D) изображение высокого разрешения [2].

Таблица 1

Параметры сканирования

Время сканирования	20 секунд
Напряжение	120 кV
Сила тока	18,45 mAs
Воксель	0,3 мм
Лучевая нагрузка	0,07 мЗв

Обследованы пациенты ЛОР-отделения ГКБ № 50 на базе кафедры лучевой диагностики Центра стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ с клиническим диагнозом: острый средний отит. Возраст больных колебался от 16 до 65 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Основной жалобой пациентов с ОСО являлись ушная боль и снижение слуха на пораженной стороне. Пациенты указывали, что боль отдает в большинстве в заушную область, а также в висок, нижнюю челюсть, затылок, в область височно-нижнечелюстного сустава. Интенсивность колебалась от чувства тяжести, давления до выраженной распирающей головной боли. У 25 (86,2 %) обследованных пациентов боль усиливалась при перкуссии и пальпации заушной области на стороне пораженного уха. В 62,0 % наблюдений боль была постоянной, в 51,0 % – периодической. Интенсивность боли у одного и того же больного изменялась в течение суток. Чаше она усиливалась в утренние часы, что может свидетельствовать об ухудшении дренажа слуховой трубы в горизонтальном положении.

«Нетерпимая» боль при остром среднем отите не сопровождалась выделениями из уха.

Очередной по частоте была жалоба на снижение слуха – у 27 (93,1 %) пациентов, на аутофонию – у 12 (41,3 %), на шум в пораженном ухе – у 10 (34,4 %) пациентов.

У 5 (17,0 %) пациентов отмечались жалобы на отделяемое из уха слизисто-гнойного характера, большинство пациентов после возникновения гное-течения отмечали уменьшение интенсивности боли, а иногда и полное ее исчезновение.

Отоэндоскопия и отомикроскопия больным острым средним отитом проводилась ежедневно. Отомикроскопические признаки у этих пациентов соответствовали отоэндоскопическим признакам в день поступления до начала лечения и представлены в таблице 2. Типичная отоэндоскопическая картина ОСО представлена на рисунках 1, 2.

Таблица 2

Отомикроскопические и отоэндоскопические признаки при остром среднем отите

Отомикроскопические и отоэндоскопические признаки	Кол-во больных	
	Абс.	%
Гиперемия, инфильтрация барабанной перепонки	29	100,0
Нечеткость/отсутствие опознавательных контуров	27	93,1
Просвечивание гноного отделяемого	12	41,3
Выбухание барабанной перепонки	7	24,1
Слизисто-гноное отделяемое в наружном слуховом проходе	5	17,2
Перфорация барабанной перепонки	5	17,2
Пульсирующий рефлекс	3	10,3



Рис. 1. Фото. Отоэндоскопия левого уха. Острый левосторонний средний отит. Обозримы: инфильтрация и гиперемия барабанной перепонки; рукоятка молоточка; фибриновые массы; нижний квадрант барабанной перепонки выбухает.



Рис. 2. Фото. Отоэндоскопия правого уха. Острый правосторонний средний отит. Обозримы: рукоятка молоточка; инфильтрированная барабанная перепонка; втяжение барабанной перепонки; ретракционный карман.

Аудиометрию проводили в первые 2 дня с момента поступления всем больным ОСО. Типичным являлось наличие костно-воздушного интервала в 10–40 дБ по всему диапазону частот. Аудиометрические показатели, выявлявшие снижение слуха у большинства больных острым средним отитом, представлены на рисунке 3.

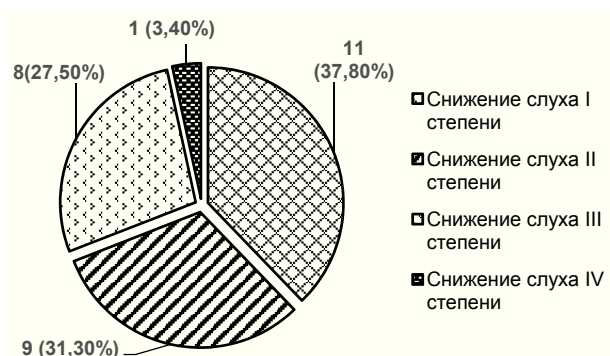


Рис. 3. Аудиометрические показатели больных острым средним отитом.

Данная диаграмма иллюстрирует, что у 96,5 % больных с разной степенью тяжести заболевания отмечалось значимое снижение слуха.

Тимпанометрию выполняли всем пациентам. До начала лечения на тимпанограмме у 100,0 % пациентов острым средним отитом регистрировался тип В, что, как известно, означает наличие жидкости за барабанной перепонкой.

Всем пациентам с острым средним отитом выполнены мультиспиральная и конусно-лучевая томография. Анализ диагностических изображений проводился по разработанной нами схеме, в которой оценивались следующие параметры:

- сосцевидный отросток (тип строения, пневматизация);
- наружный слуховой проход (просвет);

- барабанная перепонка (толщина);
- барабанная полость (пневматизация, костные стенки; карманы);
- слуховая труба (пневматизация);
- цепь слуховых косточек (положение);
- структуры внутреннего уха.

При изучении томограмм выявили широкий спектр КЛКТ-изменений, затрагивающих различные структуры височной кости при остром среднем отите. По нашим данным, типичная КЛКТ-семиотика ОСО включала в себя следующие изменения:

- блок устья слуховой трубы;
- нарушение пневматизации полостей среднего уха, характеризующееся наличием патологического субстрата в виде утолщенной слизистой и небольшого количества жидкости;
- утолщенная барабанная перепонка;
- нарушение цепи слуховых косточек.

Дисфункция слуховой трубы является одним из провоцирующих факторов в патогенезе острого среднего отита, в связи с этим весьма необходимо оценить состояния костного устья слуховой трубы. Сужение просвета за счет пристеночно утолщенной слизистой оболочки является признаком частичного блока слуховой трубы. Полное отсутствие пневматизации проявлялось на КЛКТ отсутствием участков воздушной плотности в костном устье слуховой трубы. Это связано с тем, что просвет тотально заполнен патологическим субстратом.

При оценке структур среднего уха определяли тип строения сосцевидного отростка (хорошо, умеренно, слабо развитая или отсутствующая ячеистая система) и оценивали степень пневматизации барабанной полости, антрума и ячеистой системы.

Нарушение пневматизации барабанной полости могло быть частичным или полным. При частичном нарушении пневматизации отмечался патологический субстрат, который располагался преимущественно вокруг слуховых косточек и пристеночно. При тотальном нарушении пневматизации барабанной полости цепь слуховых косточек и окна лабиринта были окружены жидкостью или мягкотканым субстратом. При остром среднем отите барабанная перепонка в зависимости от стадии воспаления может быть инфильтрирована (утолщена) и иметь перфорацию.

Цепь слуховых косточек в большинстве случаев не нарушена, но покрыта мягкотканым патологическим субстратом.

Среди обследованных пациентов *склеротический* тип строения сосцевидного отростка был у 5 больных, *пневматический* – у 23 больных, и у одного больного было выявлено сочетание продольного перелома сосцевидного отростка со *спонгиозным* типом строения сосцевидного отростка (рис. 4).

Снижение пневматизации ячеек сосцевидного отростка вследствие вытеснения воздуха патологическим жидкостным компонентом наблюдалось у 27 из 29 больных, т. е. в 93,1 % случаев (рис. 5).

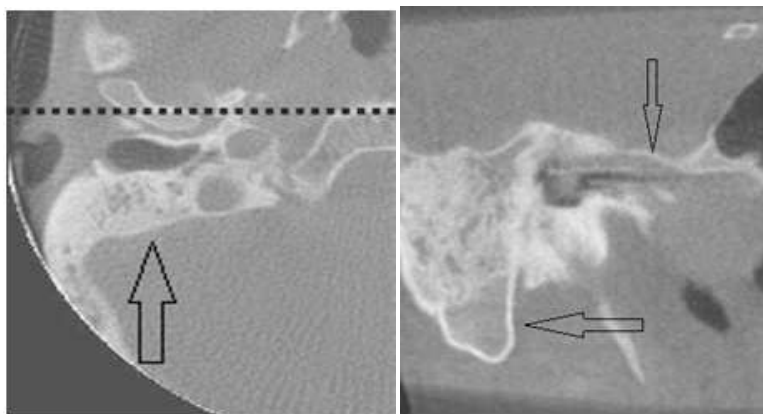


Рис. 4. КЛКТ височных костей: **А** – аксиальная плоскость, спонгиозный тип строения правого сосцевидного отростка (стрелка); **Б** – кососагиттальная плоскость, спонгиозный тип строения правого сосцевидного отростка (нижняя стрелка), нарушение пневматизации слуховой трубы (верхняя стрелка).

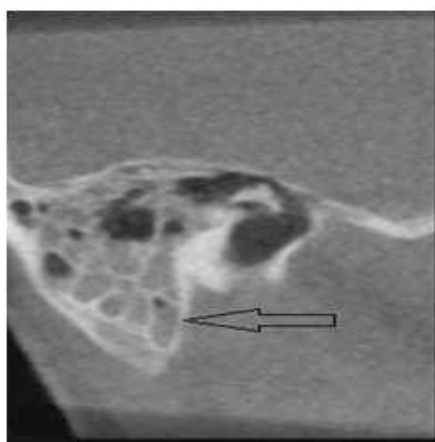


Рис. 5. КЛКТ височных костей. Сагиттальная плоскость. Нарушена пневматизация ячеек сосцевидного отростка за счет наличия мягкотканого содержимого.

При оценке состояния барабанной полости у 3 из 29 больных (10,3 %) был выявлен мягкотканый патологический субстрат, находящийся на медиальной стенке барабанной полости. У пациентов с асимметрией лица (парезом лицевого нерва) определялось полное отсутствие пневматизации всех полостей среднего уха (рис. 6).

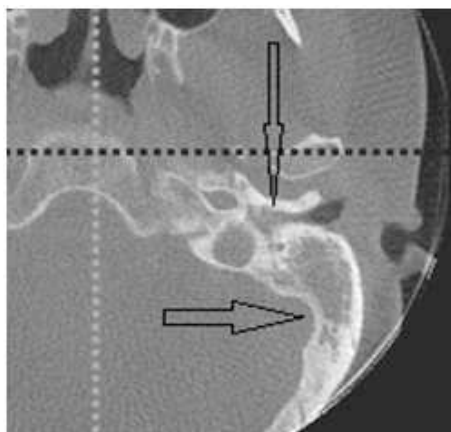


Рис. 6. КЛКТ височных костей. Аксиальная плоскость. Барабанная полость левой височной кости полностью заполнена патологическим субстратом (верхняя стрелка), пневматизация сосцевидного отростка отсутствует (нижняя стрелка).

Утолщение слизистой оболочки выявлено во всех исследованиях. Деструктивный процесс цепи слуховых косточек выявлен у 1 пациента (рис. 7).



Рис. 7. КЛКТ височных костей. Кососагиттальная плоскость. Нарушение цепи слуховых косточек (стрелка).

Большое значение имеет тот факт, что при КЛКТ возможно сразу рассмотреть височные кости во всех проекциях, а также вывести необходимую для сканирования зону в косых проекциях, что делало возможным более тщательное изучение височных костей в трехмерном режиме.

ВЫВОДЫ

1. КЛКТ височных костей позволяет выявить патоморфологические изменения, характерные для острого среднего отита.
2. Типичными КЛКТ-признаками острого среднего отита являются: патологический компонент в полостях среднего уха, нарушение пневматизации сосцевидного отростка, утолщение слизистой барабанной полости, утолщение барабанной перепонки.
3. Результаты КЛКТ-исследования височной кости у больных с острым средним отитом позволяют определить оптимальную тактику лечения больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев А.Ю. Методы лучевой диагностики в стоматологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 29–34.

2. Васильев А.Ю., Лежнев Д.А. Лучевая диагностика повреждений челюстно-лицевой области. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. – С. 10–21.

3. Гизбург В.Г. Техника и методика рентгенологического исследования уха. – М., 1937. – 85 с.

4. Ильин С.Н. Компьютерная томография височных костей: Рук-во для врачей. – СПб.: Ира-Принт, 2007. – 87 с.

5. Кунельская Н.Л., Янюшкина Е.С. Клинико-аудиологические закономерности развития секреторной стадии экссудативного среднего отита // Российская оториноларингология: Матер. конф. «Прикладная и фундаментальная наука Российской оториноларингологии». – 2010. – № 2. – С. 181–184.

6. Левин Л.Т., Тёмкин Я.С. Хирургические болезни уха. – М., 1948. – С. 141–147.

7. Пальчун В.Т., Захарова А.Ф. Динамика заболеваемости при патологии уха, горла и носа в Москве // Матер. X Рос. конгр. оториноларингологов. – М., 2011. – С. 7–10.

8. Пробс Р., Греверс Г., Иро Г. Оториноларингология в клинической практике. – М.: Практическая медицина, 2012. – 384 с.

9. Daly K.A., Brown J.E., Lindgren B.R. Epidemiology of otitis media onset by six months of age // *Pediatr.* – 1999. – Vol. 103. – P. 1158–1166.

10. Lemmerling M., Kollias S.S. Radiology of the petrous bone. – Berlin – Heidelberg – N.-Y., 2005.

11. Swarts J.D., Harnsbergen H.R. Imaging of temporal bone. – N.-Y., 1998. – P. 487–489.

REFERENCES

1. Vasil'ev A.Ju. Methods of radiation diagnostics in dentistry. – M.: GJeOTAR-Media, 2010. – S. 29–34.

2. Vasil'ev A.Ju., Lezhnev D.A. Radiation diagnostics of the injuries of maxillofacial area. – M.: GJeOTAR-Media, 2010. – S. 10–21.

3. Gizburg V.G. Technique and method of radiologic research of an ear. – M., 1937. – 85 s.

4. Il'in S.N. Computed tomography of temporal bones: Tutorial for physicians. – SPb.: Ira-Print, 2007. – 87 s.

5. Kunel'skaja N.L., Janjushkina E.S. Clinical-audiological regularities of development of secretory stage of exudative otitis media // *Rossijskaja otorinolaringologija: Mater. konf. «Prikladnaja i fundamental'naja nauka Rossijskoj otorinolaringologii»*. – 2010. – № 2. – S. 181–184.

6. Levin L.T., Tjomkin Ja.S. Surgical diseases of an ear. – M., 1948. – S. 141–147.

7. Pal'chun V.T., Zaharova A.F. Dynamics of morbidity at the pathology of ENT organs I Moscow // *Mater. X Ros. kongr. otorinolaringologov*. – M., 2011. – S. 7–10.

8. Probs R., Grevers G., Iro G. Otorhinolaryngology in clinical practice. – M.: *Prakticheskaja medicina*, 2012. – 384 s.

9. Daly K.A., Brown J.E., Lindgren B.R. Epidemiology of otitis media onset by six months of age // *Pediatr.* – 1999. – Vol. 103. – P. 1158–1166.

10. Lemmerling M., Kollias S.S. Radiology of the petrous bone. – Berlin – Heidelberg – N.-Y., 2005.

11. Swarts J.D., Harnsbergen H.R. Imaging of temporal bone. – N.-Y., 1998. – P. 487–489.

Сведения об авторах

Лежнев Дмитрий Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ (127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; тел.: 8 (495) 611-01-77; e-mail: lezhnevdm@mail.ru)

Саракуева Алена Руслановна – аспирантка кафедры оториноларингологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ

Information about the authors

Lezhnev Dmitriy Anatolievich – doctor of medical sciences, professor of the department of radiation diagnostics of Moscow State Medical-Stomatological University named after A.I. Evdokimov (Delegatskaya str., 2, build. 1, Moscow, 127473; tel.: 8 (495) 611-01-77; e-mail: lezhnevdm@mail.ru)

Sarakueva Alena Ruslanovna – postgraduate student of the department of otorhinolaryngology of Moscow State Medical-Stomatological University named after A.I. Evdokimov

В.И. Никуличева ¹, Г.Ш. Сафуанова ¹, Н.С. Карпина ¹, Т.Ю. Лехмус ¹, Д.Р. Вагапова ²,
С.В. Алонова ²

ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

¹ ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Уфа)

² ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова» (Уфа)

В работе приведены результаты детекции разноуровневых воспалительных маркеров иммунной защиты у больных хроническим пиелонефритом (ХП) с выявлением определенных взаимосвязей между ними и оценкой их значения в хронизации процесса. Установлено отсутствие адекватной эффекторной реакции на хроническое воспаление с существенной ($p < 0,05-0,001$) депрессией системы фагоцитоза, снижением стимулированной реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ), CD4-хелперов, CD16-клеток, цитотоксических лимфоцитов (CD8), В-лимфоцитов (CD22) с угнетением особенно вторичного иммунного ответа на фоне заметного ($p < 0,05-0,001$) роста содержания активированных лимфоцитов (CD25), рецепторов апоптоза (CD95), антигена главного комплекса гистосовместимости II класса HLADR+, адгезивных молекул ICAM-3 и провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, ФНО- α . Характер выявленных изменений в содержании иммунновоспалительных маркеров, отражающих различные уровни функционирования иммунной системы, указывает в целом на глубокие нарушения у больных ХП эффекторной реакции с существенным угнетением функции узнавания и уничтожением иммунной системой как эндогенных, так и экзогенных антигенов и выраженной несостоятельностью цитокиновой регуляторной системы.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, иммунитет, цитокины, адгезивная молекула ICAM-3

IMMUNE-INFLAMMATORY MARKERS OF CHRONIC PYELONEPHRITIS

V.I. Nikulicheva ¹, G.S. Safuanova ¹, N.S. Karpina ¹, T.Yu. Lekhmus ¹, D.R. Vagapova ²,
S.V. Alonova ²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa

² Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov, Ufa

The article presents the result of the detection of different-level inflammatory factors of immune defense in patients with chronic pyelonephritis (CP) with detection of definite interconnections between these factors and estimation of their significance in the chronification of the process. The absence of adequate effector reaction on the chronic inflammation with considerable ($p < 0,05-0,001$) depression of the phagocytosis system, decrease of stimulated reaction of blast-transformed lymphocytes, CD4-helpers, CD16-cells, cytotoxic lymphocytes (CD8), B-lymphocytes (CD22) with oppression of especially secondary immune response against the background of visible ($p < 0,05-0,001$) decrease of contents of activated lymphocytes (CD25), apoptosis receptors (CD95), antigens of main complex of histocompatibility of II class HLADR+, adhesive molecules ICAM-3 and proinflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, IL-8, ФНО- α was determined. The character of determined changes in the contents of immune-inflammatory markers that reflect different levels of immune system functioning points at profound disorders of effector reaction with significant oppression of recognition function and destruction by immune system of both endogenous and exogenous antigens and evident inconsistency of cytokines regulatory system in CP patients.

Key words: chronic pyelonephritis, immunity, cytokines, adhesive molecule ICAM-3

ВВЕДЕНИЕ

Формирование хронической патологии населения и, в том числе, ХП во многом сопровождается иммунными нарушениями [3, 9]. Механизмы их формирования даже при одних и тех же болезнях многообразны и существенно отличаются в разные фазы течения процесса [10, 14]. Имеющиеся публикации относительно иммунных нарушений при ХП касаются лишь отдельных ее сторон и достаточно противоречивы [10, 11]. Это, очевидно, в определенной мере связано с проведением исследований на первично выявленных больных в активной фазе болезни, когда в принципе затруднена диагностика дефектов иммунного статуса вследствие адаптивной его реакции на воспаление [7]. Получение в этом отношении наиболее объективных результатов требует изучения функции иммунной системы с детекцией разноуровневых иммунновоспалительных маркеров на выборках больных ХП, соответствующих определенным критериям включения и исключения.

Цель исследования: исследовать разноуровневые воспалительные маркеры иммунной защиты и обосновать их значение в хронизации пиелонефрита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Из популяции больных ХП в соответствии с критериями включения (фаза обострения, отсутствие нарушения азотовыделительной функции) и исключения (различный характер сопутствующих заболеваний) формировалась выборка пациентов, которым на условиях информированного согласия было предложено пройти дополнительное обследование и лечение в нефрологическом отделении Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова. В результате из общего числа отобранных пациентов в выборку информированного согласия вошло 110 пациентов, средний возраст которых составил $36,0 \pm 1,6$ лет, длительность заболевания – $10,2 \pm 1,3$ года. Контрольную группу составили 30 человек из числа здоровых лиц сходной с основной возрастной группы ($36,4 \pm 1,5$ лет).

Этиологическое подтверждение осуществляли при бактериологическом исследовании мочи по методу Гоулда (1965). Всем больным проводилось ультразвуковое обследование и исследование иммунного статуса с включением основных маркеров воспалительного каскада [5]. При этом оценивались: фагоцитарная функция лейкоцитов – по фагоцитарному числу, фагоцитарному индексу, спонтанному и стимулированному НСТ-тесту с подсчетом нейтрофилов, восстанавливающих нитросинийтетразолий; активность миелопероксидазы в фагоцитирующих клетках – спектрофотометрически с определением индекса стимуляции; комплементарная активность – по 50% гемолизу эритроцитов барана; концентрация иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке больных – методом радиальной иммунодиффузии в геле и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК); популяции и субпопуляции лимфоцитов – методом иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител серии «Клонспектр» (НПЦ «МедБиоСпектр») по кластерам дифференцировки: зрелые лимфоциты (CD3), хелперы (CD4), цитотоксические клетки (CD8), естественные киллеры (CD16), В-лимфоциты (CD22), активированные лимфоциты (CD25), поверхностный антиген стволовой полипотентной клетки (HLADR+), рецептор апоптоза (CD95), реакции торможения миграции лимфоцитов (РТМЛ) с определением индекса миграции для определения регулирующих свойств лимфоцитов (СП «Ниармедик», Москва), реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ); интерфероновый статус на способность клеток крови к продукции интерферона α и γ (ИНФ- α , ИНФ- γ) – с помощью индуктора их синтеза фитогемагглютинаина (НИИ особо чистых биопрепаратов ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург); уровень продукции провоспалительных цитокинов-хемокинов (IL-8, IL-6, фактора некроза опухоли (ФНО- α)) – методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента с использованием фотометра (НИИ особо чистых биопрепаратов ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург); содержание молекул межклеточной адгезии суперсемейства иммуноглобулинов – ICAM-3, формирующих иммунологический синапс лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток, – методом проточной цитофлуориметрии с использованием коммерческих наборов производства НПЦ «МедБиоСпектр» на проточном цитометре FACS can (Beckton Dickinson).

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью методов медико-биологической статистики с использованием пакета SPSS v. 11. Вычисляли среднеквадратическое отклонение, стандартную ошибку среднего, минимум, максимум, размах. Для сравнения групповых средних в двух группах для показателей, у которых критерий Колмогорова – Смирнова подтверждал нормальность распределения, использовался t-критерий Стьюдента, если нормальность распределения отвергалась – критерий Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При бактериологическом исследовании мочи по методу Гоулда у исследуемых пациентов в 60 случаях

(54,5 %) идентифицированы культуры *Escherichia coli*, в 33 (30 %) – *Enterococcus*, а в остальных 17 случаях (15,5 %) выявлялась ассоциация *Escherichia coli* и *Enterococcus*. По исследуемым иммуновоспалительным маркерам в группе обследуемых больных, сравнительно с контрольной, выявлялся различный характер изменений – от значимых до несущественных. В частности у больных ХП при $p < 0,05$ – $0,001$ обнаружено следующее: ускоренная СОЭ; снижение числа лейкоцитов и нейтрофилов; снижение содержания основных фенотипов лимфоцитов, а именно хелперов (CD4), естественных киллеров (CD16), цитотоксических клеток (CD8), зрелых лимфоцитов (CD3), В-лимфоцитов (CD22); депрессия стимулированной РБТЛ (табл. 1). Сходные изменения выявлялись и в концентрации иммуноглобулинов А, G ($p < 0,001$) при отсутствии таковых между исследуемыми группами по содержанию иммуноглобулинов класса М, комплементарной активности, циркулирующим иммунным комплексам, спонтанной РБТЛ и РТМЛ ($p > 0,05$). В отличие от этого, содержание активированных лимфоцитов (CD25), маркера апоптоза (CD95) и поверхностного антигена главного комплекса гистосовместимости II класса HLADR+ у больных хроническим пиелонефритом значимо ($p < 0,02$ – $0,001$) превосходили аналогичные показатели в группе здоровых лиц.

При оценке функционального состояния лейкоцитов – гранулоцитов, осуществляющих процесс фагоцитоза и презентации антигенов, выявлено значимое ($p < 0,001$) снижение фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа при недостоверных ($p > 0,05$) изменениях НСТ-теста, депрессии спонтанной и стимулированной активности миелопероксидазы. Наблюдаемые недостоверные различия между анализируемыми группами в активности миелопероксидазы и НСТ-теста указывают на отсутствие у больных ХП адекватной реакции на воспаление вследствие истощения у них защитных фагоцитарных реакций в ответ на антигенные стимулы, что является характерным для хронических воспалительных процессов [2, 3, 11, 12]. Указанные состояния сопровождаются закономерным ростом содержания провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, ФНО- α [6, 10] У больных ХП их концентрация заметно превосходила аналогичные показатели у контрольной группы ($p < 0,001$) на фоне значимой депрессии интерфероновой защиты с уменьшением содержания ИНФ- γ и ИНФ- α ($p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно).

Таким образом, исследование иммуновоспалительных маркеров различного уровня показало, что у больных ХП отсутствует адекватная эффекторная реакция на хроническое воспаление. Это выразилось в существенной депрессии системы фагоцитоза за счет фагоцитарного индекса и числа нейтрофилов, вступающих в фагоцитоз. Снижение ее функции сопровождалось одновременным снижением стимулированной РБТЛ при отсутствии значимых изменений в показателях основного окислительного фермента миелопероксидазы, НСТ-теста и комплементарной активности. Основные фенотипы лимфоцитов, от которых зависит сила и качество иммунного эффекторного ответа (CD4-хелперы, CD16, напрямую

Таблица 1

Показатели иммунного статуса у здоровых лиц и лиц, больных хроническим пиелонефритом в фазе обострения

Показатели	Контроль (n = 30), M ± m	Больные хроническим пиелонефритом (n = 110), M ± m	p*
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	6,0 ± 0,5	4,1 ± 0,3	< 0,05
Нейтрофилы, %	61,2 ± 1,1	49,5 ± 0,9	< 0,05
СОЭ	8,1 ± 0,06	30,5 ± 2,6	< 0,001
CD16, %	12,1 ± 0,9	6,0 ± 0,5	< 0,001
Фагоцитарный индекс, %	65,2 ± 2,3	49,2 ± 1,6	< 0,001
Фагоцитарное число	6,1 ± 0,6	5,2 ± 0,2	< 0,001
Активность МП спонт., о. е.	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,02	> 0,05
Активность МП стим., о. е.	0,4 ± 0,1	0,3 ± 0,03	> 0,05
Индекс стимул. МП	1,6 ± 0,1	1,3 ± 0,1	> 0,05
НСТ-тест спонт., %	11,5 ± 0,4	10,8 ± 0,9	> 0,05
НСТ-тест стим., %	24,2 ± 1,2	23,9 ± 1,6	> 0,05
Индекс стим. НСТ	2,2 ± 0,1	2,2 ± 0,1	> 0,05
Комплем. акт., ед. CH50	71,5 ± 2,7	68,8 ± 2,2	> 0,05
CD3, %	65,8 ± 2,3	57,6 ± 0,9	< 0,01
CD4, %	41,7 ± 2,1	30,3 ± 0,7	< 0,001
CD8, %	24,1 ± 1,2	18,4 ± 0,5	< 0,001
CD22, %	12,2 ± 1,0	7,6 ± 0,5	< 0,001
HLA-DR+, %	28,8 ± 1,3	35,6 ± 1,2	< 0,001
CD25+, %	3,1 ± 0,1	4,7 ± 0,6	< 0,02
CD95, %	41,6 ± 1,9	52,8 ± 1,0	< 0,001
РБТЛ сп., %	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2	> 0,05
РБТЛ стим., %	51,3 ± 2,7	36,0 ± 1,7	< 0,001
Индекс миграции РТМЛ	1,1 ± 0,2	0,8 ± 0,1	> 0,05
IgG, г/л	15,3 ± 0,8	12,2 ± 0,4	< 0,01
IgA, г/л	3,1 ± 0,2	2,3 ± 0,1	< 0,001
IgM, г/л	2,0 ± 0,3	1,9 ± 0,1	> 0,05
ЦИК, г/л	44,3 ± 4,6	54,1 ± 3,1	> 0,05
ИНФ-α, пг/мл	32,7 ± 6,9	5,7 ± 1,4	< 0,001
ИНФ-γ, пг/мл	352,1 ± 45,4	229,4 ± 29,7	< 0,05
IL-1β, пг/мл	542,6 ± 11,97	1038,6 ± 208,1	< 0,001
IL-6, пг/мл	249,6 ± 103,7	689,7 ± 115,8	< 0,001
ФНО-α, пг/мл	457,2 ± 166,8	1484,1 ± 359,6	< 0,001
IL-8, пг/мл	781,4 ± 112,8	1070,4 ± 106,9	< 0,001
SICAM-3, пг/мл	8,69 ± 0,35	10,53 ± 0,32	< 0,05

Примечание: * – различия между исследуемыми группами достоверны при p < 0,05 и более.

связанный с фагоцитирующим звеном иммунитета и с HLA-системой II класса), оказались сниженными. Снижение цитотоксических лимфоцитов (CD8) указывает на имеющее место нарушение процесса освобождения организма от собственных антигенов при воспалении, поскольку CD8 связан с системой HLA I класса, направленной на узнавание собственных антигенов. Наряду с этими процессами за счет снижения содержания В-лимфоцитов (CD22) у исследуемых больных наблюдалось угнетение антителообразования особенно за счет иммуноглобулинов вторичного иммунного ответа, что, как правило, наблюдается при хронических воспалительных процессах [4, 5, 8]. Данное положение подтверждается и ростом содержания активированных лимфоцитов (CD25), рецепторов апоптоза (CD95), HLA-DR+ и депрессией клеточного иммунитета. Несостоятельность цитокиновой регуляторной системы сопровождается увеличением адгезивных молекул ICAM-3 в сочетании с ростом концентрации провоспалительных цитокинов IL-

1β, IL-6, IL-8, ФНО-α на фоне угнетения клеточного, гуморального и неспецифического звена иммунной защиты. Известно, что длительное влияние высоких концентраций провоспалительных цитокинов является неблагоприятным фактором прогноза, приводящим к истощению иммунной системы и неэффективному ее функционированию в условиях хронического воспаления [1, 4, 5, 13, 15].

ВЫВОДЫ

1. Характер выявленных изменений в содержании иммуновоспалительных маркеров, отражающих различные уровни функционирования иммунной системы, указывает в целом на глубокие нарушения у больных ХП эффекторной реакции их иммунной системы на хроническое воспаление.

2. Фаза обострения ХП характеризуется нарушением функции узнавания и уничтожения иммунной системой как эндогенных, так и экзогенных антигенов, маркируемых значимым снижением содер-

жания лимфоцитов фенотипов CD4, CD3, CD8, CD16, CD22, стимулированной РБТЛ при одновременном увеличении количества маркеров хронического воспаления: активированных лимфоцитов (CD25), клеток апоптоза (CD95) и антигена главного комплекса гистосовместимости II класса HLADR+.

3. У больных ХП выявлено угнетение продукции иммуноглобулинов, особенно антител вторичного иммунного ответа (IgG) и, соответственно, количества лимфоцитов (CD22), а также неспецифического звена иммунитета с нарушением функций фагоцитоза, что способствует хронизации процесса, поскольку антигенные стимулы не вызывают адекватного иммунного ответа.

4. У больных ХП установлено увеличение продукции провоспалительных цитокинов и адгезивных молекул воспаления ICAM-3, свидетельствующих на фоне угнетения клеточного, гуморального и неспецифического звена защиты о несостоятельности цитокиновой регуляторной системы, развитии иммунной недостаточности и хронизации процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Визир В.А. Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогнозирования сердечной недостаточности // Гематология и трансфузиология. – 2000. – № 4. – С. 77–80.
2. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 356 с.
3. Ильина Н.И., Гудима Г.О. Воспаление и иммунитет в общеклинической практике. Общая концепция. Цитокины и воспаление. – 2005. – № 4 (3). – С. 42–44.
4. Корякова Н.Н., Рождественская Е.Д., Казанцева С.В. Особенности цитологического профиля у больных хроническим гломерулонефритом с прогрессирующей почечной недостаточностью // Тер. архив. – 2006. – № 78 (5). – С. 14–17.
5. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность (выявление и лечение). – М.: Медицинская книга – Н. Новгород: НГМА, 2003. – 442 с.
6. Литвинов В.А., Черепяхина Н.Е., Санаев А.А. Хронический пиелонефрит: особенности иммунопатогенеза и принципы клинической иммунодиагностики // Врач. – 2008. – № 1. – С. 12–17.
7. Мазо Е.Б., Винницкий Л.И., Литвинов В.А. и др. Хронический пиелонефрит: особенности иммунопатогенеза и их клинко-диагностическая значимость // Тер. архив. – 2007. – № 1. – С. 85–89.
8. Папаян А.В., Архипов В.В., Береснева Е.А. Маркеры функции почек и оценка прогрессирования почечной недостаточности // Тер. архив. – 2004. – № 4. – С. 83–90.
9. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Ооржак А.И. и др. Эпидемиология и факторы риска при хронических болезнях почек: региональный уровень общей проблемы // Тер. архив. – 2008. – № 77 (6). – С. 20–27.
10. Тризно Н.Н., Галлимзянов Х.М., Мирошников В.М., Сучкова В.М. Современная модель иммунопатогенеза хронически-рецидивирующего инфекционного заболевания: хронический пиелонефрит и интракраниальные инфекционно-воспалительные

процессы // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 12–18.

11. Черепяхина Н.Е. Современная концепция иммунопатогенеза хронических и хронически-рецидивирующих заболеваний инфекционной природы как фундамент для разработки современного протокола иммунодиагностики: Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36. – М., 2009. – 149 с.

12. Dantzer R., Wollman E.E. Relationship between the brain and immune system / J. Soc. Biol. – 2003. – Vol. 197 (2). – P. 81–88.

13. Godaly G., Bergsten G., Hang I. et al. Neutrophil recruitment, chemokine receptors and resistance to mucosal infection // J. Leukoc. Biol. – 2001. – Vol. 69 (6). – P. 899–906.

14. Moniem R., Ball S. Tubulo-interstitial disorders // Medicine. – 2007. – Vol. 35 (9). – P. 500–502.

15. Rouse B., Suvas S. Regulatory T-cells and immunity to pathogens // Expert. Opin. Bid. Ther. – 2007. – Vol. 9. – P. 1301–1309.

REFERENCES

1. Vizir V.A. Immune-inflammatory activation as a concept model of formation and prediction of cardiac insufficiency // Gematologija i transfuziologija. – 2000. – № 4. – S. 77–80.
2. Ershov F.I., Kiselev O.I. Interferons and their inducers. – M.: GJEOTAR-Media, 2005. – 356 s.
3. Il'ina N.I., Gudima G.O. Inflammation and immunity in clinical practice. General concept. Cytokines and inflammation. – 2005. – № 4 (3). – S. 42–44.
4. Korjakova N.N., Rozhdestvenskaja E.D., Kazanceva S.V. Peculiarities of cytological profile in patients with chronic glomerulonephritis with progressing kidney failure // Ter. arhiv. – 2006. – № 78 (5). – S. 14–17.
5. Lebedev K.A., Ponjakina I.D. Immune insufficiency (detection and treatment). – M.: Medicinskaja kniga – N. Novgorod: NGMA, 2003. – 442 s.
6. Litvinov V.A., Cherepahina N.E., Sanaev A.A. Chronic pyelonephritis: peculiarities of immunopathogenesis and principles of clinical immunodiagnosics // Vrach. – 2008. – № 1. – S. 12–17.
7. Mazo E.B., Vinnickij L.I., Litvinov V.A. i dr. Chronic pyelonephritis: peculiarities of immunopathogenesis and their clinical-diagnostic significance // Ter. arhiv. – 2007. – № 1. – S. 85–89.
8. Papajan A.V., Arhipov V.V., Beresneva E.A. Markers of kidneys' function and estimation of progressing of kidney failure // Ter. arhiv. – 2004. – № 4. – S. 83–90.
9. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Oorzhak A.I. i dr. Epidemiology and risk factors at chronic kidneys diseases: regional level of common problem // Ter. arhiv. – 2008. – № 77 (6). – S. 20–27.
10. Trizno N.N., Gallimzjanov H.M., Miroshnikov V.M., Suchkova V.M. Modern model of immunopathogenesis of chronic-recurrent infection disease: chronic pyelonephritis and intracranial infection-inflammatory processes // Astrahanskij medicinskij zhurnal. – 2011. – № 1. – S. 12–18.
11. Cherepahina N.E. Modern concept of immunopathogenesis of chronic and chronic-recurrent infection diseases as a foundation for development of modern

protocol of immunodiagnosics: Dis. ... kand. med. nauk: 14.00.36. – М., 2009. – 149 s.

12. Dantzer R., Wollman E.E. Relationship between the brain and immune system / J. Soc. Biol. – 2003. – Vol. 197 (2). – P. 81–88.

13. Godaly G., Bergsten G., Hang I. et al. Neutrophil recruitment, chemokine receptors and resistance to

mucosal infection // J. Leukoc. Biol. – 2001. – Vol. 69 (6). – P. 899–906.

14. Moniem R., Ball S. Tubulo-interstitial disorders // Medicine. – 2007. – Vol. 35 (9). – P. 500–502.

15. Rouse B., Suvas S. Regulatory T-cells and immunity to pathogens // Expert. Opin. Biol. Ther. – 2007. – Vol. 9. – P. 1301–1309.

Сведения об авторах

Никulichева Валентина Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Сафуанова Гузьяль Шагбановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Карпина Надежда Сергеевна – врач-терапевт, аспирант кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132; тел.: 8 (347) 228-79-96; e-mail: karpina@fromru.com)

Лехмус Татьяна Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Вагапова Дина Рафиковна – врач клинической лабораторной диагностики ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова»

Алонова Светлана Витальевна – кандидат медицинских наук, врач-нефролог нефрологического отделения ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова»

Information about the authors

Nikulicheva Valentina Ivanovna – doctor of medical sciences, professor of the department of therapy and general clinical practice with the course of geriatrics of the Institute of Continuing Education of Bashkir State Medical University

Safuanova Guzyal Shagbanovna – doctor of medical sciences, professor, head of the department of therapy and general clinical practice with the course of geriatrics of the Institute of Continuing Education of Bashkir State Medical University

Karpina Nadezhda Sergeevna – therapist, postgraduate student of the department of therapy and general clinical practice with the course of geriatrics of the Institute of Continuing Education of Bashkir State Medical University (Dostoevskiy str., 132, Ufa, 450005; tel.: +7 (347) 228-79-96; e-mail: karpina@fromru.com)

Lekhmus Tatiana Yurievna – candidate of medical sciences, assistant professor of the department of therapy and general clinical practice with the course of geriatrics of the Institute of Continuing Education of Bashkir State Medical University

Vagapova Dina Rafikovna – clinical laboratory diagnostics physician of the Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov

Alonova Svetlana Vitalyevna – candidate of medical sciences, nephrologist of the department of nephrology of the Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov

Ю.В. Пальшина ¹, Г.И. Бишарова ², Н.И. Зюбина ¹, Е.Е. Гергесова ¹, О.Е. Бартухина ¹

ВТОРИЧНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ У ДЕТЕЙ В ЗАБАЙКАЛЬЕ

¹ ГУЗ «Краевой детский консультативно-диагностический центр» (Чита)

² Читинский филиал ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»
СО РАМН (Чита)

В статье на основании собственных и литературных данных представлена оценка роли некоторых герпесвирусов в развитии эпизодов респираторной патологии у часто болеющих детей Забайкалья. Изучена структура респираторной патологии, исследовано состояние гуморального звена иммунитета в выбранной группе детей. Прослежено влияние носительства вирусом герпеса человека 6 типа, Эпштейна – Барр и цитомегаловируса на состояние иммунной системы среди часто болеющих детей.

Ключевые слова: часто болеющие дети, вирус герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, иммунодефицит

SECONDARY IMMUNE DEFICIENCY IN CHILDREN IN TRANSBAIKALIA

Yu.V. Palshina ¹, G.I. Bisharova ², N.I. Zyubina ¹, E.E. Gergesova ¹, O.E. Bartukhina ¹

¹ Regional Children's Consultative-Diagnostic Center, Chita

² Chita Branch of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems, Chita

The article on the basis of our own and literary data presents the estimation of the role of some herpes viruses in the development of respiratory pathology in sickly children in Transbaikalia. The structure of respiratory pathology was studied and the status of humoral immunity chain were examined in the selected group of children. The influence of the carriage of human herpes virus type 6, Epstein – Barr virus and cytomegalovirus on the state of immune system of sickly children was studied.

Key words: sickly children, herpes virus, cytomegalovirus, Epstein – Barr virus, immune deficiency

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Общеизвестно, что острые респираторные инфекции являются самыми частыми заболеваниями у детей, оказывающими негативное воздействие на их организм [2, 5, 20]. Частые и, особенно, тяжело протекающие ОРВИ могут приводить к нарушению физического и нервно-психического развития детей, способствуют снижению функциональной активности иммунитета, формированию хронических воспалительных процессов в органах дыхания. По данным официальной статистической отчетности, распространенность патологии и заболеваемость среди детей в возрасте от 3 до 17 лет включительно ежегодно увеличивается на 4–5 %. Результаты выборочных научных исследований свидетельствуют о том, что в настоящее время не более 10 % детей старшего дошкольного и не более 5 % детей старшего подросткового возраста можно считать абсолютно здоровыми [3, 4]. Особую тревогу вызывает состояние здоровья школьников, среди которых отмечается выраженный рост распространенности морфофункциональных отклонений, хронических заболеваний, снижение функциональных возможностей [11]. По данным ряда авторов, частота встречаемости ЧБД составляет от 15 % до 75 % детской популяции [1, 22]. По общепринятой классификации часто болеющие дети относятся ко II группе здоровья (дети с отягощенным биологическим анамнезом, функциональными и морфологическими особенностями, то есть с риском развития у них хронического заболевания). По определению национальной научно-практической программы «Острые респираторные заболевания

(ОРЗ) у детей: лечение и профилактика» (2002), «... часто болеющие дети» (ЧБД) – это не диагноз, а группа диспансерного наблюдения, включающая детей с частыми респираторными инфекциями, возникающими из-за транзиторных корригируемых отклонений в защитных системах организма, и не имеющих стойких органических нарушений в них. Повышенная восприимчивость к респираторным инфекциям у ЧБД не связана со стойкими врожденными и наследственными патологическими состояниями» [8]. В последние годы наблюдается рост числа больных, страдающих хроническими рецидивирующими герпес-вирусными инфекциями, которые во многих случаях сопровождаются выраженным нарушением общего самочувствия и целым рядом терапевтических жалоб. Наиболее широко распространены в клинической практике лабиальный герпес (чаще вызывается *Herpes simplex I*), опоясывающий лишай (*Herpes zoster*) и генитальный герпес (чаще вызывается *Herpes simplex II*); в трансплантологии и гинекологии часто встречаются заболевания и синдромы, вызванные цитомегаловирусом (*Cytomegalovirus*). Однако о хронических инфекциях, вызванных вирусом Эпштейна – Барр (EBV) и вирусом герпеса человека 6-го типа (HHV6), и их формах врачи общей практики осведомлены явно недостаточно. В настоящее время установлено, что EBV ассоциирован с целым рядом онкологических [8, 10, 11, 12], лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваний (классические ревматические болезни, васкулиты, неспецифический язвенный колит и др.) [15, 24, 25, 31]. Кроме того, EBV может вызывать хронические манифестные и стертые формы заболевания, проте-

кающие по типу хронического моноклеоза [10, 31, 32]. Герпесвирус 6-го типа (HHV-6, ВГЧ-6) относительно недавно внесен в список известных человеческих патогенов и является серьезным претендентом на роль этиологического агента рассеянного склероза и лихорадки новорожденных с судорожным синдромом, инфекционных моноклеозов, негативных по вирусу Эпштейна – Барр и цитомегаловирусу, и ассоциированного с HHV-6 энцефалита. HHV-6 также является кофактором СПИДа, некоторых форм карцином шейки матки и назофарингеальных карцином. Учитывая то, что патогенез [12, 18] вызываемых этими вирусами инфекций связан с прямым вмешательством в работу разных звеньев иммунитета, представляется интересным изучить их вклад в развитие иммунодефицитных состояний у часто болеющих детей [19, 27].

Целью настоящей работы явилась оценка роли носительства вируса Эпштейна – Барр (EBV), цитомегаловируса (CMV) и герпесвируса человека 6-го типа (HHV6) в развитии эпизодов респираторной патологии среди часто болеющих детей Забайкалья.

Для достижения поставленной цели нами решались следующие **задачи**:

1. Выявить основные клинические проявления эпизодов респираторной патологии у часто болеющих детей.
2. Исследовать состояние гуморального звена иммунитета в группе часто болеющих детей.
3. Изучить распространенность носительства EBV, HHV6 и CMV у часто болеющих детей в Забайкалье.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ГУЗ «Краевой детский консультативный диагностический центр» обследовано 34 ребенка в возрасте от 1 до 6 лет. Включение ребенка в группу ЧБД проводилось на основании анализа анамнеза жизни, по данным амбулаторной карты и жалоб родителей, используя критерии, разработанные В.Ю. Альбицким и А.А. Барановым (1986). Состояние иммунного статуса оценивали по показателям гуморального звена иммунитета при помощи ИФА с использованием наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест». При этом оценивалась сывороточная концентрация IgA, IgAs, IgM, IgG, IgM. Выявление ДНК вирусов EBV (Эпштейна – Барр), CMV (цитомегаловирус) и HHV6 (вирус герпеса человека 6-го типа) в лейкоцитах цельной крови проводилось методом ПЦР-РВ на аппарате «Rotor Gene Q» с использованием наборов реагентов «АмплиСенс» ФГУН ЦНИИ Роспотребнадзора. Расчет копий ДНК вирусных частиц проводился на 10^5 лейкоцитов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ амбулаторной карты пациентов показал, что все дети обследуемой группы в течение года перенесли 7 и более эпизодов ОРВИ, 43 % обследуемых имели в анамнезе 2 и более эпизодов фолликулярной ангины, 83 % детей наблюдаются у ЛОР-врача по поводу хронического аденоидита, и у 54 % детей выявлены признаки лимфоаденопатии.

Все дети (100 %) имеют отягощенный аллергологический анамнез, который чаще всего проявлялся в виде поливалентной сенсибилизации (67 %), атопического дерматита (72 %), лекарственной аллергии (5 %) и респираторного аллергоза (33 %). Следует также отметить, что 87 % детей имели отягощенную наследственность по аллергической патологии.

Среди обследованных на носительство EBV, CMV, HHV6 детей ДНК вирусных частиц не обнаружена лишь в 16 % случаях, в то время как у остальных в лейкоцитах крови выявлены те или иные вирусы.

Приведенная диаграмма говорит о том, что среди детей выбранной группы, у которых обнаружена ДНК исследуемых вирусов, в лейкоцитах крови персистирует HHV6, либо изолированно, либо в сочетании с EBV и CMV.

Проведенное иммунологическое исследование в 72 % случаев выявило снижение уровня IgA и в 68 % – IgAs.

Данная диаграмма показывает, что изменения показателей гуморального звена иммунитета, приводящее к снижению местного гуморального иммунного ответа, выявляются более чем у половины часто болеющих детей. При этом почти все они являются носителями HHV6, EBV и CMV.

Лечение герпесвирусной инфекции препаратами, содержащими инозин пронибекс, по общепринятым схемам в возрастной дозировке позволило добиться снижения частоты ОРВИ и уменьшить тяжесть ее проявлений.

Исторически впервые HHV6 был выделен в 1986 г. из лимфоцитов периферической крови пациентов с различными лимфопролиферативными заболеваниями, в том числе инфицированных ВИЧ. Новый вирус был назван В-лимфотропным вирусом человека (HBLV – *Human B-Lymphotropic Virus*). HBLV инфицировал только свежие В-лимфоциты *in vitro* [8]. Позднее был описан более широкий спектр клеточного тропизма, преимущественно к Т-клеткам, вследствие чего вирус переименовали в HHV6. Вирус HHV6 селективно тропен к CD4⁺-Т-клеткам, но также способен поражать Т-клетки с детерминантами CD3⁺, CD5⁺, CD7⁺, CD8⁻. Вирус реплицируется во многих клеточных первичных и перевиваемых культурах различного происхождения: лимфоцитах Т-ряда, моноцитарно-макрофагальных, мегакариоцитах, глиальных клетках, клетках тимуса, свежeweделенных лимфоцитах человека [23, 27]. Первые клинико-эпидемиологические исследования, проведенные в 1986 г., выявили наличие этой инфекции в зоне отдыха в штате Невада (США). Клинически заболевание выражалось в гриппоподобной симптоматике с повышением температуры, ночным потом, увеличением лимфатических узлов, рядом психологических симптомов (усталость, депрессия). Заболевание получило название «синдром хронической усталости». При этом у 75 % больных выявлялись антитела к HHV6. В дальнейшем эта инфекция была выявлена в Европе (Германия, Англия, Швеция) и Африке. При этом разные исследователи сообщили о выделении HHV6 из клеток крови не только от лиц с различными лимфопролиферативными и гематологическими

заболеваниями, инфицированных HTLV-1, ВИЧ-1 и ВИЧ-2 или больных СПИДом, но и от здоровых взрослых [8, 12, 16, 27]. По данным российских авторов, у 80 % здоровых доноров, 65 % ВИЧ-инфицированных и 73 % онкологических больных выявляются антитела к HHV6 [8, 13]. При рождении большинство детей серопозитивны за счет материнских антител, титр которых снижается к возрасту 5 месяцев. Однако к 1 году процент серопозитивных малышей оказывается таким же, как среди старших детей и взрослых. Высокая частота выявления антител и ранний возраст инфицирования указывают на присутствие вируса в ближайшем окружении. Выделение HHV6, определение вирусных белков и ДНК в образцах слюны и мокроты указывают на то, что вирус находится в организме человека в слюнных железах, а эксперименты *in vitro* показали, что он в латентной фазе сохраняется в моноцитах/макрофагах. В естественных условиях основным путем передачи вируса является воздушно-капельный. Нельзя исключить вертикальный путь заражения; антигены вируса присутствовали в abortивном материале в ряде случаев при спонтанных аборттах. Также не исключаются половой путь передачи вируса и перинатальная инфекция. Кроме того, по литературным данным, EBV инфицирует человека, проникая через интактные эпителиальные слои путем трансцитоза в нижележащую лимфоидную ткань миндалин, в частности В-лимфоциты [25, 26, 30]. Проникновение EBV в В-лимфоциты осуществляется через рецептор этих клеток CD21 – рецептор к С3d-компоненту комплемента. После инфицирования число пораженных клеток увеличивается посредством вирус-зависимой клеточной пролиферации [24, 26]. Инфицированные В-лимфоциты могут значительное время находиться в тонзиллярных криптах, что позволяет вирусу выделяться во внешнюю среду со слюной. С инфицированными клетками EBV распространяется по другим лимфоидным тканям и периферической крови. Созревание В-лимфоцитов в плазматические клетки (что происходит в норме при их встрече с соответствующим антигеном) стимулирует размножение вируса, а последующая гибель (апоптоз) этих клеток приводит к выделению вирусных частиц в крипты и слюну. Таким образом, все имеющиеся к настоящему моменту данные о свойствах HHV6 и EBV и полученные нами результаты ДНК-исследования говорят о том, что эти вирусы в силу своей избирательной тропности к Т-лимфоцитам напрямую вмешиваются в течение реакций иммунитета, что приводит к вторичным иммунодефицитным состояниям. Такой вторичный иммунодефицит является фактором, непосредственно способствующим рецидиву эпизодов респираторной патологии с одной стороны и репликации самих вирусов с другой, что замыкает порочный круг нарушений иммунитета у часто болеющих детей. Кроме того, вирус-пораженные В-лимфоциты и плазматиды изменяют течение гуморальных иммунных реакций, что приводит к снижению местного гуморального иммунного ответа и возникновению первичных проявлений

аллергической патологии в виде атопического дерматита. Носительство HHV6 и EBV среди часто болеющих детей Забайкалья является причиной эпизодов респираторной патологии (фолликулярная ангина, хронический лимфаденит).

ВЫВОДЫ

1. Основными проявлениями респираторной патологии у часто болеющих детей в Забайкалье являются ОРВИ, фолликулярная ангина и хронический лимфаденит.
2. У часто болеющих детей отмечаются снижение местного гуморального иммунного ответа и первичные проявления аллергической патологии в виде атопического дерматита.
3. Частота инфицированности: 84 % инфицированы вирусом герпеса человека 6-го типа (HHV6), часть из них – в сочетании с вирусом Эпштейна – Барр (EBV) и цитомегаловирусом (CMV).
4. Носительство герпесвирусов на фоне аллергической патологии приводит к раннему формированию статуса часто болеющего ребенка.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ОРВИ является основной формой инфекционной патологии у детей, при этом большинство педиатрических пациентов наблюдаются и лечатся в амбулаторных условиях. Учитывая широкую распространенность герпетической инфекции целесообразно назначение соответствующих обследований детям с признаками вторичной иммунной недостаточности для своевременного выявления и лечения, что позволит снизить показатели заболеваемости детского населения. Особого внимания заслуживают дети с отягощенным аллергоанамнезом, так как в данной группе в достаточно раннем возрасте имеются признаки нарушения регуляторного звена иммунитета, что является предрасполагающим фактором для присоединения различного рода инфекций. Своевременное лечение позволяет добиться снижения показателей заболеваемости и уменьшить частоту осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. – Саратов, 1986. – 181 с.
2. Бишарова Г.И., Бишарова А.С., Зюбина Н.И., Селина Е.В. и др. Многолетний мониторинг состояния здоровья детей Севера Забайкалья // Матер. XV конгр. педиатров России. – М., 2011.
3. Бишарова Г.И., Долгих В.В., Чупрова Т.А., Антоненко Ф.Ф. Оценка распространенности неблагоприятных генотипов и полиморфных аллелей генов-кандидатов артериальной гипертензии у детей с эндемическим зобом в Забайкальском крае // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 4. – С. 99–102.
4. Бишарова Г.И., Зюбина Н.И., Гергесова Е.Е., Бартухина О.Е. и др. Состояние здоровья и полиморфизм некоторых генов у детей северных районов Забайкальского края // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 4. – С. 93–99.

5. Бишарова Г.И., Фадеева Л.П., Бишарова А.С., Бема М.В. и др. Здоровье детей Забайкалья // Матер. 1-го конгр. педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» (Киев, Украина, 19–21 мая 2009). – Киев, 2009.

6. Гурцевич В.Э., Афанасьева Т.А. Гены латентной инфекции Эпштейна – Барр (ВЭБ) и их роль в возникновении неоплазий // ВИЧ/СПИД и родственные проблемы. – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 68–75.

7. Дидковский Н.А., Малашенкова И.К., Тазулахова Э.Б. Индукторы интерферона – новый перспективный класс иммуномодуляторов // Аллергология. – 1998. – № 4. – С. 26–32.

8. Долгих В.В., Ярославцева Ю.Н., Рычкова Л.В., Коровин С.А. и др. Социально-демографические и эпидемиологические аспекты здоровья детей и подростков малых этнических групп населения, проживающих в Сибири (на примере народа тофов) // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 4. – С. 24–28.

9. Егорова О.Н., Балабанова Р.М., Чувилов Г.Н. Значение антител к герпетическим вирусам, определяемых у больных с ревматическими заболеваниями // Тер. архив. – 1998. – № 70 (5). – С. 41–45.

10. Исаков В.А., Борисова В.В., Исаков Д.В. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика: Руководство для врачей. – СПб.: Лань, 1999.

11. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Шолохов Л.Ф., Храмова Е.Е. и др. Особенности соматического и репродуктивного здоровья детей и подростков Тофаларии // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 4. – С. 32–36.

12. Коломиец А.Г., Коломиец Н.Д. Новые герпесвирусы человека и вызываемая ими патология // Клиническая медицина. – 1997. – № 1.

13. Корнеев А.В., Арцимович Н.Г. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции // Лечащий врач. – 1998. – № 3.

14. Львов Н.Д., Мельниченко А.В. Вирусы герпеса человека 6, 7 и 8-го типов – новые патогены семейства *Herpesviridae* // Вопросы вирусологии. – 1999. – Т. 44, № 3.

15. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Говорун В.М., Ильина Е.Н. и др. Роль вируса Эпштейна – Барр в развитии синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции // Int. J. Immunorehab. – 2000. – Вып. 2, № 1. – С. 102–111.

16. Мюкке Н.А., Зубкова И.В. HHV-6-ассоциированная инфекция в структуре лихорадочных заболеваний у детей раннего возраста // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 401.

17. Мюкке Н.А., Сенцова Т.Б., Таточенко В.К. Клинико-вирусологическое обоснование патогенетической терапии герпетической инфекции 6 типа у детей // Педиатрическая фармакология. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 17–21.

18. Мюкке Н.А., Сенцова Т.Б., Таточенко В.К., Багаев В.Г. HHV-6-ассоциированный менингоэнцефалит на фоне генерализованной формы острой кишечной инфекции // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 5. – С. 75–77.

19. Перминова Н.Г., Тимофеев И.В., Палецкая Т.Ф., Максютлов А.З. и др. Вирус герпеса 6-го типа (HHV-6): современное состояние вопроса // Вестник РАМН. – 1998. – № 4. – С. 21–24.

20. Практическое руководство по детским болезням / Под общ. ред. В.Ф. Коколиной, Румянцев А.Г. – М., 2007. – Т. 9.

21. Сенцова Т.Б., Таточенко В.К., Мюкке Н.А., Зубкова И.В. и др. Клинико-вирусологические аспекты патогенетической терапии герпетической инфекции 6-го типа у детей // Педиатрическая фармакология. – 2006. – Т. 4, № 4. – Прил. 1. – С. 88.

22. Часто болеющие дети // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. – Прил. 2.

23. Brander C., Walker B.D. Modulation of host immune responses by clinically relevant human DNA and RNA viruses // Current Opinion in Microbiology. – 2000. – N 3. – 379–386.

24. Cohen J.I. The biology of Epstein – Barr virus: lessons learned from the virus and the host // Curr. Opin. Immunol. – 1999. – Vol. 11. – P. 365–370.

25. Cruchley A.T., Williams D.M., Niedobitek G. Epstein – Barr virus: biology and disease // Oral Dis. – 1997. – Vol. 3, Suppl. 1. – P. S153–S156.

26. Faulkner G.C., Krajewski A.S., Crawford D.H. The ins and outs of EBV infection // Trends in Microbiology. – 2000. – Vol. 8. – P. 185–189.

27. Kraggsbjerg P. Chronic active mononucleosis // Scand. J. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 29 (5). – P. 517–518.

28. Kuwahara S., Kawada M., Uga S., Mori K. A case of cerebellar meningo-encephalitis caused by Epstein – Barr virus (EBV): usefulness of Gd-enhanced MRI for detection of the lesions // No To Shinkei. – 2000. – Vol. 52 (1). – P. 37–42.

29. Lekstron-Himes J.A., Dale J.K., Kingma D.W. Periodic illness associated with Epstein – Barr virus infection // Clin. Infect. Dis. – 1996. – Vol. 22 (1). – P. 22–27.

30. Okano M. Epstein – Barr virus infection and its role in the expanding spectrum of human diseases // Acta Paediatr. – 1998. – Vol. 87(1). – P. 11–18.

31. Okuda T., Yumoto Y. Reactive hemophagocytic syndromeresponded to combination chemotherapy with steroid pulse therapy // Rinsho Ketsueki. – 1997. Vol. 38 (8). – P. 657–662.

32. Sakai Y., Ohga S., Tonegawa Y. Interferon-alpha therapy for chronic active Epstein – Barr virus infection // Leuk. Res. – 1997. – Vol. 21 (10). – P. 941–950.

REFERENCES

1. Al'bickij V.Ju., Baranov A.A. Sickly children. Clinical-social aspects. Ways of rehabilitation. – Saratov, 1986. – 181 s.

2. Bisharova G.I., Bisharova A.S., Zjubina N.I., Selina E.V. i dr. Long-term monitoring of health conditions of children living in the north of Transbaikalia region // Mater. XV kongr. pediatrov Rossii. – М., 2011.

3. Bisharova G.I., Dolgih V.V., Chuprova T.A., Antonenko F.F. Estimation of the prevalence of genotypes and polymorph alleles of genes-candidates of arterial hypertension in children with endemic goiter in Transbaikalia region // Bjul. VSNC SO RAMN. – 2013. – № 4. – S. 99–102.

4. Bisharova G.I., Zjubina N.I., Gergesova E.E., Bartuhina O.E. i dr. State of health in polymorphism of some genes in children of north areas of Transbaikalia region // Bjul. VSNC SO RAMN. – 2013. – № 4. – S. 93–99.
5. Bisharova G.I., Fadeeva L.P., Bisharova A.S., Bema M.V. i dr. Health of children of Transbaikalia region // Mater. 1-go kongr. pediatrov stran SNG «Rebenok i obshhestvo: problemy zdorov'ja, razvitija i pitanija» (Kiev, Ukraina, 19–21 maja 2009). – Kiev, 2009.
6. Gurcevich V.Je., Afanas'eva T.A. Genes of Epstein – Barr latent infection and their role in the appearance of neoplasia // VICH/SPID i rodstvennye problemy. – 1998. – T. 2, № 1. – S. 68–75.
7. Didkovskij N.A., Malashenkova I.K., Tazulahova Je.B. Inductors of interferon – new prospective class of immunomodulators // Allergologija. – 1998. – № 4. – S. 26–32.
8. Dolgih V.V., Jaroslavceva Ju.N., Rychkova L.V., Korovin S.A. i dr. Social-demographic and epidemiologic aspects of health of children and adolescents of small ethnic groups of population living in Siberia (on the example of tofalars) // Bjul. VSNC SO RAMN. – 2013. – № 4. – S. 24–28.
9. Egorova O.N., Balabanova R.M., Chuvirov G.N. Significance of antibodies to herpetic viruses determined in patients with rheumatic diseases // Ter. arhiv. – 1998. – № 70 (5). – S. 41–45.
10. Isakov V.A., Borisova V.V., Isakov D.V. Herpes: pathogenesis and laboratory diagnostics: Guideline for physicians. – SPb.: Lan', 1999.
11. Kolesnikova L.I., Dolgih V.V., Sholohov L.F., Hramova E.E. i dr. Peculiarities of somatic and reproductive health of children and adolescents of Tofalaria // Bjul. VSNC SO RAMN. – 2013. – № 4. – S. 32–36.
12. Kolomic A.G., Kolomic N.D. New human herpes viruses and the pathology caused by them // Klinicheskaja medicina. – 1997. – № 1.
13. Korneev A.V., Arcimovich N.G. Chronic fatigue and immune dysfunction syndrome // Lechashhij vrach. – 1998. – № 3.
14. L'vov N.D., Mel'nichenko A.V. Human herpes viruses of 6, 7 and 8 types – new pathogens of *Herpesviridae* family // Voprosy virusologii. – 1999. – T. 44, № 3.
15. Malashenkova I.K., Didkovskij N.A., Govorun V.M., Il'ina E.N. i dr. To the question of the role of Epstein – Barr virus in the development of chronic fatigue and immune dysfunction syndrome // Int. J. Immunorehab. – 2000. – Vyp. 2, № 1. – C. 102–111.
16. Mjukke N.A., Zubkova I.V. HHV-6-associated infection in the structure of febrile diseases in children of early age // Voprosy sovremennoj pediatrii. – 2006. – T. 5, № 1. – S. 401.
17. Mjukke N.A., Sencova T.B., Tatochenko V.K. Clinical-virologic prove of pathogenic therapy of herpetic infection of 6th type in children // Pediatricheskaja farmakologija. – 2006. – T. 5, № 4. – S. 17–21.
18. Mjukke N.A., Sencova T.B., Tatochenko V.K., Bagaev V.G. HHV-6-associated meningoencephalitis on the background of generalized form of acute enteric infection // Voprosy sovremennoj pediatrii. – 2006. – T. 5, № 5. – S. 75–77.
19. Perminova N.G., Timofeev I.V., Paleckaja T.F., Maksjutov A.Z. i dr. Herpes virus of the 6th type (HHV-6): modern state of problem // Vestnik RAMN. – 1998. – № 4. – S. 21–24.
20. Guideline on the children's diseases / Pod obshh. red. V.F. Kokolnoj, Rumjanceva A.G. – M., 2007. – T. 9.
21. Sencova T.B., Tatochenko V.K., Mjukke N.A., Zubkova I.V. i dr. Clinical-virologic aspects of pathogenic therapy of herpetic infection of the 6th type in children // Pediatricheskaja farmakologija. – 2006. – T. 4, № 4. – Pril. 1. – S. 88.
22. Sickly children // Ros. vestnik perinatologii i pediatrii. – 2007. – Pril. 2.
23. Brander C., Walker B.D. Modulation of host immune responses by clinically relevant human DNA and RNA viruses // Current Opinion in Microbiology. – 2000. – N 3. – 379–386.
24. Cohen J.I. The biology of Epstein – Barr virus: lessons learned from the virus and the host // Curr. Opin. Immunol. – 1999. – Vol. 11. – P. 365–370.
25. Cruchley A.T., Williams D.M., Niedobitek G. Epstein – Barr virus: biology and disease // Oral Dis. – 1997. – Vol. 3, Suppl. 1. – P. S153–S156.
26. Faulkner G.C., Krajewski A.S., Crawford D.H. The ins and outs of EBV infection // Trends in Microbiology. – 2000. – Vol. 8. – P. 185–189.
27. Kragstjerg P. Chronic active mononucleosis // Scand. J. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 29 (5). – P. 517–518.
28. Kuwahara S., Kawada M., Uga S., Mori K. A case of cerebellar meningo-encephalitis caused by Epstein – Barr virus (EBV): usefulness of Gd-enhanced MRI for detection of the lesions // No To Shinkei. – 2000. – Vol. 52 (1). – P. 37–42.
29. Lekstron-Himes J.A., Dale J.K., Kingma D.W. Periodic illness associated with Epstein – Barr virus infection // Clin. Infect. Dis. – 1996. – Vol. 22 (1). – P. 22–27.
30. Okano M. Epstein – Barr virus infection and its role in the expanding spectrum of human diseases // Acta Paediatr. – 1998. – Vol. 87(1). – P. 11–18.
31. Okuda T., Yumoto Y. Reactive hemophagocytic syndromeresponded to combination chemotherapy with steroid pulse therapy // Rinsho Ketsueki. – 1997. Vol. 38 (8). – P. 657–662.
32. Sakai Y., Ohga S., Tonegawa Y. Interferon-alpha therapy for chronic active Epstein – Barr virus infection // Leuk. Res. – 1997. – Vol. 21 (10). – P. 941–950.

Сведения об авторах

Пальшина Юлия Викторовна – врач аллерголог-иммунолог ГУЗ «Краевой детский консультативно-диагностический центр» (678078, г. Чита, ул. Шилова, 49)

Бишарова Галина Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, главный врач Читинский филиал ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (672038, г. Чита, ул. Ленинградская, 104; e-mail: nii_pediatri@mail.ru)

Зюбина Наталья Ивановна – врач аллерголог-иммунолог ГУЗ «Краевой детский консультативно-диагностический центр»
Гергесова Екатерина Евгеньевна – кандидат медицинских наук, врач-лаборант ПЦР-лаборатории ГУЗ «Краевой детский консультативно-диагностический центр»

Бартухина Ольга Егоровна – врач-лаборант ПЦР-лаборатории ГУЗ «Краевой детский консультативно-диагностический центр»

Information about the authors

Palshina Yulia Viktorovna – allergist-immunologist of Regional Children's Consultative-Diagnostic Center (Shilov str., 49, Chita, 678078)

Bisharova Galina Ivanovna – doctor of medical sciences, professor, chief physician of Chita Branch of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems (Leningradskaya str., 104, Chita, 672038; e-mail: nii_pediatri@mail.ru)

Zyubina Natalia Ivanovna – allergist-immunologist of Regional Children's Consultative-Diagnostic Center

Gergesova Ekaterina Evgenievna – candidate of medical sciences, laboratory doctor of PCR-laboratory of Regional Children's Consultative-Diagnostic Center

Bartukhina Olga Egorovna – laboratory doctor of PCR-laboratory of Regional Children's Consultative-Diagnostic Center

М.В. Чистякова, А.В. Говорин, Е.В. Радаева

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У БОЛЬНЫХ С ВИРУСНЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (Чита)

С целью изучения особенностей формирования легочной гипертензии были проведены: тканевая доплер-эхокардиография, доплер-эхокардиография, дуплексное сканирование сосудов, исследование функции внешнего дыхания у пациентов с вирусным циррозом печени. Установлено, что легочная гипертензия у больных с циррозом печени является нередким осложнением (38 %) и часто носит умеренный характер. У пациентов с легочной гипертензией происходит ускорение кровотока и дилатация воротной и селезеночных вен, нарушается продольная систолическая функция правого желудочка и его расслабление, а также снижается функция внешнего дыхания по рестриктивному типу.

Ключевые слова: правый желудочек, тканевой доплер

PULMONARY HYPERTENSION IN PATIENTS WITH VIRAL CIRRHOSIS

M.V. Chistyakova, A.V. Govorin, E.V. Radaeva

Chita State Medical Academy, Chita

To study the peculiarities of the formation of pulmonary hypertension in patients with viral cirrhosis we carried out tissue Doppler echocardiography, Doppler echocardiography, duplex vascular scanning, research of respiratory function in patients with viral cirrhosis. It was found that pulmonary hypertension in patients with viral cirrhosis was a frequent complication (38 %) and is often moderate. An acceleration of blood flow and dilation of the portal and splenic veins, disturbed longitudinal systolic function of the right ventricle and its relaxation as well as decrease of the respiratory function by the restrictive type are registered in patients with pulmonary hypertension.

Key words: right ventricle, tissue Doppler

В последние десятилетия отмечается рост вирусных циррозов печени с прогрессированием портальной гипертензии и возможным развитием легочной гипертензии (ЛГ) [1]. Истинная распространенность легочной гипертензии у больных с вирусными циррозами печени неизвестна, а ее патогенетические механизмы не вполне ясны [6]. Однако несомненно, что основным определяющим фактором риска для развития легочной гипертензии является наличие портальной гипертензии [2, 5]. Нарушения портальной гемодинамики запускают каскад вегетативных, нейрогуморальных и метаболических реакций, обуславливающих изменения центральной гемодинамики, что не только усугубляет расстройства внутрипеченочного кровотока, но и приводит к полиорганным внепеченочным нарушениям, в том числе к цирротической кардиомиопатии [4, 7, 8, 10], а также поражению сосудистого русла легких по типу фиброзной артериопатии с формированием легочной гипертензии [2]. Между тем многие механизмы развития ЛГ у больных с портальной гипертензией неизвестны, недостаточно изучены, и частота ее возникновения в зависимости от степени портальной гипертензии.

Целью нашего исследования явилось изучение наличия ЛГ у больных с вирусным циррозом печени (ЦП) в зависимости от типа портальной гипертензии (ПГ) и влияние данных нарушений на систолическую и диастолическую функции правого желудочка.

МЕТОДИКА

В нашей работе проанализированы результаты обследования 67 пациентов (56 % мужчин, 44 %

женщин) с вирусным циррозом печени класса А, В, С, согласно критериям Чайлд – Пью, проходивших лечение в городской инфекционной больнице г. Читы. Средний возраст больных составил 39 (34; 43) лет, длительность заболевания – 3,5 (2; 6,2) года. Диагноз ЦП подтверждался морфологически (лапароскопия с прицельной биопсией) у 7 человек, у остальных выставлен на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных. Вирусный генез поражения печени подтверждался наличием в сыворотке крови маркеров вирусного гепатита В (HBsAg, антитела (АТ) классов М и G к HbcorAg, ДНК HBV), С (АТ классов М и G к HCV, РНК HCV). В зависимости от выраженности легочной гипертензии были выделены следующие группы больных: 1-я группа – без легочной гипертензии (ЛГ), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) < 30 мм рт. ст. (n = 41); 2-я группа – СДЛА 31–39 мм рт. ст. (n = 26); контрольную группу составили 17 здоровых добровольцев соответствующего возраста без признаков патологии печени. В исследование не включали: пациентов старше 52 лет с эссенциальной и симптоматической артериальной гипертензией, заболеваниями сердца, легких, хроническим алкоголизмом и тяжелой сопутствующей патологией. Выраженных признаков сердечной недостаточности в группах обследованных больных не было. Одышку при физической нагрузке отмечали 36 % пациентов, у 52 из них диагностирован асцит разной степени выраженности.

Всем пациентам выполнялись стандартная доплер-эхокардиография (ДЭхоКГ) на аппарате «VIVID-5S» с определением комплекса общепринятых морфофункциональных параметров. Методом ткане-

вой ДЭхоКГ определяли движение трикуспидального фиброзного кольца из апикальной позиции. Рассчитывались систолический и диастолические индексы: максимальная скорость второго позитивного пика (Sm), максимальная скорость первого негативного пика (Em), максимальная скорость второго негативного пика (Am), отношение Em / Am , время перед сокращением миокарда (ivs), время релаксации (ivr).

Для визуализации воротной вены (ВВ) датчик располагался перпендикулярно правой реберной дуге и перемещался от мечевидного отростка до изображения ворот печени и воротной вены. Селезеночная вена (СВ) визуализировалась в эпигастрии. Измеряли диаметр сосуда (D , мм) и среднюю скорость кровотока (V , см/с).

Вентиляционную функцию легких определяли методом спирографии с использованием спироанализатора (Шиллер, Россия). Границы нормальных значений основных спирографических показателей (в процентах по отношению к расчетной должной величине) устанавливали в соответствии с градацией вентиляционных нарушений по Р.Ф. Клементу.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0. Распределение практически всех вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому в анализе применялись методы непараметрической статистики. Различия между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Корреляционный анализ выполнен с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В литературе практически не встречаются сведения о распространенности легочной гипертензии

у больных с вирусным ЦП. В нашем исследовании легочная гипертензия установлена у 26 пациентов (38 %). В этой группе диаметр воротной вены превышал показатели контроля и 1-й группы на 32 % и 20 % соответственно, средняя скорость кровотока увеличивалась на 53 % и 24 % соответственно. Типичные изменения происходили в селезеночной вене: увеличивался диаметр, повышалась средняя скорость кровотока (табл. 1). Усиление кровотока, расширение воротной и селезеночной вен в стадию патологического процесса с фиброзом печени являются компенсаторными механизмами при развитии хронического воспалительного процесса в печени или за счет развития коллатерального кровообращения при прогрессировании процесса, являющихся маркером развития портальной гипертензии [3, 7]. Как видно из данных, приведенных в таблице 1, диаметр и скорость кровотока в печеночной и селезеночной венах были значительно больше в группе больных с ЛГ.

С целью установления нарушения вентиляции легких у больных с ЛГ мы провели исследование функции внешнего дыхания. Анализ спирометрических данных показал, что у больных с ЛГ жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и величина FEF 25%–75% были снижены, по сравнению со 2-й группой и контролем, при неизменном индексе Тиффно (табл. 2). Эти данные могут указывать на формирование рестриктивных изменений легких вследствие как легочных (венозное полнокровие легких), так и внелегочных (высокое стояние купола диафрагмы из-за увеличения печени, асцита, дисфункция дыхательных мышц) изменений. Одной из важных причин формирования рестриктивных нару-

Таблица 1

Показатели венозного кровотока у больных с ЦП

Показатели	Воротная вена			Селезеночная вена		
	Контроль ($n = 17$)	1-я группа ($n = 41$)	2-я группа ($n = 26$)	Контроль ($n = 17$)	1-я группа ($n = 41$)	2-я группа ($n = 26$)
D (мм)	11,3 (10,2; 11,69)	14 (13,2; 15,7)*	16 (14; 18,2)*	6,4 (5; 7,7)	8 (6,9; 9,4)*:#	11 (7,4; 13)*
V (см/с)	20 (15,5; 22)	26,5 (20; 27,5)	42 (26,4; 59,3)*	19 (17; 20,3)	19,5 (15,7; 27)*:#	25 (16; 41,3)*

Примечание: статистическая значимость различий показателей * – по сравнению с контрольной группой, # – по сравнению с больными с наличием ЛГ ($p < 0,05$).

Таблица 2

Показатели функции внешнего дыхания у больных с ЦП

Показатель	Контроль ($n = 17$)	1-я группа ($n = 41$)	2-я группа ($n = 26$)
ЖЕЛ, %	102 (93; 109)	108 (98,5; 112)*:#	74 (60; 86)*
ФЖЕЛ, %	90 (80; 103)	73,5 (65; 91)	42 (32; 95)*
ОФВ1, %	111 (96,5; 111)	97,5 (81,5; 113)*	60 (47; 66)*
Индекс Тиффно, %	100 (97; 109)	90,5 (85,25; 99,75)	89 (87; 103)*
ПОС, %	107 (92; 135)	95 (77,5; 120)	55 (34; 107)
МОС25, %	100 (81; 108,5)	64 (55; 89)*	24 (20; 67)*
МОС50, %	95 (88,5; 110)	70 (59,75; 86,25)*:#	44 (27; 91)*
МОС75, %	105 (79,5; 118)	68,5 (53,5; 116,25)*	68 (45; 80)

Примечание: статистическая значимость различий показателей * – по сравнению с контрольной группой, # – по сравнению с больными с наличием ЛГ ($p < 0,05$).

шений является портопультмональная гипертензия, которая способствует гиперволемии малого круга кровообращения [2].

Для установления взаимосвязи между особенностями портопультмональной гипертензии и функциональным состоянием ПЖ мы оценили частоту встречаемости диастолической дисфункции ПЖ у больных 1-й и 2-й групп и выявили, что нарушение диастолической функции – это довольно частый феномен у больных с ЦП [9], при этом распространенность его не зависит от наличия ЛГ (диастолическая дисфункция ПЖ выявлена у 47 % и 41 % пациентов с ЛГ и без нее соответственно). Полученные результаты согласуются с данными литературы [7]. В то же время нет работ, в которых ДД ПЖ была бы установлена методом тканевой ДэхокГ в зависимости от степени ЛГ, которая, по нашим данным, диагностирована у 88 % и 76 % пациентов с ЛГ и без нее соответственно. Продольная систолическая функция правого желудочка была снижена у 70 % больных с ЛГ и у 5 % – без ЛГ.

У всех больных ЦП проведено исследование зависимости между параметрами гепатопортальной гемодинамики и структурно-функциональными показателями правого желудочка. Так, у пациентов с ЛГ выявлена сильная корреляционная зависимость между диаметром воротной вены и скоростью кровотока в легочной артерии ($r = 0,65$; $p < 0,05$). У больных без ЛГ сильная взаимосвязь между скоростью в печеночной артерии и временем изоволюметрического расслабления (Ivs) правого желудочка ($r = 0,71$; $p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у больных с ЦП вирусной этиологии легочная гипертензия является нередким осложнением (38 %) и часто носит умеренный характер. При ЛГ формируется расширение и повышение скорости в кавальных венах, нарушается продольная систолическая функция правого желудочка (70 %) и его расслабление (88 %), а также снижается функция внешнего дыхания по рестриктивному типу. У пациентов без ЛГ данные отклонения менее выражены, и не регистрировались нарушения вентиляционной функции легких. Выявленные изменения указывают на возможность неблагоприятного воздействия вирусного цирроза печени на функциональную способность кардиомиоцитов с развитием нарушений расслабления правого желудочка и формирования ЛГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев С.М. Гепатопультмональный синдром // Клиническая гепатология. – 2007. – № 33. – С. 43–46.
2. Гарбузенко Д.В. Портопультмональная гипертензия и гепатопультмональный синдром у больных циррозом печени // Пульмонология. – 2006. – № 1. – С. 103–106.
3. Гульман М.И. Роль доплерографии в оценке степени фиброобразования ткани печени при хронических

гепатитах и циррозе печени // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2005. – № 6. – С. 39–41.

4. Денисов А.А. Оценка функции левого и правого желудочков с позиции структурно-функциональных изменений миокарда у больных с хроническими гепатитами и циррозом печени в процессе лечения // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – № 2. – С. 38–45.
5. Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г., Карабиненко А.А. и др. Гепатопультмональный синдром: состояние проблемы // СТМ г. Нижний Новгород. – 2009. – № 1. – С. 84–88.
6. Калачева Т.П. Функциональное состояние легочно-сердечной гемодинамики при циррозе печени: автореф. дис. ... канд. мед наук. – Томск. – 2010. – 30 с.
7. Касьянова Т.Р., Астахин А.В., Левитан Б.Н. и др. Оценка структурно-функциональных показателей правых отделов сердца у больных циррозом печени [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 6. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru>.
8. Неклюдова Г.В., Калманова Е.Н. Роль эхокардиографии в диагностике легочной гипертензии // Болезни сердца и сосудов. – 2006. – Т. 2, № 2. – С. 1–18.
9. Чистякова М.В., Говорин А.В., Радаева Е.В. и др. Показатели кардиогемодинамики у больных с хроническими гепатитами // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – С. 51–53.
10. Lindqvist P., Waldenstrom A., Wikstrom G., Kazzam E. The use of isovolumic contraction velocity to determine right ventricular state of contractility and filling pressures. A pulsed Doppler tissue imaging study // Eur. J. Echocard. – 2005. – Vol. 6, N 4. – P. 264–270.

REFERENCES

1. Abdullaev S.M. Hepatopulmonary syndrome // Klinicheskaja gepatologija. – 2007. – № 33. – S. 43–46.
2. Garbuzenko D.V. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis // Pul'monologija. – 2006. – № 1. – S. 103–106.
3. Gul'man M.I. Role of Doppler ultrasound in the estimation of the degree of fibrosis of hepatic tissues at chronic hepatitis and cirrhosis // Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk). – 2005. – № 6. – S. 39–41.
4. Denisov A.A. Estimation of lung and right ventricle functions from the position of structural-functional changes of myocardium in patients with chronic hepatitis and cirrhosis during the treatment // Vestnik novyh medicinskih tehnologij. – 2007. – № 2. – S. 38–45.
5. Il'chenko L.Ju., Fedorov I.G., Karabinenko A.A. i dr. Hepatopulmonary syndrome: state of the problem // STM g. Nizhnij Novgorod. – 2009. – № 1. – S. 84–88.
6. Kalacheva T.P. Functional state of pulmonary-cardiac hemodynamics at the cirrhosis: avtoref. dis. ... kand. med nauk. – Tomsk. – 2010. – 30 s.
7. Kas'janova T.R., Astahin A.V., Levitan B.N. i dr. Estimation of structural-functional indices of venous heart in patients with cirrhosis [Elektronnyj resurs] // Sovre-

mennye problemy nauki i obrazovaniya. – 2011. – № 6. –
Rezhim dostupa: <http://www.science-education.ru>.

8. Nekljudova G.V., Kalmanova E.N. Role of echocardiography in the diagnostics of pulmonary hypertension // *Bolezni serdca i sosudov*. – 2006. – Т. 2, № 2. – С. 1–18.

9. Chistjakova M.V., Govorin A.V., Radaeva E.V. i dr. Indices of cardiohemodynamics in patients with chronic

hepatitis // *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)*. – 2012. – С. 51–53.

10. Lindqvist P., Waldenstrom A., Wikstrom G., Kazzam E. The use of isovolumic contraction velocity to determine right ventricular state of contractility and filling pressures. A pulsed Doppler tissue imaging study // *Eur. J. Echocard.* – 2005. – Vol. 6, N 4. – R. 264–270.

Сведения об авторах

Чистякова Марина Владимировна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры функциональной и ультразвуковой диагностики ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (670090, г. Чита, ул. Горького, 39а; e-mail: m.44444@yandex.ru)

Говорин Анатолий Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, ректор ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ

Радаева Е.В. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ

Information about the authors

Chistyakova Marina Vladimirovna – candidate of medical sciences, assistant of the department of functional and ultrasound diagnostics of Chita State Medical Academy (Gorkogo str., 39a, Chita, 670090; e-mail: m.44444@yandex.ru)

Govorin Anatoliy Vasiljevich – doctor of medical sciences, professor, rector of Chita State Medical Academy

Radaeva E.V. – candidate of medical sciences, assistant of the department of functional and ultrasound diagnostics of Chita State Medical Academy

М.В. Чистякова, А.В. Говорин, Е.В. Радаева

**НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИКИ ПЕЧЕНИ И СЕРДЦА
У БОЛЬНЫХ С ВИРУСНЫМ ЦИРРОЗОМ****ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (Чита)**

С целью изучения особенностей гемодинамики печени и сердца были проведены ДЭхоКГ, дуплексное сканирование сосудов у пациентов с вирусным циррозом печени (ЦП). Установлено, что у больных с ЦП происходит ремоделирование спланхического кровообращения, миокарда ЛЖ с формированием различных вариантов его геометрии. Нарушение расслабления желудочков сердца, наличие умеренной легочной гипертензии сопровождаются более выраженными нарушениями портальной гемодинамики. Показатели спланхического кровообращения взаимосвязаны с геометрическими характеристиками желудочков сердца, легочной артерии, функциональным состоянием ЛЖ, насыщением гемоглобина кислородом.

Ключевые слова: ремоделирование, левый желудочек

**FEATURES OF HEMODYNAMICS OF LIVER AND HEART IN PATIENTS
WITH VIRAL CIRRHOSIS**

M.V. Chistyakova, A.V. Govorin, E.V. Radaeva

Chita State Medical Academy, Chita

To study the peculiarities of hemodynamics of liver and heart Doppler echocardiography, duplex ultrasonography vascular screening in patients with viral cirrhosis were held. It was found that patients with viral cirrhosis have remodeling of viscerogenic hemodynamic, left ventricle myocardium with formation of various variants of its geometry. Disorder of heart ventricles relaxation, presence of moderate pulmonary hypertension are accompanied by more expressed portal hemodynamic disorders. Indices of viscerogenic hemodynamic correlate with geometric characteristics of heart ventricles and pulmonary artery, functional state of left ventricle and hemoglobin saturation with oxygen.

Key words: remodeling, left ventricular

В последние десятилетия отмечается рост хронических вирусных циррозов печени с прогрессированием заболевания и развитием портальной гипертензии [1, 2, 3, 5, 6]. Нарушения портального кровообращения запускают каскад вегетативных, нейрогуморальных и метаболических реакций, обуславливающих изменения центральной гемодинамики, что усугубляет расстройства внутрипеченочного кровотока с развитием спланхического полнокровия и приводит к полиорганным внепеченочным нарушениям, в том числе цирротической кардиомиопатии [2]. В настоящее время интенсивно изучаются характер и особенности поражения сердца при данной патологии: ремоделирование миокарда левого и правого желудочков [4, 7, 9, 10], нарушение диастолической функции [4, 6, 7], развитие легочной гипертензии и др. [1, 2, 5, 6, 8]. Между тем, многие механизмы гипердинамической внутриорганной циркуляции, воздействие их на миокард, расслабление сердца, формирование легочной гипертензии у больных с ЦП не до конца изучены. Целью нашего исследования явилось изучение влияния гемодинамических расстройств печени у больных с вирусным ЦП на диастолическую функцию желудочков сердца и развитие легочной гипертензии.

МЕТОДИКА

В работе проанализированы результаты обследования 82 пациентов с вирусным циррозом печени класса А, В, С, согласно критериям Чайлд-Пью, проходивших лечение в городской инфекционной

больнице г. Читы. Средний возраст больных составил 38,6 (28; 40) лет, длительность заболевания – 4,5 (1,2; 6,4) года. Все больные дали письменное согласие на добровольное участие в исследовании. Диагноз ЦП подтверждался морфологически (лапароскопия с прицельной биопсией) у 7 человек, у остальных выставлен на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных. Вирусный генез поражения печени подтверждался наличием в сыворотке крови маркеров вирусного гепатита В (HBsAg, анти-тела (АТ) классов М и G к HbcorAg, ДНК HBV), С (АТ классов М и G к HCV, РНК HCV). Умеренная легочная гипертензия расценивалась при повышении систолического давления в легочной артерии 31–39 мм рт. ст. Контрольная группа состояла из 17 здоровых добровольцев. В исследование не включали: пациентов старше 52 лет с эссенциальной и симптоматической артериальной гипертензией, заболеваниями сердца, хроническим алкоголизмом и тяжелой сопутствующей патологией.

Всем пациентам выполнялись стандартная ДЭхоКГ на аппарате «VIVID-5S» с определением комплекса общепринятых морфофункциональных параметров. Для визуализации чревного ствола (ЧС), печеночной и селезеночной артерий (ПА и СА) сканировали аорту брюшного отдела в поперечной плоскости, в воротах печени визуализировалась собственная печеночная артерия (СПА). Для исследования воротной вены (ВВ) датчик располагался перпендикулярно правой реберной дуге и перемещался от мечевидного отростка до изображения ворот печени

и воротной вены. Нижняя полая и печеночные вены анализировали в месте впадения в правое предсердие. Селезеночная вена (СВ) визуализировалась в эпигастрии. Измеряли диаметр сосудов (D, мм) и среднюю скорость кровотока (V, см/с).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0. Распределение практически всех вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому в анализе применялись методы непараметрической статистики. Для оценки различия между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Корреляционный анализ выполнен с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В литературе встречаются сведения о том, что у пациентов с циррозом печени формируется нарушение спланхнического кровообращения [2, 6]. В нашем исследовании установлено, что у больных с ЦП, по сравнению со здоровыми лицами, была выше скорость кровотока в селезеночной артерии и печеночной вене. Происходила дилатация артерий и вен: чревного ствола (37 %), селезеночной (38 %), печеночной (29 %) артерий, воротной (30 %) и печеночной (34 %) вен (таблица 1) ($p < 0,001$). Усиление кровотока, расширение артерий и вен в стадию патологического процесса с фиброзом печени является компенсаторным механизмом при развитии хронического воспалительного процесса в печени, прогрессирование заболевания способствует формированию коллатерального кровообращения являющегося маркером развития портальной гипертензии [2, 3].

Таблица 1
Состояние спланхнического кровообращения у больных с ЦП

Показатели	Контрольная группа (n = 17)	ЦП (n = 82)
V CA (см/с)	64 [54,5; 76,5]	80 [69; 100]*
D CA мм	5 [5; 6]	8 [6; 8]*
V ПА (см/с)	77 [69,7; 134]	103 [76; 131]
D ПА мм	5 [4,7; 6]	7 [7; 8]*
V ЧС (см/с)	117 [85,5; 148,5]	131 [96; 156]
D ЧС мм	5 [5; 6]	8 [7; 8]*
V СВ (см/с)	19 [17; 20]	20 [16; 25]
D СВ мм	6 [5; 7]	11 [8; 13]*
V ВВ (см/с)	17 [17; 20]	17 [16; 18]*
D ВВ мм	10,5 [10; 12]	15 [14; 15]*
V ПВ (А) (см/с)	21 [20; 25]	24 [21; 30]*
V ПВ (В) (см/с)	38 [29,7; 42]	31 [24; 40]
V ПВ (С) (см/с)	25 [21,7; 32,7]	28 [24; 33]
D ПВ мм	6 [6; 8]	9 [7; 10]*
D НПВ мм	19 [18; 22]	22 [20; 24]

Примечание: * – достоверность различий, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

Известно, что повышение давления в ЛА вносит свой вклад в формирование портальной гипертензии [1, 2, 6, 7]. Сведений о том, как ЛГ влияет на спланхническое кровообращение, в литературе практически нет. В связи с этим мы оценили частоту встречаемости ЛГ у больных с ЦП (27,7 %), а также выявили, что умеренная ЛГ сопровождалась расширением НПВ (20 %), снижением скорости в ПА (28 %), и уменьшением диаметра воротной вены (13 %), что, вероятно, является следствием портальной гипертензии, которая способствует гиперволемии малого круга кровообращения [2].

В литературе встречаются сведения о том, что при ЦП происходит геометрическая адаптация ЛЖ с формированием его ремоделирования [9]. В то же время нам не удалось выявить работ, которые оценивали бы спланхнический кровоток в зависимости от типов ремоделирования, в связи с чем нами был предпринят подобный анализ. Установлено 4 типа геометрии ЛЖ у больных с ЦП: у 40 % отмечена нормальная геометрия (НГ) ЛЖ, 17 % пациентов имели концентрическую гипертрофию (КГ), 23 % – концентрическое ремоделирование (КР), 19 % – эксцентрическую гипертрофию (ЭГ) ЛЖ. При нормальной геометрии ЛЖ скорость в воротной вене была выше и ее диаметр меньше, чем при остальных типах ремоделирования, можно предположить, что при НГ ЛЖ давление в портальной системе находится в пределах нормальных значений. Формирование КГ (утолщение миокарда), сопровождалось увеличением скорости в селезеночной артерии, в отличие от пациентов с НГ (25 %) и ЭГ (39 %): возможно, это результат развития гипердинамического кровообращения вследствие нарушения микроциркуляции в печени. Эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, формирующаяся вследствие хронической перегрузки объемом крови, сопровождалась увеличением диаметра печеночных вен, в отличие от других типов геометрии ЛЖ и достоверным снижением скорости в печеночных венах, в отличие от НГ (34 %) и КР (28 %) (таблица 2) ($p < 0,001$).

Нам не удалось выявить работы, которые оценивали бы особенности кровотока вен и артерий брюшной полости в зависимости от нарушения расслабления желудочков сердца. Нарушение диастолического наполнения ЛЖ было выявлено у 44,2 %, ПЖ – у 32,3 % пациентов. При формировании диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ у пациентов с ЦП достоверно снижается скорость кровотока лишь в печеночных венах (на 28 % и 14 %), а формирование ДД ПЖ сопровождалось уменьшением диаметра ВВ на 6 %, расширением ПВ на 17 % со снижением скорости кровотока в ней (на 25 %) ($p < 0,001$). Эти данные указывают на более выраженные нарушения в гепатопортальной системе при присоединении ДД ПЖ, свидетельствующие о венозной перегрузке правого предсердия и выраженности портосистемного шунтирования кровотока.

При проведении корреляционного анализа установлено, что наличие нарушения спланхнического кровообращения коррелировало с кардиогемодинамическими параметрами (толщиной задней стенки,

Показатели спланхического кровотока в зависимости от типов ремоделирования ЛЖ

Показатели	НГ ЛЖ (n = 33)	КГ ЛЖ (n = 14)	КР ЛЖ (n = 19)	ЭГ ЛЖ (n = 16)
V CA (см/с)	90 [72; 133]	120 [111; 156]*	111 [87; 122]	74 [65; 80]**
V BB (см/с)	19 [17; 23]	16 [14; 18]*	11,5 [11; 12]*	17 [16; 17]*
V CB (см/с)	17,5 [13; 20]	17 [17; 20]	20 [18; 25]*	17 [17; 17,7]***
V ПВ (В) (см/с)	36 [26; 43]	33 [30; 33]	33 [33; 41]	24 [24; 28,2]*; ***
D ПВ мм	8 [6; 9,2]	7 [7; 7,3]	7 [6,8; 7,7]	9,5 [9; 10,2]*; ***

Примечание: * – достоверность различий, по сравнению с группой НГ ЛЖ ($p < 0,001$); ** – достоверность различий, по сравнению с группой КГ ЛЖ ($p < 0,001$); *** – достоверность различий, по сравнению с группой КР ЛЖ ($p < 0,001$).

межжелудочковой перегородки, ОТС, полостями правых отделов сердца, легочной артерии, минутным объемом крови – коэффициенты корреляции от 0,51 до 0,95 при $p < 0,001$) и насыщением гемоглобина кислородом (от 0,58 до 0,78 при $p < 0,001$). При многофакторном регрессионном анализе выявлена зависимость между скоростью в воротной вене и диаметром легочной артерии (коэффициент 4,210; $p = 0,00001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у больных с ЦП происходит ремоделирование спланхического кровообращения миокарда левого желудочка с формированием различных вариантов его геометрии. Нарушение расслабления желудочков сердца, наличие умеренной легочной гипертензии сопровождается более выраженными нарушениями портальной гемодинамики. Показатели спланхического кровообращения взаимосвязаны с геометрическими характеристиками желудочков сердца, легочной артерии, функциональным состоянием ЛЖ, насыщением гемоглобина кислородом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев С.М. Гепатопульмональный синдром // Клиническая гепатология. – 2007. – 33. – С. 43–46.
2. Гарбузенко Д.В. Портопульмональная гипертензия и гепатопульмональный синдром у больных циррозом печени // Пульмонология. – 2006. – № 1. – С. 103–106.
3. Гульман М.И. Роль доплерографии в оценке степени фиброобразования ткани печени при хронических гепатитах и циррозе печени // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). – 2005. – № 6. – С. 39–41.
4. Денисов А.А. Оценка функции левого и правого желудочков с позиции структурно-функциональных изменений миокарда у больных с хроническими гепатитами и циррозом печени в процессе лечения // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – № 2. – С. 38–45.
5. Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г., Карабиненко А.А. и др. Гепатопульмональный синдром: состояние проблемы // СМ. – Н. Новгород, 2009. – № 1. – С. 84–88.
6. Калачева Т.П. Функциональное состояние легочно-сердечной гемодинамики при циррозе печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2010. – 30 с.

7. Касьянова Т.Р., Астахин А.В., Левитан Б.Н. и др. Оценка структурно-функциональных показателей правых отделов сердца у больных циррозом печени [Электронный ресурс] // Интернет-журнал «Современные проблемы науки и образования». – 2011. – № 6. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru>.

8. Неклюдова Г.В., Калманова Е.Н. Роль эхокардиографии в диагностики легочной гипертензии // Болезни сердца и сосудов. – 2006. – Т. 2, № 2. – С. 1–18.

9. Чистякова М.В., Говорин А.В., Радаева Е.В. и др. Показатели кардиогемодинамики у больных с хроническими гепатитами // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). – 2012. – С. 51–53.

10. Lindqvist P, Waldenstrom A, Wikstrom G., Kazzam E. The use of isovolumic contraction velocity to determine right ventricular state of contractility and filling pressures. A pulsed Doppler tissue imaging study // Eur. J. Echocard. – 2005. – Vol. 6, N 4. – P. 264–270.

REFERENCES

1. Abdullaev S.M. Hepatopulmonary syndrome // Klinicheskaja gepatologija. – 2007. – 33. – S. 43–46.
2. Garbuzenko D.V. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome in patients with hepatic cirrhosis // Pul'monologija. – 2006. – № 1. – S. 103–106.
3. Gul'man M.I. Role Doppler sonography in estimation of the degree of liver tissue fibrosis at chronic hepatitis and hepatic cirrhosis // Sibirskij medicinskij zhurnal (g. Irkutsk). – 2005. – № 6. – S. 39–41.
4. Denisov A.A. Estimation of function of right and left ventricles from the perspective of structural-functional changes of myocardium in patients with chronic hepatitis and hepatic cirrhosis during treatment // Vestnik novyh medicinskih tehnologij. – 2007. – № 2. – S. 38–45.
5. Il'chenko L.Ju., Fedorov I.G., Karabinenko A.A. i dr. Hepatopulmonary syndrome: state of problem // STM. – N. Novgorod, 2009. – № 1. – S. 84–88.
6. Kalacheva T.P. Functional state of cardiopulmonary hemodynamics at hepatic cirrhosis: avtoref. dis. ... kand. med nauk. – Tomsk, 2010. – 30 s.
7. Kas'janova T.R., Astahin A.V., Levitan B.N. i dr. Estimation of structural-functional indices of venous heart in patients with hepatic cirrhosis [Elektronnyj resurs] // Internet-zhurnal «Sovremennye problemy nauki i

obrazovaniya». – 2011. – № 6. – Rezhim dostupa: <http://www.science-education.ru>.

8. Nekljudova G.V., Kalmanova E.N. Role of echocardiography in diagnostics of pulmonary hypertension // *Bolezni serdca i sosudov*. – 2006. – T. 2, № 2. – S. 1–18.

9. Chistjakova M.V., Govorin A.V., Radaeva E.V. i dr. Indices of cardiohemodynamics in patients with chronic

hepatitis // *Sibirskij medicinskij zhurnal* (g. Irkutsk). – 2012. – S. 51–53.

10. Lindqvist P., Waldenstrom A., Wikstrom G., Kazzam E. The use of isovolumic contraction velocity to determine right ventricular state of contractility and filling pressures. A pulsed Doppler tissue imaging study // *Eur. J. Echocard.* – 2005. – Vol. 6, N 4. – P. 264–270.

Сведения об авторах

Чистякова Марина Владимировна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры функциональной и ультразвуковой диагностики ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (670090, г. Чита, ул. Горького, 39а; e-mail: m.44444@yandex.ru)

Говорин Анатолий Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, ректор ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ

Радаева Е.В. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ

Information about the authors

Chistyakova Marina Vladimirovna – candidate of medical sciences, assistant of the department of functional and ultrasound diagnostics of Chita State Medical Academy (Gorkogo str., 39a, Chita, 670090; e-mail: m.44444@yandex.ru)

Govorin Anatoliy Vasiljevich – doctor of medical sciences, professor, rector of Chita State Medical Academy

Radaeva E.V. – candidate of medical sciences, assistant of the department of functional and ultrasound diagnostics of Chita State Medical Academy

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

УДК 611.441:569.323.4

А.В. Аюшеева ¹, О.А. Гольдберг ^{1, 2}, Е.А. Ильичева ¹, С.А. Лепехова ^{1, 2, 3},
И.С. Курганский ², А.Е. Ахмедов ¹

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ТОПОГРАФИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ ЩИТОВИДНОЙ И ОКОЛОЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗ КРЫСЫ

¹ ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)

² ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск)

³ ФГБУН Иркутский научный центр СО РАН (Иркутск)

В настоящей работе изучена анатомия щитовидной, околощитовидной желез крыс-самок линии Wistar. Щитовидная железа состоит из двух боковых долей, правой и левой, и перешейка. В каждой доле железы различают краниальные и каудальные полюсы. Краниальные полюсы боковых долей щитовидной железы доходят до высоты перстневидного хряща либо до каудального края пластинок щитовидного хряща. Каудальные полюсы боковых долей щитовидной железы спускаются ниже перешейка и достигают уровня 4–5-го кольца трахеи. Перешеек щитовидной железы соединяет обе доли и лежит спереди от трахеи (на уровне от 1-го до 3-го или от 2-го до 4-го хряща трахеи). Околощитовидные железы – парные округлые образования до 1–1,2 мм в диаметре, желто-кремового цвета, располагаются в верхней трети обеих долей щитовидной железы по латерокраниальным поверхностям. Кровоснабжение происходит из краниальной щитовидной артерии, при локализации желез в средней трети долей щитовидной железы – частично из каудальной щитовидной артерии. Венозный отток осуществляется в соответствующие артериям вены. Выявлена взаимосвязь возраста животного с анатомическим строением околощитовидных желез: с увеличением возраста животных соединительно-тканная капсула становится выраженной, околощитовидная железа отграничивается от тканей щитовидной железы, приподнимаясь над ее поверхностью. С точки зрения экспериментального моделирования патологий щитовидной-околощитовидных желез, для изучения патогенетических механизмов формирования органной недостаточности и поиска новых методов коррекции необходимо учитывать выявленную особенность и использовать для работы животных в возрасте не менее 10 месяцев.

Ключевые слова: анатомия, щитовидная железа, околощитовидные железы, крыса

THE RESULTS OF THE STUDY OF TOPOGRAPHIC ANATOMY OF THYROID AND PARATHYROID GLANDS OF RAT

A.V. Ayusheeva ¹, O.A. Goldberg ^{1, 2}, E.A. Iljicheva ¹, S.A. Lepekhova ^{1, 2, 3},
I.S. Kurganskiy ², A.E. Akhmedov ¹

¹ Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

² Irkutsk State Medical University, Irkutsk

³ Irkutsk Scientific Center SB RAS, Irkutsk

In this study we investigated the anatomy of thyroid and parathyroid glands of female Wistar rats line. Thyroid gland consists of two lateral lobes, the right and left, and the isthmus. Each lobe has cranial and caudal poles. Cranial poles of the lateral lobes of thyroid gland reach the height of the cricoid cartilage or the caudal edge of thyroid cartilage plates. Caudal poles of the lateral lobes of the thyroid gland come down below the isthmus and reach the level of 4–5th tracheal rings. The isthmus joins both thyroid lobes and is in front of the trachea (on the level from the 1st to the 3rd or from the 2nd to the 4th tracheal cartilages). Parathyroid glands are pair rounded organs, up to 1–1,2 mm in diameter, yellow-cream and are placed in the upper third of both lobes of the thyroid gland on laterocranial surfaces. The blood supply comes from the cranial thyroid artery and at the localization in the middle third of thyroid gland lobes – partially from caudal thyroid artery. Venous drainage is carried out in the veins corresponding to the arteries. The correlation between the age of the animal with the anatomical structure of the parathyroid glands was revealed: with increasing age of the animal connective tissue capsule becomes severe, the parathyroid gland is differentiated from the tissues of the thyroid gland and rises above its surface. From the point of view of experimental modeling of abnormalities of the thyroid and parathyroid glands it is necessary to take into account the identified feature and to use the animals of least 10 months to study the pathogenic mechanisms of organ failure formation and to search new methods of correction.

Key words: anatomy, thyroid gland, parathyroid glands, rat

ВВЕДЕНИЕ

В современной хирургической тиреоидологии остаются актуальными проблемы послеоперационных пареза гортани и гипопаратиреоза [1, 8]. Частота развития стойкого послеоперационного гипопаратиреоза колеблется от 1,5 % до 4,2 %, по разным данным [7, 10]. Риск осложнений определяет активный поиск методов их профилактики и коррекции.

Для поиска новых способов коррекции послеоперационных осложнений активно используются экспериментальные методы. Наиболее часто в качестве модели для изучения нарушений фосфорно-кальциевого обмена выбирают мелких лабораторных животных, в частности крыс. В большинстве работ для моделирования послеоперационного гипопаратиреоза используются разрушение ткани околощитовидных желез при помощи электрокоагуляции, резекция околощитовидных желез, удаление околощитовидных желез с резекцией щитовидной железы и удаление щитовидной железы с околощитовидными железами единым комплексом [4, 6]. Эффективность этих моделей вариабельна. Так, P.S. Russell и R.F. Gittes (1959) сообщили, что около 20 % животных исключаются из эксперимента из-за трудной визуализации околощитовидных желез [9].

В литературе отсутствует топографическая анатомия щитовидной и околощитовидных желез крыс линии Wistar, необходимая для экспериментального моделирования [2, 5]. Выявленная информационная ниша послужила основой для проведения исследования, целью которого было определено изучение топографической анатомии щитовидной и околощитовидных желез крыс линии Wistar.

МЕТОДИКА

Исследование выполнено на основании острых опытов на крысах-самках линии Wistar ($n = 10$). Возраст животных – 6–10 месяцев, вес – 200–300 г.

Работа выполнена на базе научного отдела экспериментальной хирургии с виварием ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (директор – чл.-корр. РАМН Е.Г. Григорьев). Животных содержали в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище соответственно нормативам ГОСТа «Содержание экспериментальных животных в питомниках НИИ» (ветеринарное удостоверение 238 № 000360 от 30.04.2013, служба ветеринарии Иркутской области) [3]. Опыты на животных выполнялись в соответствии с правилами лабораторной практики (GLP), приказом № 708н Минздравсоцразвития России от 23.08.2010 «Об утверждении правил лабораторной практики»; правилами гуманного обращения с животными, которые регламентированы «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными Приказами МЗ СССР № 742 от 13.11.84 г. и № 48 от 23.01.85 г. «О контроле за проведением работ с использованием экспериментальных животных», а также основывались на положениях Хельсинской декларации

Всемирной медицинской ассоциации от 1964 г., дополненной в 1975, 1983 и 1989 гг. Все оперативные вмешательства проводились в стерильных условиях под общей анестезией.

Под наркозом выполняли косынообразный разрез кожи, мобилизовывали слюнные железы. Тупым путем разделяли мышцы передней поверхности шеи (грудино-подъязычные, грудино-щитовидные), брали на держалки, визуализировали щитовидную железу. Для визуализации околощитовидных желез мобилизовывали боковые поверхности долей щитовидной железы. Для контрастирования сосудов производили наливку сосудов путем трансторакальной инъекции раствора метиленового синего в левый желудочек сердца. Мобилизация проводилась с использованием операционного микроскопа «Olympus» с увеличением $\times 12,5$.

Анатомические названия указаны в соответствии с Ветеринарной анатомической номенклатурой (Nomina Anatomica Veterinaria N.A.V.) 5-го издания от 2012 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Щитовидная железа (*gl. thyroidea*) состоит из двух боковых долей, правой и левой (*lobus dext. et sin.*), и перешейка (*istmus glandularis*). В каждой доле железы различают краниальный и каудальный полюсы. Краниальные полюсы боковых долей щитовидной железы доходят до высоты перстневидного хряща (*cart. cricoidea*) либо до каудального края пластинок щитовидного хряща (*cart. thyroidea*). Каудальные полюсы боковых долей щитовидной железы спускаются ниже перешейка и достигают уровня 4–5-го кольца трахеи (*trachea*). Перешеек щитовидной железы соединяет обе доли и лежит спереди от трахеи (на уровне от 1-го до 3-го или от 2-го до 4-го хряща трахеи). Щитовидная железа имеет паренхиму (*parenchyma*) и фиброзную капсулу (*caps. fibrosa*).

Синтопия

Перешеек щитовидной железы лежит спереди от трахеи на уровне от 1-го до 3-го или от 2-го до 4-го хрящей. Боковые доли заднелатеральными поверхностями соприкасаются с фасциальными влагалищами общих сонных артерий (*aa. carotis communis*). Заднемедиальные поверхности боковых долей прилежат к гортани (*larynx*), трахее (*trachea*), трахеопищеводной борозде (*sul. tracheaesophagealis*), а также к пищеводу (*esophagus*). В трахеопищеводной борозде справа и слева поднимаются возвратные гортанные нервы (*nn. laryngeus recurrens dext. et sin.*), которые лежат вне фиброзной капсулы щитовидной железы. Вентрально щитовидную железу прикрывают грудино-подъязычные, грудино-щитовидные мышцы (*mm. sternohyoidei, sternothyroidei*).

Кровоснабжение щитовидной железы осуществляется ветвями четырех артерий: щитовидные артерии каудальные и краниальные (*aa. thyroideae cranialis dextra et sinistra* и *aa. thyroideae caudalis dextra et sinistra*).

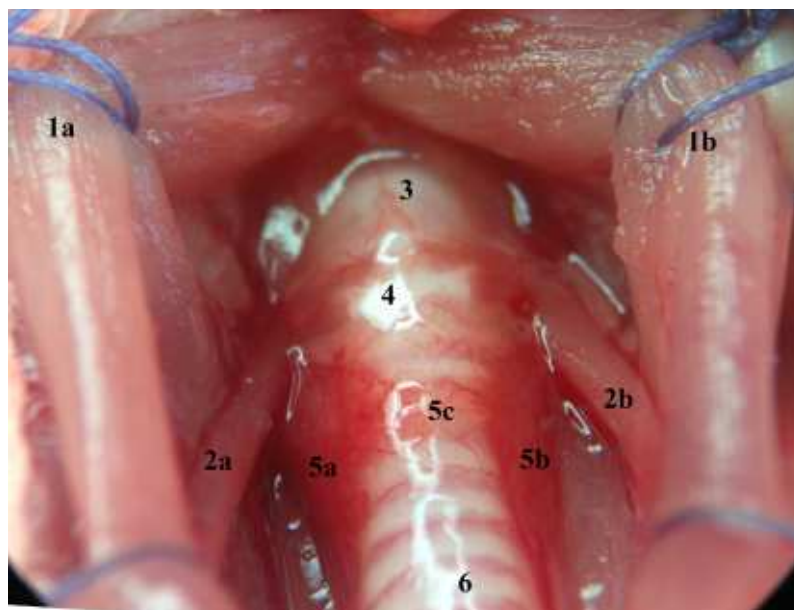


Рис. 1. Крыса-самка линии Wistar. Общий вид операционного поля при доступе к щитовидной железе, ув. $\times 12,5$: **1a** – правая грудино-подъязычная мышца (*m. sternohyoideus dext*); **1b** – левая грудино-подъязычная мышца (*m. sternohyoideus sin*); **2a** – правая грудино-щитовидная мышца (*m. sternothyroideus dext*); **2b** – левая грудино-щитовидная мышца (*m. sternothyroideus sin*); **3** – щитовидный хрящ (*cart. thyroidea*); **4** – перстневидный хрящ (*cart. cricoidea*); **5** – щитовидная железа (*gl. thyroidea*); **5a** – правая доля щитовидной железы (*lobus dext.*); **5b** – левая доля щитовидной железы (*lobus sin*); **5c** – перешеек (*isthmus*); **6** – трахея (*trachea*).



Рис. 2. Крыса-самка линии «Wistar». Горлань отведена кпереди и влево, наливка сосудов метиленовой синью: **1** – правая доля щитовидной железы (*lobus dext. gl. thyroidea*); **2** – правая околощитовидная железа (*gl. parathyroidea dext.*); **3** – пищевод (*esophagus*); **4** – трахея (*trachea*); **5** – Кaudальная щитовидная артерия (*a. thyroidea caud. dext.*); **6** – возвратный гортанный нерв (*n. laryngeus recurrens dext.*); **7** – краниальная щитовидная артерия (*a. thyroidea cran.*); **8** – общая сонная артерия (*a. carotis communis*).

A. thyroidea cranialis кровоснабжает краниальные полюсы боковых долей и краниальный край перешейка щитовидной железы, к каудальному краю перешейка подходят висцеральные ветви *a. thyroidea caudalis*. Артерии щитовидной железы образуют анастомозы с сосудами гортани, трахеи, пищевода и окружающих мышц.

Венозный отток осуществляется по венам, идущим параллельно артериям (*vv. thyroideae cran. et caud.*).

Иннервация железы осуществляется ветвями краниального гортанного нерва (*n. laryngeus cran.*).

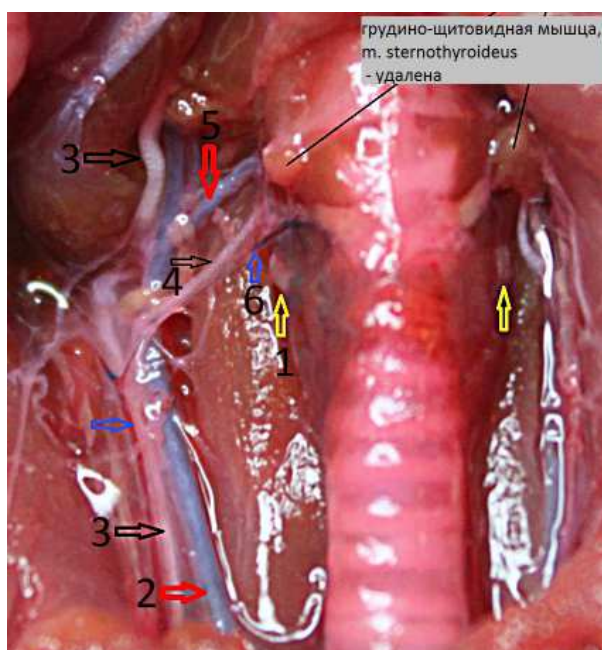


Рис. 3. Крыса-самка линии Wistar. Удалены грудино-щитовидные мышцы с обеих сторон: **1** – правая околощитовидная железа (*gl. parathyroidea dext.*); **2** – общая сонная артерия (*a. carotis communis*); **3** – блуждающий нерв (*n. vagus*); **4** – краниальный гортанный нерв (*n. laryngeus cran.*); **5** – краниальная щитовидная артерия (*a. thyroidea cran. dext.*); **6** – краниальная щитовидная вена (*v. thyroidea cran. dext.*).

Макроскопически выявлены лимфатические узлы (*nodi lymphatici*), расположенные паратрахеально под каудальными полюсами обеих долей щитовидной железы, в которые происходит лимфоотток.

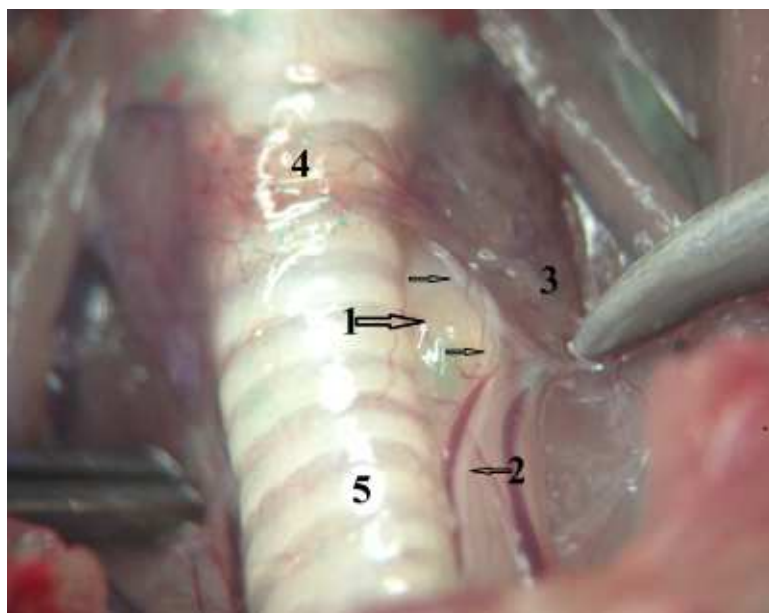


Рис. 4. Крыса-самка линии Wistar. Нижний полюс левой доли щитовидной железы мобилизован от трахеи, отведен влево: **1** – лимфатический узел (*nodus lymphaticus*); **2** – левый возвратный гортанный нерв (*n. laryngeus recurrens sin.*); **3** – щитовидная железа (*gl. thyroidea*); **4** – перешеек щитовидной железы (*istmus glandularis*); **5** – трахея (*trachea*).

Околощитовидные железы (*gl. parathyroideae*) – парные округлые образования до 1–1,2 мм в диаметре, желто-кремового цвета, располагаются в верхней трети обеих долей щитовидной железы по латерокраниальным поверхностям. Кровоснабжение происходит из *a. thyroidea cran.*, при локализации желез в средней трети доли щитовидной железы – частично из *a. thyroidea caud.* Венозный отток осуществляется в соответствующие артериям вены.

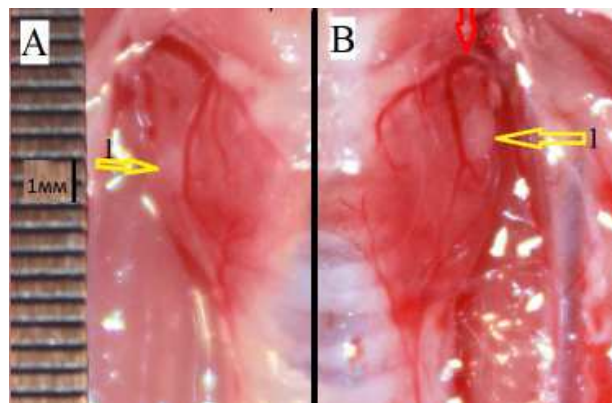


Рис. 5. Крыса-самка линии Wistar в возрасте 6 мес. (А): околощитовидная железа (**1**) погружена в ткань щитовидной железы; в возрасте 10 мес. (В): околощитовидная железа (**1**) выражена; **2** – краниальная щитовидная артерия (*a. thyroidea cran.*).

При исследовании анатомии околощитовидных желез крыс-самок разного возраста нами выявлены варианты особенности их строения, приведенные в таблице 1.

В молодом возрасте (6 месяцев) околощитовидные железы определяются под фиброзной капсулой щитовидной железы и полностью погружены в её паренхиму, не дифференцируются. С увеличением возраста (8 месяцев) соединительнотканная капсула

становится выраженной, околощитовидная железа появляется на латерокраниальной поверхности ткани щитовидной железы. У крыс-самок десятилетнего возраста околощитовидные железы ограничены выраженной соединительно-тканной капсулой, лежат на собственной капсуле щитовидной железы, приподнимаясь над ее поверхностью. Данная особенность представляется нам важной с точки зрения оперативного вмешательства.

При полном погружении околощитовидных желез в ткань щитовидной железы тотальная паратиреоидэктомия возможна только с обязательной резекцией щитовидной железы. Удаляемый объем щитовидной железы может составлять до 50–60 %. При этом представляется невозможным сохранить ветви *a. thyroidea cranialis*, идущие в толще паренхимы щитовидной железы над околощитовидными железами, что приведет к необходимости дополнительного гемостаза.

B. Halloran et al. (2002) в своем исследовании измерили объем околощитовидных желез у крыс-самцов F344 в различные возрастные периоды и выявили, что с возрастом (после периода полового созревания) происходит увеличение объема желез за счет увеличения количества клеток. Однако ими не были описаны различия в топографо-анатомическом отношении околощитовидных желез крыс разных возрастов по отношению к щитовидной железе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное топографо-анатомическое исследование щитовидной и околощитовидной желез крыс-самок линии Wistar выявило особенности строения околощитовидных желез в зависимости от возраста животных. На этом основании для выполнения паратиреоидэктомии, с точки

Таблица 1

Результаты исследования анатомии щитовидной и околощитовидной желез крыс-самок линии Wistar

Литературный источник / характеристика животного	Локализация: поверхность доли ЩЖ	Локализация: треть	Размеры ОЩЖ (правая / левая)	Выраженность капсулы околощитовидной железы (ОЩЖ), отношение к щитовидной железе (ЩЖ), (правая / левая)	Кровоснабжение ОЩЖ	Венозный отток от ОЩЖ	Добавочная ОЩЖ
Ноздрачев А.Д., 2001. <i>Rattus norvegicus forma domestica</i> , самцы, самки	Латеральная поверхность краниального полюса	кр./3	Очень маленькие	Не описано	Не описано	Не описано	Редко, % не указан
Halloran B. et al., 2002. Fischer 344, самцы	Не описано		Увеличился объем желез с возрастом после периода полового созревания	Увеличение объема за счет увеличения числа клеток, отношение ОЩЖ к ЩЖ не описано	Не описано		Нет
Murakami T., 1987. Линия Wistar, самцы	Латеро-краниальная поверхность	кр./3; 1 – ср./3; 1 – кауд./3			Из краниальной щитовидной артерии, редко – из кауд. щит. артерии и смеш	В соответствующую артерию вены (чаще – кран. щит. вена)	Нет
Результаты данного исследования Линия Wistar, самки	6 мес.	кр./3	0,9	0,9	Слабо выражена в толще ЩЖ	Слабо выражена в толще ЩЖ	Нет
	6 мес.	кр./3	1,0	1,0	Слабо выражена в толще ЩЖ	Слабо выражена в толще ЩЖ	Нет
	6 мес.	кр./3	0,9	0,9	Ветви а. thyg. cr. над ОЩЖ	Ветви а. thyg. cr. над ОЩЖ	Нет
	8 мес.	кр./3	1,0	1,0	Определяется пальпаторно	Слабо выражена	Нет
	8 мес.	кр./3	1,0	1,0	Незначительно выступает на ЩЖ, сосуды сбоку	Слабо выражена	Нет
	8 мес.	кр./3	1,0	1,0	Не выступает, хорошо визуализируется	Не выступает, хорошо визуализируется	Нет
	8 мес.	кр./3	1,0	1,0	Не выступает, хорошо визуализируется	Не выступает, хорошо визуализируется	Нет
	10 мес.	кр./3	1,1	1,1	Выражена, несколько выступает над ЩЖ, сосуды сбоку	Не выступает, хорошо визуализируется	Нет
	10 мес.	кр./3	1,0	1,0	Выражена, лехит на капсуле ЩЖ	Выражена, лехит на капсуле ЩЖ	Нет
	10 мес.	кр./3	1,0	1,0	Выражена, лехит на капсуле ЩЖ	Выражена, лехит на капсуле ЩЖ	Нет
	10 мес.	кр./3	1,1	1,2	Выражена, лехит на капсуле ЩЖ	Выражена, лехит на капсуле ЩЖ	Нет

Примечание: кр./3 – краниальная треть; ср./3 – средняя треть; кауд./3 – каудальная треть.

зрения техничности исполнения, следует выбирать крыс в возрасте не менее 10 месяцев – за счет более выраженного отграничения от ткани щитовидной железы, лучшей визуализации может быть обеспечено удаление максимального объема ткани околощитовидной железы с минимальным повреждением щитовидной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ильичева Е.А., Махутов В.Н., Рой Т.М. Анализ 32 случаев хирургического лечения рецидивного диффузного токсического и многоузлового зоба: еще один аргумент в пользу первичной тиреоидэктомии // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 4 (80), Ч. 2. – С. 74–79.

2. Лепехова С.А. Программа стандартных операционных процедур: лабораторные животные (прием, содержание, уход и контроль здоровья животных в вивариях медицинского учреждения): учеб. пособие. – Иркутск: НЦРВХ СО РАМН; ИГМУ, 2012. – 96 с.

3. Ноздрачев А.Д., Поляков Е.Л. Анатомия крысы (лабораторные животные) / Под ред. академика А.Д. Ноздрачева. – СПб.: Издательство «Лань», 2001. – 464 с.

4. Сашков В.А., Джандарова Т.И., Сельверова Н.Б. Взаимосвязь уровня общего кальция в крови и катехоламинов в мозге в процессе формирования и закрепления памятного следа при гипопаратиреозе // Ж. высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2006. – № 4. – С. 529–536.

5. Halloran B., Udén P., Duh Q.Y., Kikuchi S. et al. Parathyroid gland volume increases with postmaturational aging in the rat // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 282 (3). – P. E557–E563.

6. Iwasaki Y., Kazama J.J., Yamato H., Shimoda H. et al. Accumulated uremic toxins attenuate bone mechanical properties in rats with chronic kidney disease // Bone. – 2013. – Aug 3. – doi: pii: S8756-3282(13)002998. 10.1016/j.bone.2013.07.037.

7. Lee K.E., Kim E., Koo do H., Choi J.Y. et al. Robotic thyroidectomy by bilateral axillo-breast approach: review of 1,026 cases and surgical completeness // Surg. Endosc. – 2013. – N 27 (8). – P. 2955–2962.

8. Maschuw K., Schlosser K., Lubbe D., Nies C. et al. Total versus near-total thyroidectomy in Graves' disease and their outcome on postoperative transient hypoparathyroidism: study protocol for a randomized controlled trial? // Trials. – 2012. – Dec 6, Vol. 13. – P. 234.

9. Russell P.S., Gittes R.F. Parathyroid transplants in rats a comparison of their survival time with that of skin grafts // J. Exp. Med. – 1959. – June 1, Vol. 109 (6). – P. 571–588.

10. Sousa Ade A., Salles J.M., Soares J.M., Moraes G.M. et al. Predictors factors for post-thyroidectomy hypocalcaemia // Rev. Col. Bras. Cir. – 2012. – Dec, Vol. 39 (6). – P. 476–482.

REFERENCES

1. Il'icheva E.A., Mahutov V.N., Roj T.M. Analysis of 32 cases of surgical treatment of recurrent diffuse toxic and multimode goiter: another one argument in favor of primary thyroidectomy // Bjul. VSNC SO RAMN. – 2011. – № 4 (80), Ch. 2. – S. 74–79.

2. Lepeshova S.A. Programme of standard operative procedures: laboratory animals (reception, keeping, care and control of animals' health in the vivarium of medical institution): tutorial. – Irkutsk: NCRVH SO RAMN; IGMU, 2012. – 96 s.

3. Nozdrachev A.D., Poljakov E.L. Anatomy of a rat (laboratory animals) / Pod red. akademika A.D. Nozdracheva. – SPb.: Izdatel'stvo «Lan'», 2001. – 464 s.

4. Sashkov V.A., Dzhandarova T.I., Sel'verova N.B. Connection between the level of total calcium in blood and catecholamines in brain during the process of formation and securing of commemorative mark at hypoparathyroidism // Zh. vysshej nervnoj dejatel'nosti im. I.P. Pavlova. – 2006. – № 4. – S. 529–536.

5. Halloran B., Udén P., Duh Q.Y., Kikuchi S. et al. Parathyroid gland volume increases with postmaturational aging in the rat // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 282 (3). – P. E557–E563.

6. Iwasaki Y., Kazama J.J., Yamato H., Shimoda H. et al. Accumulated uremic toxins attenuate bone mechanical properties in rats with chronic kidney disease // Bone. – 2013. – Aug 3. – doi: pii: S8756-3282(13)00299-8. 10.1016/j.bone.2013.07.037.

7. Lee K.E., Kim E., Koo do H., Choi J.Y. et al. Robotic thyroidectomy by bilateral axillo-breast approach: review of 1,026 cases and surgical completeness // Surg. Endosc. – 2013. – N 27 (8). – P. 2955–2962.

8. Maschuw K., Schlosser K., Lubbe D., Nies C. et al. Total versus near-total thyroidectomy in Graves' disease and their outcome on postoperative transient hypoparathyroidism: study protocol for a randomized controlled trial? // Trials. – 2012. – Dec 6, Vol. 13. – P. 234.

9. Russell P.S., Gittes R.F. Parathyroid transplants in rats a comparison of their survival time with that of skin grafts // J. Exp. Med. – 1959. – June 1, Vol. 109 (6). – P. 571–588.

10. Sousa Ade A., Salles J.M., Soares J.M., Moraes G.M. et al. Predictors factors for post-thyroidectomy hypocalcaemia // Rev. Col. Bras. Cir. – 2012. – Dec, Vol. 39 (6). – P. 476–482.

Сведения об авторах

Аюшеева Анастасия Валерьевна – аспирант ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, а/я 15; e-mail: ava_irk@inbox.ru)

Гольдберг Олег Аронович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патоморфологии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Ильичева Елена Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом клинической хирургии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Лепехова Светлана Александровна – доктор биологических наук, заведующая научным отделом экспериментальной хирургии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН, главный научный сотрудник отдела медико-биологических исследований и технологий ФГБУН Иркутский научный центр СО РАН

Курганский Илья Сергеевич – клинический ординатор кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России

Ахмедов Артур Евгеньевич – младший научный сотрудник научного отдела экспериментальной хирургии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Information about the authors

Ayusheeva Anastasia Valerievna – postgraduate student of Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS (P.O.B. 15, Yubileyniy microdistrict, 100, Irkutsk, Russia, 664049; e-mail: ava_jrk@inbox.ru)

Goldberg Oleg Aronovich – candidate of medical sciences, leading research officer of the laboratory of pathomorphology of Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS

Iljicheva Elena Alekseevna – doctor of medical sciences, professor, head of the scientific department of clinical surgery of Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS

Lepekhova Svetlana Aleksandrovna – doctor of biological sciences, head of the scientific department of experimental surgery of Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, chief scientific officer of the department of medical and biological researches and technologies of Irkutsk Scientific Center SB RAS

Kurganskiy Ilya Sergeevich – resident physician of the department of hospital surgery of Irkutsk State Medical University

Akhmedov Artur Evgenjevich – junior scientific officer of the scientific department of experimental surgery of Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS

Л.И. Корытов, М.И. Сусликова

КОРРЕКЦИЯ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МОТОРНОЙ ФУНКЦИИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ И ТОЩЕЙ КИШКИ ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ АНТИОКСИДАНТНЫМ ПРЕПАРАТОМ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск)

В хроническом эксперименте на собаках изучена динамика сократительной активности двенадцатиперстной и тощей кишки на фоне курсового применения антиоксидантного препарата 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат при ежедневном одночасовом иммобилизационном стрессе. Установлено, что курсовое введение антиоксиданта при хроническом стрессе приводит к приближению повышенного индекса сократительной активности двенадцатиперстной и тощей кишки к уровню контрольных данных в более ранние сроки, чем при стрессе без применения препарата (на 7-й день иммобилизации).

Ключевые слова: стресс, моторная функция кишечника, двенадцатиперстная кишка, тощая кишка

CORRECTION OF STRESS-INDUCED CHANGES OF MOTOR FUNCTION OF DUODENUM AND JEJUNUM DURING IMMOBILIZATION STRESS BY ANTIOXIDANT DRUGS (EXPERIMENTAL STUDY)

L.I. Korytov, M.I. Suslikova

Irkutsk State Medical University, Irkutsk

In chronic experiments on dogs the authors studied the dynamics of the contractile activity of duodenum and jejunum on the background of a course of antioxidant drug 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate in the daily one-hour immobilization stress. It has been found that antioxidant course administration chronic stress leads to the approximation increased contractile activity index duodenum and jejunum to the level of control data at an earlier date than under stress without the use of medication (on the 7th day of immobilization).

Key words: stress, motor function of the intestine, duodenum, jejunum

В работах В.И. Овсянникова и других авторов [7, 8, 9, 14], а также в наших исследованиях [11] доказано, что как при остром, так и при хроническом стрессе сократительная активность гладких мышц двенадцатиперстной (ДПК) и тощей (ТК) кишки активируется. Нами при синхронной регистрации гастроэнтерограмм была выявлена закономерность, что при хроническом стрессе повышенная сократительная активность проксимальной части кишечника отмечается на фоне снижения сократительной активности желудка, т.е. отмечается дискоординация моторной функции гастродуоденальноинтестинальной зоны [11, 12]. В эксперименте нами выявлено, что активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) при иммобилизационном стрессе может быть одним из механизмов изменений функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [4]. Поэтому для уменьшения явления рассогласования стресс-индуцированных изменений моторной функции этих отделов желудочно-кишечного тракта мы использовали 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат (Мексидол) – антиоксидант, мембраностабилизатор, стресс-протектор, обладающий ноо- и вегетотропным действием [1].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование моторной функции желудочно-кишечного тракта проведено в условиях *in vivo* (хронический эксперимент) на 4 беспородных собаках-самцах массой 5–6 кг. Животным за 10–14 дней

до опыта в стерильных условиях под управляемым эфирным наркозом субсерозно в область тела желудка, средней части двенадцатиперстной кишки и проксимального участка тощей кишки имплантировались биполярные серебряные неполяризующиеся электроды. Нейтральный неполяризующийся электрод подшивался к салнику. Провода подкожно выводились на спину собаки и припаивались к штыврам коллектора во фторопластовом ложе. Коллектор фиксировался к мышцам вблизи остистых отростков грудных позвонков. У всех собак осложнений в послеоперационном периоде не наблюдалось. Как до операции, так и в послеоперационном периоде проводилось приучение животных к условиям экранированной камеры.

Дизайн эксперимента, запись энтерограмм, их оценка соответствовали нашим предыдущим исследованиям [11, 12], проведенным на собаках с регистрацией энтерограмм при иммобилизационном стрессе и результаты которых используются в настоящей работе в качестве сравнительных данных. В качестве контрольной группы использованы эти же животные без иммобилизации. Препарат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат в дозе 10 мг/кг вводился в/м за 3 дня до иммобилизации и во время всех дней эксперимента за 15 минут до фиксации животного. После окончания исследования электроды были реимплантированы. Животные переданы в питомник. Эксперимент проведен в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по

защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей (Страсбург, 1986) и требованиями «Правил проведения работ с использованием лабораторных животных (приложение к Приказу МЗ СССР от 12.08.1977, № 755).

Результаты обрабатывали статистически с помощью пакета программ «Statistica 6» с использованием непараметрических методов. Сравнение в выборке проводилось с помощью дисперсионного анализа по Фридмену (p_r) для связанных групп, при $p \leq 0,05$ проводилось попарное сравнение с использованием непараметрического критерия Вилкоксона (p_w) для связанных выборок. Сравнение данных настоящего и предыдущего исследования проводилось с помощью критерия Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты коррекции моторной функции двенадцатиперстной и тощей кишки приведены в таблице 1 в виде медианы и интерквартильного интервала.

У собак в контрольных исследованиях во всех временных интервалах регистрации энтерограмм индексы сократительной активности (ИСА) двенадцатиперстной и тощей кишки достоверно не отличались от уровня ИСА контроля после введения раствора 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината.

При введении 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината впервые 30 минут опыта первого дня иммобилизации в двенадцатиперстной кишке индекс

сократительной активности был достоверно выше, чем в соответствующем временном интервале контрольных исследований. С 45-й минуты фиксации животных отмечалось снижение ИСА двенадцатиперстной кишки, а к концу часа он достоверно не отличался от уровня контроля в соответствующем временном интервале. В целом, за час, ИСА двенадцатиперстной кишки был достоверно выше ИСА контрольных опытов на 30,9 и 37,5 %.

В тощей кишке на первых минутах иммобилизации на фоне введения 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината в 1-й день стресса также наблюдался высокий индекс сократительной активности, но затем отмечалось постепенное снижение ИСА, который на 45-й и 60-й минуте стресса достигал уровня ИСА контрольных исследований в соответствующих временных промежутках регистрации энтерограмм. За час опыта индекс сократительной активности превысил уровень контролей на 9,5 и 11,5 %.

Таким образом, в двенадцатиперстной и тощей кишке к концу часа иммобилизации в первый день стресса отмечалось приближение ИСА к уровню контрольных исследований.

Таким образом, в двенадцатиперстной и тощей кишке к концу часа иммобилизации в 1-й день стресса отмечалось приближение ИСА к уровню контрольных исследований.

На 3-й день стресса на фоне применения 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината в большинстве

Таблица 1
Динамика моторной функции двенадцатиперстной и тощей кишки (проксимальный отдел)
по индексу сократительной активности (ИСА) в контроле и состоянии стресса на фоне курсового введения
2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината (M_e , Q_{25} – Q_{75})

Условия опыта		Время регистрации					ИСА за 1 час опыта
		0–5 мин.	15–20 мин.	30–35 мин.	45–50 мин.	60–65 мин.	
		$n = 16$	$n = 16$	$n = 16$	$n = 16$	$n = 16$	$n = 80$
Индекс сократительной активности в условных единицах							
Контроль 1	ДПК	40,04 (37,95–42,02)	39,03 (35,52–43,01)	41,04 (36,47–45,99)	40,00 (34,02–46,98)	40,54 (36,02–47,00)	40,00 (36,00–44,99)
	ТК	87,51 (82,02–97,46)	81,52 (76,02–85,51)	78,49 (72,54–87,01)	78,50 (73,48–88,50)	85,55 (76,02–88,49)	84,08 (74,52–88,50)
Контроль 2 (после введения 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината)	ДПК	44,49 (32,03–54,99)	41,52 (36,99–51,02)	42,50 (34,98–56,03)	41,01 (29,52–55,00)	42,48 (34,48–56,55)	42,01 (32,52–54,02)
	ТК	84,55 (81,02–99,00)	87,57 (77,50–91,58)	80,04 (76,99–83,05)	82,00 (79,02–85,01)	83,50 (76,53–89,49)	82,53 (78,98–89,05)
1-й день стресса (на фоне введения 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината)	ДПК	56,48 [#] (53,51–63,50)	58,98 [#] (54,50–64,02)	58,99 [#] (53,04–67,98)	50,93 [#] (47,99–58,94)	46,99 (43,51–52,97)	55,00 [#] (50,49–62,04)
	ТК	99,99 [#] (98,00–107,53)	97,02 [#] (94,05–104,06)	89,52 [#] (82,06–94,03)	86,51 (71,53–91,01)	78,99 (77,49–81,00)	92,04 [#] (80,98–98,01)
3-й день стресса (на фоне введения 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината)	ДПК	55,52 [#] (50,47–59,00)	53,53 [#] (51,48–62,49)	52,52 ^{##} (50,03–58,97)	53,00 [#] (49,00–62,99)	52,49 (43,50–61,02)	54,01 [#] (49,53–60,03)
	ТК	101,04 [#] (97,51–104,06)	95,00 [#] (89,01–102,96)	88,50 [#] (82,03–91,02)	93,55 ^{##} (90,00–101,97)	92,50 ^{##} (80,98–100,98)	94,48 ^{##} (88,00–101,06)
7-й день стресса (на фоне введения 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината)	ДПК	46,99 ^{##} (36,00–58,02)	41,02 ^{##} (35,98–53,48)	42,03 ^{##} (36,49–52,03)	40,00 ^{##} (36,98–48,46)	42,51 (38,00–50,54)	42,01 ^{##} (36,96–53,98)
	ТК	89,53 ^{##} (77,98–100,47)	90,48 ^{##} (70,51–99,00)	80,53 ^{##} (74,03–88,50)	79,49 (75,01–83,53)	73,99 (74,52–81,46)	80,50 ^{##} (75,01–90,48)

Примечание: n – количество эпох записи, ДПК – двенадцатиперстная кишка, ТК – тощая кишка, здесь и далее: [#] – различия значимы ($p < 0,05$) при сравнении ИСА ДПК и ТК с ИСА контрольного исследования соответствующего участка кишки на фоне введения 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината в соответствующем временном интервале; ^{##} – различия значимы ($p < 0,05$) при сравнении с ИСА первого дня стресса соответствующего участка кишки на фоне введения 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината в соответствующем временном интервале.

временных интервалов опыта ИСА двенадцатиперстной кишки достоверно не отличался от уровня ИСА 1-го дня иммобилизации при курсовом введении препарата.

В тощей кишке на 3-й день стресса при курсовом введении 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината во всех временных промежутках регистрации энтерограмм отмечалось достоверное увеличение индекса сократительной активности, с максимумом на первых минутах иммобилизации, в сравнении с уровнем этого показателя в контрольных исследованиях. За час на 3-й день иммобилизации ИСА в тощей кишке превысил ИСА контрольных исследований на 12,4 и 14,6 %.

На 7-й день стресса на фоне введения 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината наблюдалось приближение индекса сократительной активности обоих исследуемых отделов кишечника к уровню ИСА контрольных данных во всех временных промежутках регистрации энтерограмм. В целом, за час уровень ИСА в двенадцатиперстной и тощей кишке на 7-й день стресса при введении антиоксидантного препарата достоверно не отличался от уровня ИСА контрольных исследований (рис. 1).

В нашем предыдущем исследовании при изучении моторной функции двенадцатиперстной и тощей кишки при хроническом стрессе без применения препарата 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат [11] было установлено, что активация сократительной активности гладкой мускулатуры этих отделов отмечается на протяжении всех 7 дней иммобилизации. При стрессе на фоне применения препарата наблюдалось снижение повышенной сократительной активности двенадцатиперстной и тощей кишки уже с 1-го дня иммобилизации в сравнении с показателями сократительной активности без применения препарата. К 7-му дню иммобилизации при использовании антиоксидантного препарата ИСА двенадцатиперстной и тощей кишки достоверно не отличался от уровня контрольных данных.

Реверсия высокого уровня индекса сократительной активности двенадцатиперстной кишки

при стрессе на фоне введения 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината связана центральным действием препарата, с его анксиолитическими эффектами, способностью нивелировать чувство напряжения и страха [1].

Уменьшение активации сократительной активности двенадцатиперстной и тощей кишки, возможно, связано антиоксидантным эффектом 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината. Перекисное окисление липидов и увеличение активных форм кислорода при стрессе является альтерирующими факторами, приводящими к повреждению тканей [1, 3, 10, 13]. Известно, что супероксидный радикал O_2 вызывает инактивацию оксида азота (NO) [2], являющегося тормозным медиатором энтеральной нервной системы [6]. Увеличение активных форм кислорода и активации процессов перекисного окисления липидов при стрессе может модулировать действие оксида азота. Уменьшение продуктов ПОЛ, за счет эффектов 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината возможно приводит к снижению усиленной моторики кишки за счет действия оксида азота. Снижение продуктов ПОЛ антиоксидантным препаратом приводит к уменьшению уровня внутриклеточного кальция, что в свою очередь может снижать чувствительность гладкомышечных клеток к веществам с контрактильными свойствами [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, курсовое введение 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината на фоне хронического стресса приводило к приближению индекса сократительной активности двенадцатиперстной и тощей кишки к уровню контрольных данных в более ранние сроки. Данные эффекты препарата могут быть связаны как с его мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием, так и с нейропротекторными, анксиолитическими эффектами. Возможно, при стрессе на фоне введения 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината, за счет центрально-периферического действия препарата и происходит модуляция сократительной активности двенадцатиперстной и тощей кишки.

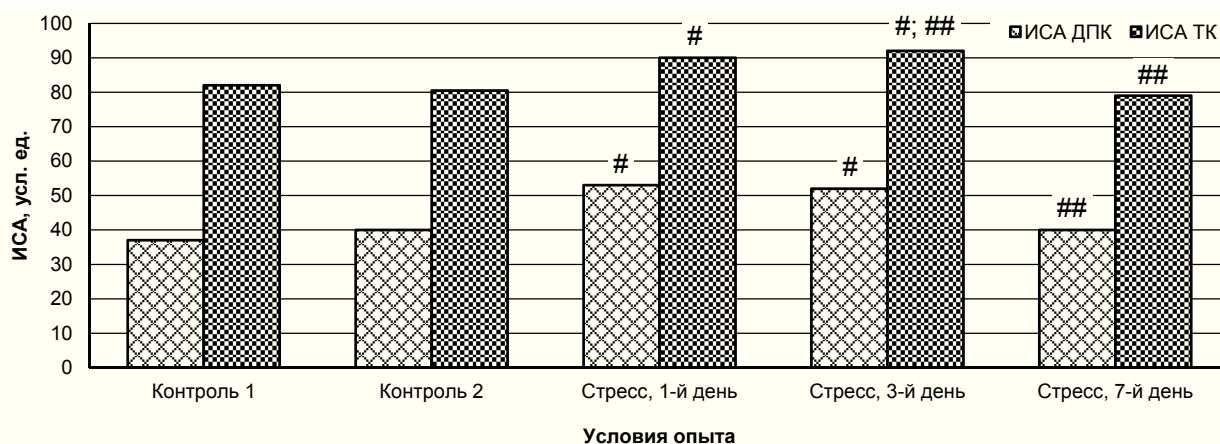


Рис. 1. Индекс сократительной активности двенадцатиперстной и тощей кишки за один час опыта в контроле и при стрессе при введении 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные психотропные эффекты и механизм действия // Психофармакология и биологическая наркология. – 2001. – Т. 1, № 1. – С. 2–12.
2. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – № 4. – С. 16–21.
3. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Прохорова Ж.В., Гребенкина Л.А. и др. Особенности состояния системы «перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты» и обмена кальция у детей подросткового возраста при эссенциальной гипертензии // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 3. – С. 10–14.
4. Корытов Л.И., Сусликова М.И. Активация перекисного окисления липидов – один из возможных механизмов торможения всасывания глюкозы при стрессе // Нейрогуморальные механизмы регуляции висцеральных функций в норме и при патологии: материалы научно-практической конф., посвященной памяти проф. Е.Ф. Ларина, 19–20 ноября 2013 г. – Томск, 2013. – С. 54–57.
5. Маслова М.Н. Молекулярные механизмы стресса // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2005. – Т. 91, № 11. – С. 1320–1328.
6. Овсянников В.И. Нейромедиаторы и гормоны в желудочно-кишечном тракте (интегративные аспекты). – СПб.: ЗАО «Полиграфическое предприятие № 3», 2003. – 136 с.
7. Овсянников В.И., Березина Т.П. Влияние психогенного стресса на сократительную активность тонкой кишки у кроликов до и после блокады М- или Н-холинорецепторов // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2007. – Т. 93, № 11. – С. 1263–1274.
8. Овсянников В.И., Березина Т.П. О механизме усиления сократительной активности двенадцатиперстной кишки при эмоциональном стрессе у кроликов // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2006. – Т. 92, № 7. – С. 852–862.
9. Овсянников В.И., Березина Т.П. О механизме усиления сократительной активности двенадцатиперстной и тощей кишки при психогенном стрессе у кроликов // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2008. – Т. 94, № 6. – С. 689–699.
10. Осипов А.Н., Азизова О.А., Владимиров Ю.В. Активные формы кислорода и их роль в организме // Успехи биол. химии. – 1990. – Т. 31. – С. 180–208.
11. Сусликова М.И., Корытов Л.И., Колбовская Т.М., Губина М.И. Динамика изменений индекса сократительной активности двенадцатиперстной и тощей кишки при иммобилизационном стрессе // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 1 (83). – С. 130–134.
12. Сусликова М.И., Корытов Л.И., Колбовская Т.М., Губина М.И. Динамика моторной функции тела желудка при иммобилизационном стрессе // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 6 (88). – С. 85–89.
13. Шашкова О.Н., Колесников С.И., Изатулин В.Г., Провадо А.И. и др. Стресс и отравление прижигающими ядами. – Иркутск: РИО НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН, 2009. – 256 с.
14. Enck P, Holtmann G. Stress and gastrointestinal motility in animals: a review of the literature // J. Gastrointest. Motil. – 1992. – Vol. 1. – P. 83–90.

REFERENCES

1. Voronina T.A. Antioxidant Mexidol. The basic neuropsychotropic effects and mechanism of action // Psihofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya. – 2001. – Vol. 1, N 1. – P. 2–12.
2. Ivashkin V.T., Drapkina O.M. Nitric oxide in the regulation of the functional activity of physiological systems // Rossiyskiy jurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. – 2000. – N 4. – P. 16–21.
3. Kolesnikova L.I., Dolgikh V.V., Prokhorova J.V., Grebenkina L.A. et al. Features of the system state “of lipid peroxidation – antioxidant protection” and calcium metabolism in adolescent children with essential hypertension // Pediatriya. – 2010. – Vol. 89, N 3. – P. 10–14.
4. Korytov L.I., Suslikova M.I. Activation of lipid peroxidation – a possible mechanism of inhibition of glucose absorption under stress // Neurogumoralniye mehanizmi regulatsii visceralnih funktsiy v norme i pri patologii: materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posviashchionnoy pamiati proffessora E.F. Larina, 19–20 November 2013. – Tomsk, 2013. – P. 54–57.
5. Maslova M.N. Molecular mechanisms of stress // Rus. Physiol. Journal. – 2005. – Vol. 91, N. 11. – P. 1320–1328.
6. Ovsiannikov V.I. Neurotransmitters and hormones in the gastrointestinal tract (integrative aspects) – St. Petersburg: ЗАО “Printing company N 3”, 2003. – 136 p.
7. Ovsiannikov V.I., Berezina T.P. Contractile activity of duodenum, jejunum and ileum at psychogenic stress in rabbits before and after of muscarinic or nicotinic cholinoreceptor blockade // Rus. Physiol. journal – 2007. – Vol. 93, N 11. – P. 1263–1274.
8. Ovsiannikov V.I., Berezina T.P. The mechanism of the duodenal motility strengthening under psychogenic stress in rabbits // Rus. Physiol. Journal. – 2006. – Vol. 92, N 7. – P. 852–862.
9. Ovsiannikov V.I., Berezina T.P. On the mechanism of contractile activity strengthening in the duodenum in psychogenic stress in rabbits // Rus. Physiol. Journal. – 2008. – Vol. 94, N 6. – P. 689–699.
10. Osipov A.N., Azizova O.A., Vladimirov Y.V. Reactive oxygen species and their role in the body // Uspehi biologicheskoy himii. – 1990. – Vol. 31. – P. 180–208.
11. Suslikova M.I., Korytov L.I., Kolbovskaya T.M., Gubina M.I. The dynamics index changes of the contractile activity duodenal and jejuna during immobilized stress // Bulletin VSNC SO RAMN. – 2012. – N 1 (83). – P. 130–134.
12. Suslikova M.I., Korytov L.I., Kolbovskaya T.M., Gubina M.I. Dynamics of motor function in the stomach during immobilized stress // Bulletin VSNC SO RAMN. – 2012. – N 6 (88). – P. 85–89.
13. Shashkova O.N., Kolesnikov S.I., Izatulin V.G., Provado A.I. et. al. Stress and cauterizing poisoning poisons. – Irkutsk: SCRRS SB RAMS, 2009. – 256 p.
14. Enck P, Holtmann G. Stress and gastrointestinal motility in animals: a review of the literature // J. Gastrointest. Motil. – 1992. – Vol. 1. – P. 83–90.

Сведения об авторах

Корытов Леонид Иннокентьевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии ФГБУ «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; e-mail: korytovLI@yandex.ru)

Сусликова Мария Игоревна – ассистент кафедры нормальной физиологии ФГБУ «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (e-mail: smibalis2@rambler.ru)

Information about the authors

Korytov Leonid Innokentevich – M.D., professor, professor of the department of normal physiology of Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstanya str., 1, Irkutsk, 664003; e-mail: KorytovLI@yandex.ru)

Suslikova Maria Igorevna – assistant lecturer of the department of normal physiology of Irkutsk State Medical Universit

В.М. Минович, А.Л. Самбаров, И.А. Мурашкина, Ю.Г. Шапкин

**ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ СБОРА «ЭУФРАЗИН»
МЕТОДОМ ВЭЖХ**

ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Иркутск)

Исследование посвящено изучению состава фенольных соединений растительного сбора «Эуфразин». Для этого был использован метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), исследование проводили на приборе «GILSTON». В спиртовых извлечениях сбора «Эуфразин» зарегистрировано 17 пиков веществ. В сравнении с достоверными образцами идентифицировано 15 соединений, относящихся к группе флавоноидов, фенолкарбоновых кислот и дубильных веществ. Преобладающими компонентами являются: гиперозид (6,91 %), галловая кислота (25,88 %), таннин (17,07 %).

Ключевые слова: растительный сбор, ВЭЖХ, флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты

**STUDY OF COMPOSITION OF PHENOLIC COMPOUNDS
OF HERBAL REPERTORY "EUPHRASIN" BY HPLC METHOD**

V.M. Mirovich, A.L. Sambarov, I.A. Murashkina, Y.G. Shapkin

Irkutsk State Medical University, Irkutsk

The study refers to the research of phenolic compounds of herbal repertory "Euphrasin". This research was done with the HPLC method and was studied with "GILSTON" instrument. 17 peak identities were monitored in alcohol extracts of herbal repertory "Euphrasin". Compared with reliable samples 15 compounds that belong to the group of flavonoids, phenolcarboxylic acids and tannins were identified. Hyperoside (6,91 %), gallic acid (25,88 %) and tannin (17,07 %) are dominant components.

Key words: herbal repertory, HPLC method, flavonoids, phenolcarboxylic acids

Ухудшение экологической обстановки, нарушение питания, малоподвижный образ жизни, увеличение информационной нагрузки неблагоприятно сказываются на здоровье современного человека. Для профилактики и лечения заболеваний успешно используются лекарственные растения и растительные средства на их основе.

Разнообразие химического состава фитосредств, обуславливает мягкое и гармоничное терапевтическое действие на многие системы организма, низкая токсичность фитосредств позволяет назначать их длительными курсами, что определяет актуальность разработки новых препаратов на основе растительного сырья [1].

Каждое лекарственное растение имеет широкий спектр терапевтических эффектов, и все же наиболее эффективным является их комбинированное применение. Это обусловлено тем, что в сбор можно включать растения с разными фармакологическими свойствами и достигать более широкого комплексного воздействия на системы организма и звенья патологического процесса [2].

Нами разработан растительный сбор «Эуфразин», для которого экспериментально установлено противовоспалительное и антиоксидантное действие.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

В задачу данного исследования входило изучение состава фенольных соединений растительного сбора «Эуфразин».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служил растительный сбор «Эуфразин» следующего состава: трава очан-

ки гребенчатой, плоды черники, цветки лабазника вязолистного, трава мелиссы лекарственной, плоды шиповника. Трава очанки гребенчатой была заготовлена в южных районах Иркутской области в 2012 г. Сырье сушили в тени под навесом. Остальные компоненты сбора приобретены через аптечную сеть.

Все компоненты сбора «Эуфразин» измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм по (ГОСТ 214-83). Для проведения анализа из растительного сбора было приготовлено извлечение по следующей методике: 0,5 г сырья помещали в колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 20 мл 70% спирта этилового, колбу подключали к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение 1 часа с момента закипания спиртоводной смеси. После охлаждения извлечение фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу объемом 25 мл и доводили 70% спиртом этиловым до метки.

Для исследования использовали извлечение в разведении 1:5. Для этого 5 мл фильтрата помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 15 мл 70% спирта этилового, перемешивали и доводили 70% спиртом этиловым до метки.

Параллельно готовили серию 0,05% растворов сравнения в 70% спирте этиловом: рутина, кверцетина, лютеолина, лютеолин-7-глюкозида, кемпферола, кумарина, гиперозида, геспередина, апигенина, галловой кислоты, кофейной кислоты, хлорогеновой кислоты, неохлорогеновой кислоты, коричной кислоты, цикориевой кислоты, изоферуловой кислоты, феруловой кислоты, танина, эпикатехина, эпигалло-

катехингаллата, катехина, нарингина, дикумарина, дигидрокверцетина.

Анализ проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы «GILSTON», модель 305, ФРАНЦИЯ; инжектор ручной, модель RHEODYNE 7125 USA с последующей компьютерной обработкой результатов исследования с помощью программы Мультихром для «Windows».

Для разделения веществ была использована металлическая колонка размером 4,6×250 мм Kromasil C 18, размер частиц 5 микрон.

В качестве подвижной фазы применяли раствор метанол-вода-фосфорная кислота концентрированная-тетрагидрофуран, в соотношении 370:570:5:60. Анализ проводили при комнатной температуре. Скорость подачи элюента 0,8 мл/мин. Продолжительность анализа 60 мин. Детектирование проводилось с помощью УФ-детектора «GILSTON» UV/VIS модель 151, при длине волны 254 нм.

В хроматограф вводили по 50 мкл исследуемых растворов и растворов сравнения, хроматографировали по выше приведенной методике.

Идентификацию разделенных веществ проводили путем сопоставления времен удерживания пиков анализируемой пробы со временами удерживания стандартов. Оценку количественного соотношения в исследуемых образцах проводили по площади пиков методом внутренней нормализации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам анализа в извлечениях из сбора «Эуфразин» зафиксировано 17 пиков веществ,

из них идентифицировано 15 соединений. Все идентифицированные вещества относятся к фенольным соединениям. В химическом составе сбора присутствуют следующие группы соединений: фенолкарбоновые кислоты, флавоноиды, дубильные вещества, кумарины (табл. 1).

На долю флавоноидов в сумме фенольных соединений приходится 20,84 %. Среди них идентифицированы: свободные агликоны – дигидрокверцетин, лютеолин; гликозиды – гиперозид, рутин, лютеолин-7-глюкозид. В сумме флавоноидов преобладают гиперозид (6,91 %), рутин (6,89 %) и лютеолин (4,56 %). Из фенолкарбоновых кислот идентифицировано 6 соединений, на долю которых приходится 51,29 % всей суммы соединений. Отмечается высокое содержание в сборе галловой кислоты (25,88 %) и изоферуловой кислоты (8,58 %).

Из кумаринов идентифицировано только одно соединение – кумарин (1,00 %). Из группы дубильных веществ в сборе содержится танин, ЭГКГаллат и эпикатехин на долю которых приходится 17,07, 2,54 и 3,93 % соответственно.

Таким образом, в результате проведенных исследований было установлено, что растительный сбор «Эуфразин» содержит комплекс фенольных соединений, в состав которого входят флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, дубильные вещества и кумарин.

В сборе «Эуфразин» методом ВЭЖХ идентифицировано 15 соединений. Флавоноиды – дигидрокверцетин, лютеолин, лютеолин-7-глюкозид, рутин, гиперозид; фенолкарбоновые кислоты – галловая

Таблица 1

Характеристика фенольных соединений сбора «Эуфразин»

№ п/п	Вещество	Сбор «Эуфразин»	
		Время удерживания, мин.	Содержание в смеси, %
1	танин	2,98	17,07
2	галловая кислота	3,28	25,88
3	изоферуловая кислота	4,09	8,58
4	ЭГКГаллат	4,72	2,54
5	хлорогеновая кислота	5,14	4,25
6	эпикатехин	5,67	3,93
7	цикориевая кислота	6,25	2,74
8	кофейная кислота	7,38	7,79
9	неидентифицировано	9,00	1,69
10	дигидрокверцетин	10,41	1,89
11	неидентифицировано	12,11	1,64
12	феруловая кислота	13,32	2,05
13	лютеолин	15,06	4,56
14	кумарин	16,67	1,00
15	лютеолин-7-глюкозид	17,67	0,59
16	гиперозид	19,32	6,91
17	рутин	20,66	6,89

Примечание: ЭГКГаллат – эпигаллокатехингаллат.

кислота, изоферуловая кислота, хлорогеновая кислота, цикориевая кислота, кофейная кислота, феруловая кислота; дубильные вещества – танин, ЭКГГаллат, эпикатехин; кумарин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галиахметова Э. Х. Разработка и стандартизация сбора для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения: дис. ... канд. фарм. наук – Уфа, 2007. – 219 с.

2. Корсун Ф.В., Корсун Е.В. Фитотерапия. Традиции российского травничества. – М.: Эксмо, 2010. – 880 с.

REFERENCES

1. Galiakhmetova E.H. Developing and standardization of herbal medicine: thesis of candidate of pharmaceutical sciences. – Ufa, 2007. – 219 p.

2. Korsun F.V., Korsun E.V. Phytotherapy. Traditions of Russian herbal medicine. – Moscow: EKSMO, 2010. – 880 p.

Информация об авторах

Мирович Вера Михайловна – доктор фармацевтических наук, заведующая кафедрой фармакогнозии и ботаники ИГМУ (664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 10; тел.: 8 (3952) 24-34-47; e-mail: mirko02@yandex.ru)

Самбаров Андрей Леонидович – аспирант кафедры фармакогнозии и ботаники ИГМУ (664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 10; тел.: 8 (3952) 24-34-47; e-mail: asambarov@mail.ru)

Мурашкина Ирина Анатольевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры технологии лекарственных форм ИГМУ (664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 10; тел.: 8 (3952) 24-34-47; e-mail: murashkin.leha@mail.ru)

Шапкин Юрий Григорьевич – кандидат биологических наук, ассистент кафедры фармакологии ИГМУ (664003, г. Иркутск, ул. Красного восстания, 1; тел.: 8 (3952) 24-07-65; e-mail: shlab@inbox.ru)

Information about the authors

Mirovich Vera Mikhailovna – doctor of pharmaceutical sciences, head of the department of pharmacognosy and botany of Irkutsk State Medical University (Karl Marks str., 1, Irkutsk, 664003; tel.: 8 (3952) 24-34-47; e-mail: mirko02@yandex.ru)

Sambarov Andrey Leonidovich – PhD student of the department of pharmacognosy and botany of Irkutsk State Medical University (Karl Marks str., 1, Irkutsk, 664003; tel.: 8 (3952) 24-34-47; e-mail: asambarov@mail.ru)

Murashkina Irina Anatol'evna – candidate of pharmaceutical sciences, associate professor of the department of technology of medicinal forms of ISMU (University (Karl Marx str., 1, Irkutsk, 664003; tel.: 8 (3952) 24-34-47; e-mail: murashkin.leha@mail.ru)

Shapkin Yuriy Grigorievich – candidate of biological sciences, assistant of the department of pharmacology of ISMU (Karl Marks str., 1, Irkutsk, 664003; tel.: 8 (3952) 24-07-65; e-mail: shlab@inbox.ru)

А.В. Федоров, С.М. Николаев, З.Г. Самбуева, Я.Г. Разуваева, А.А. Торопова, Е.В. Ферубко

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТА LOMATOGONIUM CARINTHIACUM ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ

ФГБУН Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН (Улан-Удэ)

ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (Улан-Удэ)

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»

Минздрава России (Иркутск)

Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва)

Проводили исследования фармакотерапевтической эффективности сухого экстракта *Lomatogonium carinthiacum* при токсическом гепатите. Экспериментальный гепатит вызывали введением тетрациклина гидрохлорида белым крысам (линия Wistar) в дозе 1,0 г/кг массы 1 раз в сутки в течение 7 дней. Экстракт *L. carinthiacum* вводили *per os* в дозе 100 мг/кг в течение 26 дней. Установлено, что экстракт *L. carinthiacum* при тетрациклиновом гепатите у белых крыс оказывает выраженное гепатопротекторное влияние, характеризующееся ингибированием нарушений желчеобразовательной, холатосинтетической функции печени: увеличение скорости секреции желчи, сохранение концентрации холатов в ней, снижение содержания холестерина, триацилглицеридов и активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови животных во все сроки исследований. Исследуемое средство уменьшает дистрофические и некротические процессы в гепатоцитах, снижает интенсивность воспалительной инфильтрации печени и стимулирует регенерацию печеночных клеток при тетрациклиновом гепатите. О выраженном антиоксидантном действии *L. carinthiacum* свидетельствуют снижение в гомогенате печени животных содержания МДА и повышение активности каталазы по отношению к показателям контрольных животных.

Ключевые слова: *Lomatogonium carinthiacum* (Wulf.) Reichenb., экстракт, гепатопротекторное действие

PHARMACOTHERAPY OF EXPERIMENTAL HEPATITIS BY LOMATOGONIUM CARINTHIACUM EXTRACT

A.V. Fedorov, S.M. Nikolaev, Z.G. Sambuyeva, Ya.G. Razuvaeva, A.A. Toropova, E.V. Ferubko

Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude

Buryat State University, Ulan-Ude

Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk

Russian Institute of Medicinal and Aromatic plants, Moscow

Pharmacotherapeutic efficiency of the dry extract from *Lomatogonium carinthiacum* in toxic hepatitis was studied. Experimental hepatitis was caused by the introduction of tetracycline hydrochloride to Wistar white rats in the dose of 1.0 g/kg of the animal weight once a day for 7 days. The extract from *L. carinthiacum* was administered *per os* in the dose of 100 mg/kg for 26 days. It has been established that the extract from *L. carinthiacum* has a marked hepatoprotective effect in the case of tetracycline hepatitis in white rats that is characterized by inhibition of the disturbances in choleretic and cholate-synthetic functions of the liver: the increase of bile secretion rate, preservation of cholate concentration in the bile, the decrease in the content of cholesterol triacylglycerides and alkaline phosphatase activity in the animal blood serum during the whole period of experiments. The tested remedy diminishes dystrophic and necrotic processes in hepatocytes, decreases the intensity of inflammatory infiltration in the liver and stimulates regeneration of liver cells in tetracycline hepatitis. The decrease of MDA content in the liver homogenate and increase in catalase activity against the same indices in control animals testify the marked antioxidant effect of *L. carinthiacum*.

Key words: *Lomatogonium carinthiacum* (Wulf.) Reichenb., extract, hepatoprotective effect

Применение лекарственных средств различных групп (антибиотики, цитостатики и др.) с лечебной целью при заболеваниях нередко сопровождается гепатотоксическим эффектом, что обусловлено особенностями кровоснабжения печени и метаболизмом указанных препаратов [10, 11]. В частности, антибиотики тетрациклинового ряда оказывают прямое повреждающее действие на печень, в патогенезе которого преобладают проявления синдрома холестаза [1, 14, 15]. Вследствие этого нарушаются многие функции печени, повреждаются клеточные и субклеточные мембраны, снижается резистентность гепатоцитов, наблюдается истощение эндогенной антиоксидантной системы организма [5].

В связи с этим актуальным представляется поиск средств, способных повышать резистентность печени

к повреждающему действию лекарственных препаратов. Особого внимания заслуживают средства природного происхождения, отличающиеся, как правило, широтой фармакотерапевтического действия, малой токсичностью и связанной с этим возможностью их длительного применения. Кроме этого, многие фитопрепараты могут использоваться в качестве средств вспомогательной терапии [9].

Нами были проведены исследования по оценке влияния экстракта сухого *Lomatogonium carinthiacum* (Wulf.) Reichenb. (ломатогониум каринтийский) на течение тетрациклинового повреждения печени у белых крыс. Экстракт *L. carinthiacum* получали спиртово-водным экстрагированием. В полученном экстракте ломатогониума каринтийского установлено значительное содержание флавоноидов, кумаринов,

тритерпеновых сапонинов, каротиноидов, ксантоновых агликонов, иридоидов, аскорбиновой кислоты, водорастворимых полисахаридов [7].

Цель работы: оценить фармакотерапевтическую эффективность экстракта *L. carinthiacum* при экспериментальном гепатите.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальный гепатит воспроизводили на белых крысах линии Wistar обоего пола с массой 170–200 г путем внутрижелудочного введения тетрациклина гидрохлорида в дозе 1,0 г/кг массы 1 раз в сутки в течение 7 дней [9]. Крысам опытной группы, наряду с введением тетрациклина, вводили *per os* экстракт *L. carinthiacum* в дозе 100 мг/кг (экспериментально-терапевтическая доза) в виде водного раствора, 1 раз в сутки, на протяжении всего опыта. Отдельной группе крыс в качестве препарата сравнения вводили карсил в дозе 50 мг/кг по аналогичной схеме. Животным контрольной группы на фоне введения им тетрациклина вводили эквивалентное количество очищенной воды в аналогичном режиме. Интервалы между введениями тетрациклина гидрохлорида и лекарственных веществ, а также воды в соответствующих группах животных составляли 4–5 часов. Исследования проводили на 14 и 26-е сутки с начала опыта. Функциональное состояние печени оценивали по скорости секреции и общему количеству выделенной желчи у наркотизированных крыс, а также по содержанию в желчи основных ее ингредиентов: билирубина [12], желчных кислот и холестерина [8]. В сыворотке крови определяли содержание холестерина, триацилглицеридов и активность щелочной фосфатазы [6]. Кроме того, в гомогенате печени определяли содержание малонового диальдегида (МДА) [13] и активность каталазы [4]. Для оценки морфофункционального состояния печени подопытных животных использовали ряд гистологических, гистохимических и гистоэнзимологических методик. Для гистологического исследования кусочки печени

крыс фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина и заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином [3]. Для выявления активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) свежемороженные срезы печени, приготовленные на криостате, окрашивали тетразолиевым синим (по Нахласу), а содержания гликогена – ШИК-реакцией и нейтральных жиров – Суданом IV [3]. Значимость различий между указанными параметрами среди экспериментальных групп оценивали с помощью непараметрического критерия U Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что введение животным тетрациклина в высоких дозах угнетает функциональное состояние печени. Сравнение показателей холерической реакции у крыс интактной и контрольной групп отражало холестатическое действие тетрациклина, что проявлялось в снижении скорости секреции желчи, а также содержания в ней желчных кислот и билирубина (табл. 1, 2), а также в повышении уровня содержания холестерина, триацилглицеридов и активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови животных (табл. 3). Наряду с этим, наблюдали активацию процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), о чем свидетельствовало повышение МДА и снижение активности фермента антиоксидантной защиты – каталазы (табл. 4).

Курсовое введение животным экстракта *L. carinthiacum* в указанной дозе характеризовалось выраженным фармакотерапевтическим влиянием на течение гепатита. У крыс, получавших указанный экстракт, на 14-е сутки наблюдения скорость секреции желчи превышала показатели крыс контрольной группы на 25,4; 27,3; 26,4 и 35,6 % соответственно на 1–4-й часы опыта. Общее количество выделенной желчи у животных указанной группы превышало контроль на 23,6 %. При биохимическом исследовании желчи установлено, что экстракт *L. carinthiacum* ограничивает нарушения холатосинтетической

Таблица 1
Влияние экстракта *L. carinthiacum* на скорость секреции желчи у белых крыс при тетрациклиновом гепатите

Группа животных	Скорость секреции желчи в течение 4 часов, мг/мин. на 100 г			
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч
14-е сутки				
Интактная (H ₂ O), n = 6	7,2 ± 0,4	6,9 ± 0,3	6,7 ± 0,5	6,0 ± 0,4
Контрольная (тетрациклин + H ₂ O), n = 6	5,5 ± 0,1	5,5 ± 0,2	5,3 ± 0,3	4,5 ± 0,3
Опытная (тетрациклин + <i>L. carinthiacum</i>), n = 6	6,9 ± 0,3*	7,0 ± 0,2*	6,7 ± 0,2*	6,1 ± 0,2*
Опытная (тетрациклин + карсил), n = 6	6,7 ± 0,2*	6,6 ± 0,3*	6,2 ± 0,1*	5,9 ± 0,1*
26-е сутки				
Интактная (H ₂ O), n = 6	6,9 ± 0,3	7,0 ± 0,5	6,8 ± 0,4	6,2 ± 0,2
Контрольная (тетрациклин + H ₂ O), n = 6	6,0 ± 0,1	6,1 ± 0,2	6,0 ± 0,2	5,7 ± 0,1
Опытная (тетрациклин + <i>L. carinthiacum</i>), n = 6	6,9 ± 0,2*	7,2 ± 0,2*	6,7 ± 0,4	6,2 ± 0,2*
Опытная (тетрациклин + карсил), n = 6	6,8 ± 0,1	6,3 ± 0,2	6,2 ± 0,3	5,8 ± 0,3

Примечание: * – здесь и далее различия значимы по сравнению с данными у животных контрольной группы при $p \leq 0,05$; n – количество животных в группе.

функции печени, о чем свидетельствовало сохранение концентрации холатов в желчи. На этом фоне содержание билирубина в желчи было выше контроля на 18,5 % и холестерина – на 37,5 %. На 26-е сутки опыта у крыс, получавших экстракт *L. carinthiacum*, сохранялась положительная динамика холеретической реакции. При этом скорость секреции желчи

возрастала на 13,4 %, а содержание холатов в желчи превышало контроль на 16,8 %, холестерина – на 13,9 %. Под влиянием указанного экстракта содержание билирубина в желчи превышало в 1,3 раза таковое у крыс контрольной группы, у которых продолжалось снижение уровня содержания билирубина в желчи (табл. 2).

Таблица 2
Влияние экстракта *L. carinthiacum* на общее количество и биохимический состав желчи у белых крыс при тетрациклиновом гепатите

Группа животных	Общее количество желчи за 1–4 ч опыта, мг / 100 г	Желчные кислоты, мг / %	Билирубин, мг / %	Холестерин, мг / %
14-е сутки				
Интактная (H ₂ O), n = 6	1614 ± 64,3	1117,2	36,0	163,1
Контрольная (тетрациклин + H ₂ O), n = 6	1296 ± 73,8	769,5	27,0	112,7
Опытная (тетрациклин + <i>L. carinthiacum</i>), n = 6	1602 ± 58,6*	1140,0	32,0	155,0
Опытная (тетрациклин + карсил), n = 6	1536 ± 22,6*	1083,0	30,0	156,0
26-е сутки				
Интактная (H ₂ O), n = 6	1614 ± 81,3	1500,8	33,0	111,7
Контрольная (тетрациклин + H ₂ O), n = 6	1428 ± 50,0	1288,2	18,0	85,5
Опытная (тетрациклин + <i>L. carinthiacum</i>), n = 6	1620 ± 61,2*	1504,8	24,0	97,4
Опытная (тетрациклин + карсил), n = 6	1506 ± 48,8	1389,0	19	111,8

Таблица 3
Влияние экстракта *L. carinthiacum* на выраженность холестатического синдрома при тетрациклиновом гепатите у белых крыс

Группа животных	Холестерин, ммоль/л	Триацилглицериды, ммоль/л	Щелочная фосфатаза, ед.
14-е сутки			
Интактная (H ₂ O), n = 6	2,16 ± 0,07	0,51 ± 0,04	214,0 ± 17,2
Контрольная (тетрациклин + H ₂ O), n = 6	3,00 ± 0,23	0,95 ± 0,04	287,1 ± 16,4
Опытная (тетрациклин + <i>L. carinthiacum</i>), n = 6	2,54 ± 0,16	0,77 ± 0,03*	156,0 ± 7,8*
Опытная (тетрациклин + карсил), n = 6	2,78 ± 0,21	0,80 ± 0,02*	168,5 ± 11,5*
26-е сутки			
Контрольная (тетрациклин + H ₂ O), n = 6	2,66 ± 0,10	0,66 ± 0,03	235,3 ± 13,2
Опытная (тетрациклин + <i>L. carinthiacum</i>), n = 6	2,10 ± 0,07*	0,54 ± 0,02*	141,2 ± 12,5*
Опытная (тетрациклин + карсил), n = 6	2,24 ± 0,05*	0,60 ± 0,02	158,8 ± 11,0*

Таблица 4
Влияние экстракта *L. carinthiacum* на содержание МДА и активность каталазы в ткани печени у белых крыс при тетрациклиновом гепатите

Группа животных	МДА, нмоль/г ткани	Каталаза, мкат/мг белка
14-е сутки		
Интактная (H ₂ O), n = 6	3,7 ± 0,2	7,2 ± 0,1
Контрольная (тетрациклин + H ₂ O), n = 6	5,9 ± 0,3	4,7 ± 0,3
Опытная (тетрациклин + <i>L. carinthiacum</i>), n = 6	4,6 ± 0,2*	6,0 ± 0,4*
Опытная (тетрациклин + карсил), n = 6	4,8 ± 0,3*	5,8 ± 0,5
26-е сутки		
Контрольная (тетрациклин + H ₂ O), n = 6	4,3 ± 0,2	5,9 ± 0,3
Опытная (тетрациклин + <i>L. carinthiacum</i>), n = 6	3,6 ± 0,1*	6,9 ± 0,2
Опытная (тетрациклин + карсил), n = 6	3,8 ± 0,3	6,5 ± 0,4

На 14-е сутки опыта у крыс, получавших экстракт *L. carinthiacum*, снижение содержания холестерина и триацилглицеридов, а также активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови составило 15,3; 18,9 и 45,6 %, а на 26-е сутки – на 19,2; 18,1 и 39,9 %соответственно по сравнению с контролем (табл. 3). Указанные изменения наблюдали на фоне торможения свободнорадикальных реакций в биологических мембранах гепатоцитов при стимуляции антиоксидантного потенциала (табл. 4). На фоне введения указанного экстракта содержание МДА в гомогенате печени на 14-е сутки наблюдения снижалось по сравнению с данным показателем у крыс контрольной группы на 22,0 %, а на 26-е сутки – на 16,3 %и активность каталазы повышалась 27,6 и 16,9 %соответственно (табл. 4).

Патоморфологическими исследованиями показано, что на 14-е сутки наблюдения в печени животных контрольной группы выявлялись выраженные нарушения микроциркуляции в виде полнокровия центральных и портальных вен, капилляров с интенсивной периваскулярной клеточной инфильтрацией. Отмечали диффузное распределение участков со слабовыраженной белковой, мелко- и среднекапельной жировой дистрофией. В зоне портальных трактов усиливалась мезенхимально-клеточная инфильтрация. В печени животных, получавших экстракт *L. carinthiacum* на фоне введения тетрациклина, на 14-е сутки наблюдения отмечались менее выраженные структурные изменения по сравнению с контролем, характеризующиеся нарушениями микроциркуляции, умеренно выраженными дистрофическими процессами клеток печени. Единично встречались гепатоциты с жировой дистрофией. Гликоген в гепатоцитах был расположен равномерно, и его содержание было значительно выше такового в печени контрольных животных. О репаративных процессах в клетках печени животных опытных групп свидетельствовала также высокая активность СДГ по сравнению с таковой в контроле. На 26-е сутки наблюдения структурные изменения в печени животных контрольной группы характеризовались лишь нарушениями микроциркуляции, дистрофических процессов в клетках печени выявлено не было. Печень животных опытных групп уже не отличалась от интактной. Подтверждением этому служили данные ШИК-реакции и активности СДГ: содержание гликогена и активность СДГ в печени животных, получавших экстракт *L. carinthiacum*, соответствовали таковым у животных интактной группы.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о выраженной фармакотерапевтической эффективности экстракта *L. carinthiacum* под влиянием которого ограничивается негативное действие тетрациклина гидрохлорида на функциональное состояние печени. Установленное влияние исследуемого средства обусловлено широким спектром фармакологических свойств полученного экстракта, что связано с преимущественным содержанием в нем указанных выше биологически активных веществ. В частности, полифенолы, являясь природными антиоксидантами [2, 9], обеспечивая стабилизацию биомембран, повышая энергетиче-

ский потенциал гепатоцитов, ингибируют процессы перекисного окисления липидов. Нормализация процессов желчеобразования и желчевыделения на фоне введения указанного экстракта связана со свойствами содержащихся в экстракте биофлавоноидов – активизировать энергетический обмен в гепатоцитах. Определенно, что биофлавоноиды, ингибируя процессы перекисного окисления липидов, предотвращают дезинтеграцию холестерингидроксилазы – основного фермента утилизации холестерина в желчные кислоты. Наряду с этим, полифенолы способствуют транспорту холатов, экскреции билирубина и холестерина, а также ускоряют регенерацию и восстановление функциональной активности гепатоцитов. Установленные холеретические и гепатопротекторные свойства экстракта *L. carinthiacum* являются весьма ценными и представляют большой интерес для использования его в комплексном лечении и профилактике заболеваний печени и желчевыводящих путей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М., 2002. – 416 с.
2. Катикова О.Ю., Костин Я.В., Тишкин В.С. Гепатопротекторное действие препаратов растительного происхождения // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2002. – № 1. – С. 41–43.
3. Коржевский Д.Э. Гиляров А.В. Основы гистологической техники. – СПб., 2010. – 95 с.
4. Корольюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Б., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
5. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Хомерики С.Г., Ефремов Л.И. и др. Лекарственный (статиновый) гепатит // Экспериментальная и клиническая гепатология. – 2009. – № 3. – С. 110–115.
6. Лубсандоржиева П.Б. Биологически активные вещества и антиоксидантная активность *in vitro* полиэкстракта *Lomatogonium carinthiacum* (Wulfen) A. Br. // Химия растительного сырья. – 2008. – № 1. – С. 101–105.
7. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник. – М., 1987. – 368 с.
8. Мирошниченко В.П., Громашевская Л.Л., Касаткина М.Г. и др. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи // Лабораторное дело. – 1978. – № 3. – С. 149–153.
9. Николаев С.М. Растительные лекарственные препараты при повреждениях гепатобилиарной системы. – Новосибирск, 1992. – 155 с.
10. Онучина Е.В., Рожанский А.А., Казакова Р.В., Пошкайте И.А. Лекарственное поражение печени // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – № 3. – С. 88–91.
11. Полунина Т.Е., Маяв И.В. Медикаментозные гепатиты // Фарматека. – 2006. – № 12 (127). – С. 63–71.
12. Скакун Н.П. Нейрогуморальный механизм желчегонного действия инсулина // Проблемы эндокринологии. – 1956. – № 6. – С. 75–78.

13. Современные методы биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М., 1977. – С. 66–68.

14. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство. – М., 1999. – 864 с.

15. Schentko K.U., Subat S. Leberschaden durch Medikamente // D.M.W.: Dtsch. Med. Wochenschr. – 1995. – Vol. 120. – № 25–26. – S. 923–925.

REFERENCES

1. Diseases of liver and bile passages: Guideline for physicians / Pod red. V.T. Ivashkina. – M., 2002. – 416 s.

2. Katikova O.Ju., Kostin Ja.V., Tishkin V.S. Hepatoprotective action of the preparations of plant origin // Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija. – 2002. – № 1. – S. 41–43.

3. Korzhevskij D.Je. Giljarov A.V. Fundamentals of histological technique. – SPb., 2010. – 95 s.

4. Koroljuk M.A., Ivanova L.I., Majorova I.B., Tokarev V.E. Method of determination of catalase activity // Laboratornoe delo. – 1988. – № 1. – S. 16–19.

5. Lazebnik L.B., Zvenigorodskaja L.A., Homeriki S.G., Efremov L.I. i dr. Drug-induced (statin) hepatitis // Jeksperimental'naja i klinicheskaja gepatologija. – 2009. – № 3. – S. 110–115.

6. Lubsandorzhieva P.B. Biologically active substances and antioxidant activity *in vitro* of *Lomatogonium carin-*

thiacum (Wulfen) A. Br. polyextract // Himija rastitel'nogo syr'ja. – 2008. – № 1. – S. 101–105.

7. Men'shikov V.V., Delektorskaja L.N., Zolotnickaja R.P. i dr. Laboratory methods of research in clinics: guide. – M., 1987. – 368 s.

8. Miroshnichenko V.P., Gromashevskaja L.L., Kasatkina M.G. i dr. Determination of contents of acids and cholesterol in bile // Laboratornoe delo. – 1978. – № 3. – S. 149–153.

9. Nikolaev S.M. Preparations of plant origin at the disorders of hepatobiliary system. – Novosibirsk, 1992. – 155 s.

10. Onuchina E.V., Rozhanskij A.A., Kazakova R.V., Poshkajte I.A. Drug-induced liver injury // Sibirskij medicinskij zhurnal. – 2007. – № 3. – S. 88–91.

11. Polunina T.E., Majav I.V. Drug-induced hepatitis // Farmateka. – 2006. – № 12 (127). – S. 63–71.

12. Skakun N.P. Neurohumoral mechanism of choleretic action of insulin // Problemy jendokrinologii. – 1956. – № 6. – S. 75–78.

13. Modern methods of biochemistry / Pod red. V.N. Orehovicha. – M., 1977. – S. 66–68.

14. Sherlok Sh., Duli Dzh. Hepatic disorders and cholepathis: practice guidelines. – M., 1999. – 864 s.

15. Schentko K.U., Subat S. Leberschaden durch Medikamente // D.M.W.: Dtsch. Med. Wochenschr. – 1995. – Vol. 120. – № 25–26. – S. 923–925.

Сведения об авторах

Федоров Андрей Витальевич – аспирант лаборатории безопасности биологически активных веществ Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6; тел.: 8 (3012) 43-37-13)

Николаев Сергей Матвеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом биологически активных веществ Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (e-mail: smnikolaev@mail.ru)

Самбуева Зинаида Гомбожаповна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ Института общей и экспериментальной биологии СО РАН

Разуваева Янина Геннадьевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (e-mail: tatur75@mail.ru)

Торопова Анята Алексеевна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (e-mail: anyuta-tor@mail.ru)

Ферубко Екатерина Владимировна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории фармакологии Всероссийского научно-исследовательского института лекарственных и ароматических растений (117216, г. Москва, ул. Грина, 7; тел.: 8 (495) 712-10-72)

Information about the authors

Fedorov Andrey Vitaljevich – postgraduate of the laboratory of safety of biologically active substances of Institute of General and Experimental Biology SB RAS (Sakhjanova str., 6, Ulan-Ude, 670047; tel.: +7 (3012) 43-37-13).

Nikolaev Sergey Matveevich – doctor of medical sciences, professor, head of the department of biologically active substances of Institute of General and Experimental Biology SB RAS (e-mail: smnikolaev@mail.ru)

Sambuyeva Zinaida Gombozhapovna – candidate of biological sciences, senior research officer of the laboratory of safety of biologically active substances of Institute of General and Experimental Biology SB RAS

Razuvaeva Yanina Gennadjevna – candidate of biological sciences, senior research officer of the laboratory of safety of biologically active substances of Institute of General and Experimental Biology SB RAS (e-mail: tatur75@mail.ru)

Toropova Anyuta Alekseevna – candidate of biological sciences, research officer of the laboratory of safety of biologically active substances of Institute of General and Experimental Biology SB RAS (e-mail: anyuta-tor@mail.ru).

Ferubko Ekaterina Vladimirovna – candidate of medical sciences, research officer of the laboratory of pharmacology of Russian Institute of Medicinal and Aromatic plants (Grin str., 7, Moscow, 117216; tel.: +7 (495) 712-10-72)

Ж.Ю. Хунхеева ¹, Л.В. Миронова ¹, М.В. Афанасьев ¹, А.С. Пономарева ¹, Л.Я. Урбанович ¹,
Т.В. Хоменко ², А.С. Ким ², В.П. Борзов ², А.В. Алленов ², С.В. Балахонов ¹

MLVA-ТИПИРОВАНИЕ В АНАЛИЗЕ СТРУКТУРЫ ПОПУЛЯЦИИ ШТАММОВ *VIBRIO CHOLERAЕ*, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ ПРИМОРСКОГО КРАЯ В ПЕРИОД ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО БЛАГОПОЛУЧИЯ

¹ ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора (Иркутск)

² ФКУЗ Приморская ПЧС Роспотребнадзора (Уссурийск)

С целью изучения популяционной структуры штаммов *Vibrio cholerae*, циркулирующих в водоемах Приморского края в период эпидемиологического благополучия проведено ретроспективное MLVA-типирование 50 культур, изолированных с 1976 по 2011 гг. В результате выявлена гетерогенность нетоксигенных *V. cholerae*, заключающаяся в вариативности структуры исследуемых локусов тандемных повторов. Показано, что на фоне эпидемиологического благополучия в водоемах Приморского края циркулируют *V. cholerae*, представленные не менее чем 30 уникальными и 8 кластерными генотипами. Метод MLVA-типирования обладает высокой дискриминирующей способностью в отношении исследуемых изолятов, индекс Хантера-Гастона составляет 0,988. В отдельных случаях выявлена взаимосвязь генотипа (идентичные и близкородственные аллельные профили) со временем и местом выделения штаммов *V. cholerae*.

Ключевые слова: *Vibrio cholerae*, MLVA-типирование, эпидемиологическое благополучие аллельный профиль, популяционная структура

MLVA-TYPING IN THE ANALYSIS OF THE POPULATION STRUCTURE OF *VIBRIO CHOLERAЕ*, CIRCULATING IN PRIMORSKY KRAI TERRITORY, DURING EPIDEMIOLOGICAL WELFARE

Zh.Yu. Khunkheeva ¹, L.V. Mironova ¹, M.V. Afanasjev ¹, A.S. Ponomareva ¹,
L.Ya. Urbanovich ¹, T.V. Khomenko ², A.V. Allenov ², S.V. Balakhonov ¹

¹ Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East, Irkutsk

² Primorsky Antiplague Station, Ussuriisk

In order to study the population structure of *Vibrio cholerae*, circulating in the waters of Primorsky Region territory during epidemiological welfare, was carried out a retrospective MLVA-typing of 50 *V.cholerae* strains isolated since 1976 up to 2011 years. There was revealed non-toxicogenic *V. cholerae* strains heterogeneity, consisting in the variability of structure of these tandem repeat loci. The waters circulation of Primorsky Region territory during epidemiological welfare *V.cholerae*, submitted by no less than 30 unique genotypes and 8 clusters is represented. There is a high discriminatory power of the MLVA. The Hunter Gaston index of isolates studied is 0.988. In some cases, was revealed relationship between genotype (identical and closely related allelic profiles) with time and place of *V.cholerae* strains isolation.

Key words: *Vibrio cholerae*, MLVA-typing, epidemiological welfare, allelic profile, population structure

ВВЕДЕНИЕ

Холера продолжает оставаться одной из актуальных и социально значимых опасных инфекционных болезней, которая отнесена к группе «новых и возвращающихся инфекций» [13]. Седьмая пандемия холеры, начавшаяся в 1961 г., в отличие от шести предыдущих пандемий, длившихся от 5 до 25 лет, не проявляет признаков «затухания» [12]. Обнаружение нетоксигенных *V. cholerae* в поверхностных водоемах на фоне эпидемиологического благополучия является одной из характерных черт седьмой пандемии. В данном аспекте территория Приморского края представляет интерес, поскольку на протяжении многих десятилетий, начиная с 1976 г. из объектов окружающей среды (ООС) этого региона выделяются нетоксигенные вибрионы, что свидетельствует о наличии оптимальных условий для длительной циркуляции и размножения возбудителя [3, 4]. В дополнение, Приморский край находится на развязке торгово-экономических, миграционных и туристических потоков [6]. Это определяет возможность реального заноса

токсигенных вариантов возбудителя с последующим накоплением в благоприятных экологических нишах и развитием эпидемических осложнений, что имело место в 1999 году на данной территории [7]. Несмотря на официальные данные ВОЗ о снижении заболеваемости в 2012 г., по сравнению с неуклонными темпами роста в предыдущие годы [15], прогноз по холере на ближайшие годы остается неблагоприятным, что создает необходимость углубленного изучения возбудителя, его генетической структуры как в рамках оперативного микробиологического мониторинга водоемов, так и в ретроспективе с применением современных молекулярно-генетических методов типирования.

Одним из широко применяемых методов для решения эпидемиологических и филогенетических задач является мультилокусный анализ числа вариативных тандемных повторов (MLVA, multiple locus variable-number tandem repeats analysis) [8, 9, 11]. Данный метод молекулярно-генетического типирования, заключающийся в исследовании структуры

повторяющихся элементов генома, является доступным и высокоинформативным и дает возможность осуществлять дифференциацию микроорганизмов не только на внутривидовом, но и в ряде случаев на межштаммовом уровне.

Цель настоящей работы – ретроспективное исследование генетической структуры методом MLVA популяции штаммов *V. cholerae*, циркулирующих на территории Приморского края в различные периоды седьмой пандемии холеры при эпидемиологическом благополучии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовано 57 штаммов *V. cholerae*, выделенных на территории Приморского края при разных эпидемиологических ситуациях, из них 50 штаммов *V. cholerae* (в т.ч. O1 серогруппы биовара элтор – 45 штаммов, RO-варианта – 5 штаммов) изолированы в период с 1976 по 2011 гг. на фоне эпидемиологического благополучия из поверхностных водоемов. В качестве группы сравнения в исследование включено семь штаммов *V. cholerae* O1, выделенных из клинического материала и ООС региона в 1999 г. при эпидемических осложнениях (заносный очаг, вспышка). Исследуемые штаммы *V. cholerae* типичны по тинкториальным, культурально-морфологическим и биохимическим свойствам.

Для характеристики эпидемической опасности штаммов проводилась детекция основных детерминант вирулентности – гена холерного токсина *ctxAB*, гена токсин-корегулируемых пилей адгезии *tcpA* и регуляторного гена *toxR* в мультиплексной ПЦР [1, 5].

MLVA-типирование осуществляли по пяти локусам тандемных повторов VcA, VcB, VcC, VcD, VcG, предложенных А.С. Водопьяновым с соавт. [2]. Анализируемые повторы локализованы на обеих хромосомах холерного вибриона, размер их составляет от 6 до 9 п.н. с кратностью от 7 до 23, установленной для референсного штамма *V. cholerae* eltor N16961 (табл. 1).

Амплификацию локусов, содержащих повторы в геноме исследуемых штаммов проводили в ПЦР с использованием праймеров [2], меченных флюоресцентной краской (FAM, R6G, TAMRA, ROX) (табл. 1).

Размер полученных ампликонов определяли методом капиллярного электрофореза на ДНК-анализаторе ABI Prism® 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США; Hitachi, Япония) с использованием приложения GeneMapper 4.0 путем сравнения с маркером молекулярного веса GeneScan™ 500 LIZ™ Size Standard. Расчет числа повторов производили исходя из размера амплифицированного фрагмента, размера фланкирующей области и числа нуклеотидов в повторе, вычисленной для референсного штамма *V. cholerae* eltor N16961. На основании числа повторов в локусе определяли индивидуальный аллельный профиль штамма.

Биоинформационный анализ результатов MLVA-типирования осуществлялся с применением программного комплекса Bionumerics v 6.01 («Applied Maths», Бельгия).

Расчет дискриминирующей способности метода проводили по формуле Хантера – Гастона [10], оценку вариабельности локусов – посредством расчета индекса аллельного полиморфизма (*h*) [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первые находки возбудителя холеры в ООС на территории Приморского края датированы 1976 г., когда из поверхностных водоемов было изолировано 110 нетоксигенных культур. Именно на 70-е годы прошлого столетия пришелся пик выделения холерных вибрионов, что связано с обострением эпидемиологической ситуации в стране и увеличением интенсивности исследований проб из поверхностных водоемов на наличие возбудителя холеры [4, 6]. В период с 1976 по 2013 гг. в регионе изолировано 1213 культур, что составляет 45 % от общего количества вибрионов, изолированных в Сибири и на Дальнем

Таблица 1

Структура вариабельных тандемных повторов и последовательности праймеров для детекции исследуемых локусов

Исследуемый локус	Структура локуса		Флюоресцентная метка	Праймер	Последовательности праймеров
	Нуклеотидная последовательность повтора	Длина повтора (п.н.), число повторов*			
VcA (VCA0171)	TGCTGT	6 (23)	FAM	VcA F	TCTTCTTGCGTCTTGTGACC
				VcA R	TCATCAAGATGCACGACACA
VcB (VCA0283)	ACCAGA	6 (14)	R6G	VcB F	GCCTCCTCAGAAGTTGAGAATC
				VcB R	CCGATGAACTCTCTGAACTGG
VcC (VC0147)	AACAGA	6 (9)	TAMRA	VcC F	CGGAAACTGCGTTAACAGAAA
				VcC R	CTTTAAGCGCGCAAAGAAAC
VcD (VC0437)	GACCCTA	7 (7)	ROX	VcD F	ATTTAA AAGCCCTGCCGTTTG
				VcD R	GAACGTAGATCCCAGAAAACAATC
VcG (VC1650)	GATAATCCA	9 (7)	TAMRA	VcG F	AATTACTGGGTGAACGCTATAACA
				VcG R	CTAACTGAGTGACCGCATTGG

Примечание: * – установлено для референсного штамма *V. cholerae* eltor № 16961.

Востоке и, несомненно, служит доказательством наличия благоприятных условий для размножения и сохранения нетоксигенных и токсигенных вариантов в поверхностных водоемах длительное время.

При анализе эпидемической значимости установлено, что штаммы периода эпидемиологического благополучия по холере характеризуются отсутствием детерминант холерного токсина и токсин-корегулируемых пилей адгезии (эпидемически неопасные), в то время как в геноме штаммов, изолированных при эпидемических осложнениях выявлено присутствие указанных детерминант вирулентности.

MLVA-типирование показало наличие в геноме практически всех эпидемически неопасных штаммов *V. cholerae* четырех локусов варибельных tandemных повторов (VcA, VcC, VcD, VcG). Исключение составил изолированный из проб воды р. Славянки штамм *V. cholerae* 211-95-с с отсутствием VcG локуса. VcB локус, ассоциированный с геном *tcpA* [2], у нетоксигенных штаммов не выявлен. Анализ аллельного полиморфизма показал высокую варибельность локусов VcA и VcC, для которых установлено наличие 17 и 10 аллелей, соответственно. Локусы VcD, VcG оказались более консервативны – 4 и 7 вариантов, соответственно. С целью точной оценки варибельности локусов был рассчитан индекс аллельного полиморфизма (h) для каждого локуса, который варьировал от 0,413 (VcG) до 0,927 (VcA).

В отличие от вышеупомянутых вариантов, токсигенные штаммы *V. cholerae* *eltor* характеризуются полным набором исследуемых локусов VcA, VcB, VcC, VcD, VcG и их относительной однородностью с индексами аллельного полиморфизма для локусов VcA, VcC – 0,119, VcB – 0,994; локусы VcD, VcG охарактеризованы как инварибельные с наличием одного аллельного варианта с восемью и девятью повторами.

При кластерном анализе MLVA-генотипы исследуемых 57 штаммов *V. cholerae* сгруппировались в два клональных комплекса, образованных различными по эпидемической значимости вариантами холерного вибриона (рис. 1).

Дискриминирующая способность метода для всей выборки штаммов высокая: индекс Хантера-Гастона составил 0,988. В первом клональном комплексе, включающем нетоксигенные изоляты, выявлена высокая гетерогенность генотипов. Внутри данного клонального комплекса прослеживается выделение двух групп кластеров. Первая группа образована 21 генотипом с разделением на 8 кластерных и 13 уникальных. В состав второй группы входят штаммы с 16 уникальными генотипами. Отдельной дистанцированной ветвью представлен *V. cholerae* RO, изолированный из воды б. Лазурная, характеризующийся наибольшим количеством повторов в локусе VcG (13) из всей группы нетоксигенных штаммов.

В обе кластерные группы первого клонального комплекса вошли нетоксигенные штаммы *V. cholerae*, выделенные из различных водоемов на территории Приморского края независимо от времени изоляции. Необходимо отметить относительно равномерное распределение штаммов, изолированных из реки

Раздольная по обеим группам. Возможно, это связано с большой площадью бассейна реки, гидрологическими особенностями территории [6], воздействием природно-климатических, антропогенных факторов, а также влиянием микробного сообщества взаимосвязанных с ней водоемов.

При анализе связи аллельного профиля штаммов с периодом их выделения обращает на себя внимание меньшая варибельность генотипов штаммов, изолированных в последние годы. Так, выделенные из различных стационарных точек реки Комаровка в 2011 г. штаммы относятся к одному MLVA-профиллю (VcA14 VcB0 VcC15 VcD4 VcG3). Следует отметить, что типирование этих штаммов осуществлялось непосредственно после выделения. Из четырех штаммов, изолированных в 2008 г., два (из воды реки Репьевка) характеризуются идентичным аллельным профилем, а два других изолята из рек Раздольная и Славянка имеют отличающиеся генотипы. Незначительным полиморфизмом VNTR-локусов характеризуются штаммы, изолированные в 2007 г. в Приморском крае: восемь из них образуют два кластерных генотипа (по три штамма в каждом), объединяющие изоляты независимо от объекта выделения, и два уникальных.

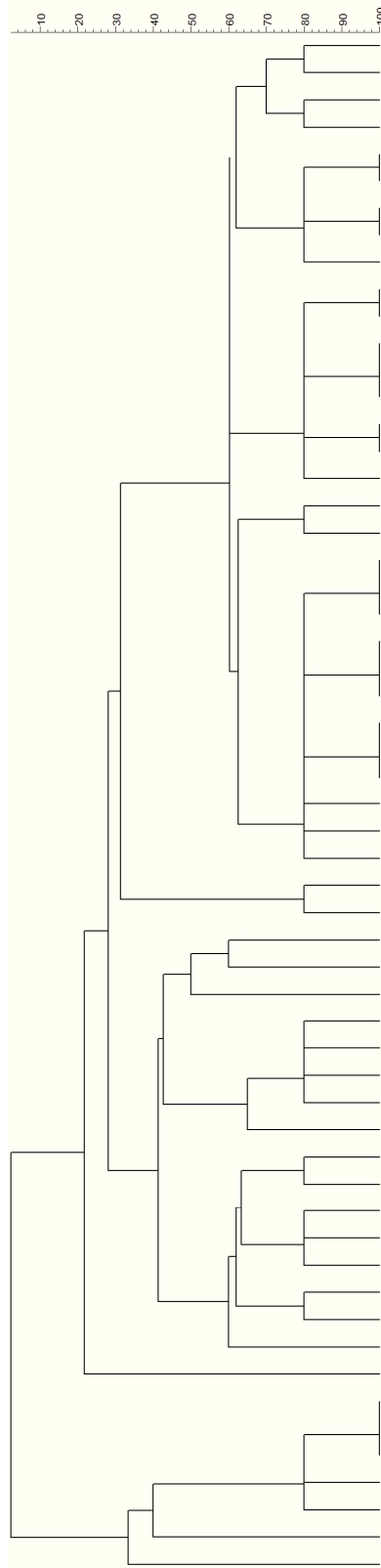
Для *V. cholerae*, выделенных в более ранние периоды, оказалась свойственна большая гетерогенность структуры локусов. Образованные в редких случаях кластерные генотипы практически не объединены ни общей территорией, ни одним временем изоляции.

Интерес представляет выделение в отдельный кластер трех штаммов RO-варианта, изолированных за год (1998 г.) и после (2000 г.) возникновения эпидемических осложнений в регионе. Их профили отличаются от *V. cholerae* O1 наличием большего количества повторов в локусе VcG (от 7 до 9).

Эпидемически опасные штаммы *V. cholerae*, вошедшие во второй клональный комплекс, сгруппировались в пять генотипов, среди которых один кластерный и четыре уникальных. Идентичность аллельных профилей штаммов (И-1330, И-1336, И-1345), выделенных в период вспышки и в заносном очаге на территории Приморского края (1999 г.), дает основание судить о возможной связи указанных эпидемических осложнений.

Таким образом, выявлена значительная популяционная гетерогенность нетоксигенных *V. cholerae*, заключающаяся в особенностях структуры варибельных tandemных повторов, в отличие от эпидемически опасных заносных и вспышечных вариантов вибриона эльтор. В отдельных случаях установлена взаимосвязь генотипа штаммов *V. cholerae* (изоляты с идентичными и близкородственными аллельными профилями) с временем и местом выделения. Высокая гетерогенность MLVA-генотипов при ретроспективном анализе может быть обусловлена генетической изменчивостью в процессе хранения и пассажа штаммов на питательных средах и определяет необходимость проведения дальнейших экспериментальных исследований по изучению стабильности структуры варибельных tandemных повторов в геноме *V. cholerae*.

VNTR_size_amp



I-1025	Vibrio cholerae	eltor	O1	1981	environmental	р.Раковка
I-1166	Vibrio cholerae	eltor	O1	1993	environmental	р.Комаровка
119-02-c	Vibrio cholerae	eltor	O1	2002	environmental	р.Раковка
I-1431	Vibrio cholerae	eltor	O1	2008	environmental	р.Славянка
150-06-V	Vibrio cholerae	eltor	O1	2006	environmental	ручей I, б.Лазурная, Уссурийский з-в
185-04-c	Vibrio cholerae	eltor	O1	2004	environmental	р.Раздольная
120-08-c	Vibrio cholerae	eltor	O1	2008	environmental	р.Репьевка
I-1433	Vibrio cholerae	eltor	O1	2008	environmental	р.Репьевка
151-06-V	Vibrio cholerae	eltor	O1	2006	environmental	б.Лазурная,Уссурийский з-в
I-1070	Vibrio cholerae	eltor	O1	1982	environmental	р.Славянка
I-680	Vibrio cholerae	eltor	O1	1976	environmental	р.Раковка
357-11-c	Vibrio cholerae	eltor	O1	2011	environmental	р.Комаровка
389-11-c	Vibrio cholerae	eltor	O1	2011	environmental	р.Комаровка
413-11-c	Vibrio cholerae	eltor	O1	2011	environmental	р.Комаровка
218-95-c	Vibrio cholerae	eltor	O1	1995	environmental	р.Раздольная
I-829	Vibrio cholerae	eltor	O1	1978	environmental	р.Славянка
I-1200	Vibrio cholerae	eltor	O1	1994	environmental	р.Репьевка
I-1123	Vibrio cholerae	eltor	O1	1991	environmental	р.Славянка
I-973	Vibrio cholerae	eltor	O1	1979	environmental	р.Раздольная
I-788	Vibrio cholerae	eltor	O1	1977	environmental	р.Славянка
I-789	Vibrio cholerae	eltor	O1	1977	environmental	р.Раковка
I-974	Vibrio cholerae	eltor	O1	1979	environmental	ручей II
161-07-y	Vibrio cholerae	eltor	O1	2007	environmental	в месте слияния рек Комаровка и Раздольная
97-07-c	Vibrio cholerae	eltor	O1	2007	environmental	р.Репьевка
I-1423	Vibrio cholerae	eltor	O1	2007	environmental	р.Славянка
103-07-c	Vibrio cholerae	eltor	O1	2007	environmental	р.Славянка
248-07-c	Vibrio cholerae	eltor	O1	2007	environmental	р.Репьевка
284-07-c	Vibrio cholerae	eltor	O1	2007	environmental	р.Раздольная
I-793	Vibrio cholerae	eltor	O1	1977	environmental	р.Раздольная
I-794	Vibrio cholerae	eltor	O1	1977	environmental	р.Славянка
I-831	Vibrio cholerae	eltor	O1	1978	environmental	р.Раздольная
211-95-c	Vibrio cholerae		RO	1995	environmental	р.Славянка
I-787	Vibrio cholerae	eltor	O1	1977	environmental	р.Комаровка
I-1354	Vibrio cholerae		RO	2000	environmental	ручей II, б.Лазурная
I-1405	Vibrio cholerae		RO	1998	environmental	р.Славянка
I-1357	Vibrio cholerae		RO	2000	environmental	б.Отрада, г.Находка
81-06-V	Vibrio cholerae	eltor	O1	2006	environmental	ручей II, б.Лазурная, Уссурийский з-в
99-06-V	Vibrio cholerae	eltor	O1	2006	environmental	ручей II, б.Лазурная, Уссурийский з-в
I-1411	Vibrio cholerae	eltor	O1	2006	environmental	ручей II, б.Лазурная, Уссурийский з-в
I-936	Vibrio cholerae	eltor	O1	1979	environmental	р.Раздольная
I-1193	Vibrio cholerae	eltor	O1	1994	environmental	р.Репьевка
I-1421	Vibrio cholerae	eltor	O1	2007	environmental	р.Раздольная
I-833 1k	Vibrio cholerae	eltor	O1	1978	environmental	р.Раздольная
I-1355	Vibrio cholerae	eltor	O1	2000	environmental	р.Репьевка
I-848	Vibrio cholerae	eltor	O1	1978	environmental	б.Врангеля
I-1425	Vibrio cholerae	eltor	O1	2007	environmental	р.Репьевка
I-1111	Vibrio cholerae	eltor	O1	1990	environmental	р.Раздольная
I-1395	Vibrio cholerae	eltor	O1	2004	environmental	р.Раздольная
255-08-c	Vibrio cholerae	eltor	O1	2008	environmental	р.Раздольная
135-98-V	Vibrio cholerae		RO	1998	environmental	б.Лазурная, Уссурийский з-в
I-1330	Vibrio cholerae	eltor	O1	1999	environmental	г.Владивосток, вспышка
I-1336	Vibrio cholerae	eltor	O1	1999	patient	г.Уссурийск, занос
I-1345	Vibrio cholerae	eltor	O1	1999	patient	г.Владивосток, вспышка
I-1340	Vibrio cholerae	eltor	O1	1999	patient	г.Владивосток, вспышка
I-1341	Vibrio cholerae	eltor	O1	1999	patient	г.Владивосток, вспышка
I-1324	Vibrio cholerae	eltor	O1	1999	environmental	г.Владивосток, вспышка
I-1337	Vibrio cholerae	eltor	O1	1999	patient	г.Владивосток, вспышка

Рис. 1. Дендрограмма, построенная по результатам MLVA-типирования (с использованием алгоритма UPGMA) штаммов *V.cholerae*, выделенных в период эпидемиологического благополучия и эпидемических осложнений на территории Приморского края.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балахонов С.В., Миронова Л.В., Урбанович Л.Я. и др. К использованию ПЦР для детекции маркеров патогенности штаммов *Vibrio cholerae* // Генная диагностика особо опасных инфекций : Материалы 1-й Всероссийской научно-практ. конф. – Саратов, 2000. – С. 23–26.
2. Водопьянов А.С., Водопьянов С.О., Мишанькин М.Б., Сучков И.Ю. и др. Вариабельные тандемные повторы, выявленные при компьютерном анализе генома *Vibrio cholerae* // Биотехнология. – 2001. – № 6. – С. 85–88.
3. Марамович А.С., Урбанович Л.Я., Ганин В.С., Миронова Л.В. и др. Холера в Сибири и на Дальнем Востоке на этапах VII пандемии // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2004. – № 1, Т. 2. – С. 116–123.
4. Марамович А.С. Научное обоснование системы эпидемиологического надзора за холерой в условиях Сибири и Дальнего Востока : дис. ... докт. мед. наук: 14.00.30. – Иркутск, 1983. – 402 с.
5. Миронова Л.В., Балахонов С.В., Урбанович Л.Я. и др. Определение геномных маркеров патогенности штаммов *Vibrio cholerae*, выделенных в Сибири и на Дальнем Востоке // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2004. – № 1, Т. 2. – С. 132–138.
6. Мурначев Г.П., Марамович А.С., Маслов Д.В., Алленов А.В. Холера в Приморье: Эколого-эпидемиологические аспекты – Владивосток, 2009. – 279 с.
7. Онищенко Г.Г., Марамович А.С., Голубинский Е.П., Урбанович Л.Я. и др. Холера на Дальнем Востоке России. Сообщение 1. Эпидемиологическая характеристика вспышки холеры эльтор в г. Владивостоке // Журн. микробиол. – 2000. – № 5. – С. 26–31.
8. Danin-Poleg Y., Cohen L.A., Gancz H., Broza Y.Y et al. *Vibrio cholerae* Strain Typing and Phylogeny Study Based on Simple Sequence Repeats // J. Clin. Microbiol. – 2007. – Vol. 45, N 3. – P. 736–746.
9. Ghosh R., Nair G.B., Tang L., Morris J.G. et al. Epidemiological study of *Vibrio cholerae* using variable number of tandem repeats // FEMS Microbiol. Lett. – 2008. – N 288. – P. 196–201.
10. Hunter P.R., Gaston M.A. Numerical index of the discriminatory ability of typing systems: an application of Simpson's index of diversity // J. Clin. Microbiol. – 1988. – Vol. 26 (11). – P. 2465–2466.
11. Kendall E.A., Chowdhury F., Begum Y., Khan A.I. et al. Relatedness of *Vibrio cholerae* O1/O139 isolates from patients and their household contacts, determined by multilocus – variable number tandem repeat analysis // J. Bacteriol. – 2010. – Vol. 192, N 17. – P. 4367–4376.
12. Ryan E.T. Haiti in the context of the current global cholera pandemic // Emerging Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 17, N 11. – P. 2175–2176.
13. Satcher D. Emerging infections: getting ahead of the curve // Emerging Infectious Diseases. – 1995. – Vol. 1, N 1. – P. 1–6.
14. Selander R.K., Caugant D.A., Ochman H., Musser J.M. et al. Methods of multilocus enzyme electrophoresis for bacterial population genetics and systematic // Appl. Environ. Microbiol. – 1986. – Vol. 51. – P. 873–884.
15. Weekly epidemiological record. – 2013. – Vol. 88, N 31 – P. 321–336.

REFERENCES

1. Balahonov S.V., Mironova L.V., Urbanovich L.Ja. i dr. To the use of PCR for detection of the markers of *Vibrio cholerae* strains pathogenicity // Gennaja diagnostika osobo opasnyh infekcij : Materialy 1-j Vserossijskoj nauchno-prakt. konf. – Saratov, 2000. – S. 23–26.
2. Vodop'janov A.S., Vodop'janov S.O., Mishan'kin M.B., Suchkov I.Ju. i dr. Variable tandem repeats detected at the computer analysis of *Vibrio cholerae* genome // Biotechnologija. – 2001. – № 6. – S. 85–88.
3. Maramovich A.S., Urbanovich L.Ja., Ganin V.S., Mironova L.V. i dr. Cholera in Siberia and on the Far East at the stages of VII pandemic // Bjul. VSNC SO RAMN. – 2004. – № 1, T. 2. – S. 116–123.
4. Maramovich A.S. Scientific ground of a system of epidemiological surveillance of cholera in the conditions of Siberia and Far East: dis. ... dokt. med. nauk: 14.00.30. – Irkutsk, 1983. – 402 s.
5. Mironova L.V., Balahonov S.V., Urbanovich L.Ja. i dr. Determination of genome markers of pathogenicity of *Vibrio cholerae* strains, detected in Siberia and on the Far East // Bjul. VSNC SO RAMN. – 2004. – № 1, T. 2. – S. 132–138.
6. Murnachev G.P., Maramovich A.S., Maslov D.V., Allenov A.V. Cholera in Primorye: Ecologic-epidemic aspects. – Vladivostok, 2009. – 279 s.
7. Onishchenko G.G., Maramovich A.S., Golubinskij E.P., Urbanovich L.Ja. i dr. Cholera on the Far East of Russia. Report 1. Epidemiological characteristics of El Tor cholera break in Vladivostok // Zhurn. mikrobiol. – 2000. – № 5. – S. 26–31.
8. Danin-Poleg Y., Cohen L.A., Gancz H., Broza Y.Y et al. *Vibrio cholerae* strain typing and phylogeny study based on simple sequence repeats // J. Clin. Microbiol. – 2007. – Vol. 45, N 3. – P. 736–746.
9. Ghosh R., Nair G.B., Tang L., Morris J.G. et al. Epidemiological study of *Vibrio cholerae* using variable number of tandem repeats // FEMS Microbiol. Lett. – 2008. – N 288. – P. 196–201.
10. Hunter P.R., Gaston M.A. Numerical index of the discriminatory ability of typing systems: an application of Simpson's index of diversity // J. Clin. Microbiol. – 1988. – Vol. 26 (11). – P. 2465–2466.
11. Kendall E.A., Chowdhury F., Begum Y., Khan A.I. et al. Relatedness of *Vibrio cholerae* O1/O139 isolates from patients and their household contacts, determined by multilocus – variable number tandem repeat analysis // J. Bacteriol. – 2010. – Vol. 192, N 17. – P. 4367–4376.
12. Ryan E.T. Haiti in the context of the current global cholera pandemic // Emerging Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 17, N 11. – P. 2175–2176.
13. Satcher D. Emerging infections: getting ahead of the curve // Emerging Infectious Diseases. – 1995. – Vol. 1, N 1. – P. 1–6.
14. Selander R.K., Caugant D.A., Ochman H., Musser J.M. et al. Methods of multilocus enzyme electrophoresis for bacterial population genetics and systematic // Appl. Environ. Microbiol. – 1986. – Vol. 51. – P. 873–884.
15. Weekly epidemiological record. – 2013. – Vol. 88, N 31 – P. 321–336.

Сведения об авторах

Хунхеева Жанна Юрьевна – младший научный сотрудник лаборатории холеры ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78)

Миронова Лилия Валерьевна – кандидат медицинских наук, и. о. заведующей лабораторией холеры ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора (e-mail: mironova-lv@yandex.ru)

Афанасьев Максим Владимирович – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора (e-mail: afanasev-max@mail.ru)

Урбанович Людмила Яковлевна – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории холеры ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора

Хоменко Тамара Владимировна – начальник Владивостокского противочумного отделения ФКУЗ Приморская ПЧС Роспотребнадзора (690065, г. Владивосток, ул. Морозова, 7Б)

Борзов Владимир Петрович – заведующий лабораторией ФКУЗ Приморская ПЧС Роспотребнадзора

Алленов Александр Васильевич – начальник ФКУЗ Приморская ПЧС Роспотребнадзора (692512, г. Уссурийск, ул. Дзержинского, 46)

Балахонov Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, директор ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора

Information about the authors

Khunkheeva Zhanna Yurievna – junior scientific officer of the laboratory of cholera of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East (Trilissera str., 78, Irkutsk, 664047)

Mironova Liliya Valerievna – candidate of medical science, acting chief of the laboratory of cholera of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East (e-mail: mironova-lv@yandex.ru)

Afanashev Maksim Vladimirovich – candidate of medical sciences, leading research officer of the department of epidemiology of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East (e-mail: afanasev-max@mail.ru)

Urbanovich Lyudmila Yakovlevna – doctor of medical sciences, senior scientific officer of the laboratory of cholera of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East

Khomenko Tamara Vladimirovna – head of Vladivostok branch of Primorsky Antiplague Station (Morozov str., 7B, Vladivostok, 690065)

Borzov Vladimir Petrovich – chief of the laboratory of Primorsky Antiplague Station

Allenov Aleksandr Vasiljevich – head of Primorsky Antiplague Station (Dzerzhinskiy str., 48, Ussuriysk, 692512)

Balakhonov Sergey Vladimirovich – doctor of medical sciences, professor, director of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East

УДК 616.728.2-002-036.2(5-012)

В.А. Корьяк¹, А.Д. Ботвинкин¹, В.А. Сороковиков^{2,3}, О.М. Черникова²

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОКСАРТРОЗА
В УСТЬ-ОРДЫНСКОМ БУРЯТСКОМ ОКРУГЕ**

¹ ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Иркутск)

² ФБГУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)

³ ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»
Минздрава РФ (Иркутск)

Определена распространенность коксартроза в Усть-Ордынском Бурятском округе, которая составила 19,8‰. Дана комплексная характеристика коксартроза в данном регионе.

Ключевые слова: распространенность, эпидемиология, коксартроз, остеоартроз, возрастно-половая характеристика, социальная характеристика

**PREVALENCE AND STRUCTURAL CHARACTERISTIC OF COXARTHROSIS
IN THE UST-ORDYNSK BURYAT DISTRICT**

V.A. Koryak¹, A.D. Botvinkin¹, V.A. Sorokovikov^{2,3}, O.M. Chernikova²

¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk

² Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

³ Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk

The prevalence of coxarthrosis in Ust-Ordynsk Buryat Region was defined as 19,8‰. This article gives complex characteristics of coxarthrosis in the named region.

Key words: prevalence, epidemiology, coxarthrosis, osteoarthritis, age-and-sex characteristics, social characteristic

ВВЕДЕНИЕ

Патология опорно-двигательного аппарата занимает важное место в структуре распространенных и социально значимых болезней. Многочисленные исследования свидетельствуют о высокой распространенности данной патологии среди населения [8].

Остеоартроз (ОА) – это хроническое прогрессирующее заболевание синовиальных суставов различной этиологии, характеризующееся дегенерацией суставного хряща, структурными изменениями субхондральной кости и явным или скрыто протекающим синовитом [7].

Проведенные исследования в нашей стране обнаружили значительные колебания частоты ОА в разных городах и регионах [3]. Например, в Республике Бурятия (РБ) проведено исследование распространенности остеоартроза и его клинических форм среди жителей с учетом этнических и гендерных особенностей. По результатам исследования общая распространенность ОА в РБ составила 9833,3 на 100 тыс. населения. ОА коленных и тазобедренных суставов – 8766,7 на 100 тыс. населения [1]. Такую разницу в уровне распространенности можно объяснить присутствием в каждом регионе ряда факторов, привносящих свой вклад в этот показатель, который

возникает вследствие множества генетических и средовых факторов [4].

Иркутская область занимает одно из первых мест по уровню заболеваемости остеоартрозами, что диктует необходимость отслеживать показатели заболеваемости в регионе и выявлять группы риска [5]. Так, Т.Н. Петрачкова в своем исследовании определила распространенность жалоб на суставные боли в Иркутской области в 8000 на 100 тыс. населения [6].

Коксартроз является наиболее распространенной формой остеоартроза, составляя до 20 % среди всех видов [8].

Коксартроз является хроническим заболеванием, не имеющим высокого уровня смертности, но с частым хроническим прогрессирующим течением, и занимает одно из первых мест среди причин инвалидности населения.

Резкое снижение качества жизни инвалидов при этом связано с болевым синдромом, потерей функциональной активности и способности к самообслуживанию [2].

В конце 2005 г. произошло объединение Иркутской области и Усть-Ордынского Бурятского автономного округа. Усть-Ордынский Бурятский округ –

единственный субъект Российской Федерации, где нет городского населения. Численность населения по данным Иркутскстата составляет 125,2 тыс. человек. Большинство населения округа – русские (63 %). Коренное население – буряты – составляет лишь менее трети общей численности. Соотношение мужчин и женщин составляет 45,7:54,3.

Цель исследования: изучить распространенность и структурную характеристику коксартроза в Усть-Ордынском Бурятском округе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения заболеваемости и структуры коксартроза были использованы сведения из консультативно-диагностической поликлиники ОГУЗ областной больницы № 2, расположенной в пос. Усть-Ордынский, за период с 2007 по 2012 гг. В больнице обслуживается порядка 20 000 взрослого населения пос. Усть-Ордынский и ближних сельских поселений, что составляет 16 % от взрослого населения округа. Для расчета стратифицированных по полу и возрасту показателей использованы данные по численности взрослого населения Иркутской области с выделением отдельных групп (по полу и возрасту) за 2007–2012 гг., полученные в территориальном органе Федеральной службы государственной статистики по Иркутской области (Иркутскстат).

Методом сплошной выборки отобрано и обработано 479 статистических талонов (форма № 025-10/у) со случаями обращения за медицинской помощью по поводу коксартроза.

При определении объема репрезентативной выборки для коксартроза по формуле А.М. Меркова (1974) получилось величина, равная 400. Наш объем выборки можно считать репрезентативным для Усть-Ордынского Бурятского округа, а полученные в ходе исследования результаты – экстраполировать на все население региона.

Полученные сведения были внесены в единую базу данных с помощью программы Excel. После чего, проанализировав результаты, мы выяснили, что часть пациентов обращалась за медицинской помощью по поводу коксартроза не один раз в году. Тогда, для исключения искажения результатов, повторные обращения этих пациентов были удалены из наших списков (это составило 186 случаев повторного обращения за медицинской помощью – 38,8 %). Оставшаяся часть пациентов (293) рассматривалась как число пациентов с коксартрозом в округе за исследуемый период.

В работе рассчитали следующие показатели:

– общая заболеваемость – число посещений (первично и повторно) на 10 000 населения по поводу данной патологии в одном календарном году;

– накопленная заболеваемость (распространенность) – число случаев заболеваний, зарегистрированных при обращаемости за ряд лет, как впервые выявленные, так и повторные, рассчитанные на 10 000 населения.

Расчет показателей первичной заболеваемости оказался невозможен, так как в статистических талонах не было отмечено, первично или повторно пациент обратился за медицинской помощью по поводу данной патологии.

Относительные показатели заболеваемости рассчитаны на 10 000 населения на основе числа жителей, прикрепленных к медицинскому учреждению. Данные по обращаемости за медицинской помощью были сгруппированы по годам, а также по полу и возрасту.

Для сравнения официальной статистической отчетности использованы данные департамента здравоохранения Иркутской области (МИАЦ) за 2007–2012 гг. и данные, опубликованные в статистических отчетах по Сибирскому Федеральному округу (СФО).

Средний возраст больных составляет $65 \pm 12,5$ года. Среди больных большинство женщин – $57,3 \pm 3,8$ %. Большую часть пациентов составляют люди в возрасте 60–69 лет ($17,4 \pm 2,3$ %).

Материалы исследования подвергнуты статистической обработке с использованием статистического пакета программы Microsoft Excel. Определялись средняя арифметическая (М), стандартная ошибка ($\pm m$), доверительный интервал. Рассчитаны показатели, стандартизованные к численности населения различных возрастных групп для совокупного населения на 10 000 человек и для каждого пола в отдельности. Для определения связи между возрастом пациентов и заболеваемостью рассчитан коэффициент регрессии (k_{xy}).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе заболеваемости остеоартрозами за 6 лет в Иркутской области по данным официальной статистической отчетности видно, что заболеваемость постепенно повышается (табл. 1). Соответственно можно предположить рост распространенности коксартрозов, входящих в структуру остеоартрозов.

Для выявления тенденции изменения показателей заболеваемости коксартроза в Усть-Ордынском Бурятском округе период исследования составил 6 лет. Был рассчитан показатель общей заболеваемости и доверительный интервал (табл. 2).

Таблица 1
Общая заболеваемость остеоартрозами в 2007–2012 гг. среди взрослого населения (‰/1000)

Территория	Годы					
	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Сибирский федеральный округ	30,0	32,0	31,6	32,5	35,3	34,1
Иркутская область	31,8	30,2	32,8	34,8	36,3	36,0

Таблица 2

Общая заболеваемость коксартрозом взрослого населения в Усть-Ордынском Бурятском округе за 2005–2012 гг. (‰₀₀₀)

Год	Число больных, абс.	Число жителей, прикрепленных к поликлинике в исследованном году, абс.	ДИ
2007	32	20102	15,9 (13,1÷16,7)
2008	59	19958	29,6 (25,7÷33,5)
2009	53	20051	26,4 (22,8÷30,0)
2010	42	19983	21,0 (17,8÷24,2)
2011	50	20012	25,0 (21,5÷28,5)
2012	57	20050	27,5 (23,8÷31,2)

Уровень заболеваемости коксартрозом увеличивается от 15,9 ‰₀₀₀ в 2007 г. до 27,5 ‰₀₀₀ в 2012 г., давая ежегодный прирост от 10,1 % в 2012 г. по сравнению с 2011 г. до 86,1 % между 2007 и 2008 гг. В период с 2008 по 2009 гг. наблюдается тенденция к уменьшению числа пациентов, обратившихся за медицинской помощью по поводу коксартроза (на 10,8 %), но с 2010 г. снова наблюдается увеличение числа обращений больных. Средний показатель заболеваемости равен 19,8 ‰₀₀₀.

Структура разных видов коксартроза в поликлинике представлена на 77,1 % первичным коксартрозом, 19,5 % составляет коксартроз неустановленной этиологии, посттравматический коксартроз занимает 3,4 %. Односторонний коксартроз составляет 61,8 %, на долю двустороннего коксартроза приходится 38,2 %.

По результатам нашего исследования мы видим, что среди больных коксартрозом преобладает группа пациентов без инвалидности. Она составляет 56,6 % (166 человек). Инвалиды составляют 43,4 % от всего числа больных: 2,2 % (6 человек) имеют I группу инвалидности, 15,3 % (45 человек) – II группу, и 25,9 % (76 человек) – III группу инвалидности.

ВЫВОДЫ

Общая заболеваемость коксартрозом в Усть-Ордынском Бурятском округе составляет 19,8 ‰₀₀₀. Годовые показатели заболеваемости колеблются неравномерно, повышаясь или понижаясь в разные периоды. Определить долю впервые заболевших коксартрозом пациентов не удалось в силу отсутствия информации о числе впервые обратившихся пациентах. Это затрудняет анализ причин колебания уровня распространенности по годам в регионе. Среди больных коксартрозом незначительно преобладают женщины (57,3 %). При соотношении в регионе доли мужчин и женщин как 45,7 к 54,3 можно утверждать, что мужчины и женщины страдают коксартрозом с одинаковой частотой. Средний возраст больных составляет 65 лет. Среди больных инвалиды составляют 43,4 %, в то время как доля пациентов без инвалидности составляет 56,6 %. В структуре заболевших большая часть пациентов страдает односторонним первичным коксартрозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Данчинова А.М., Батудаева Т.И., Меньшикова Л.В. Эпидемиология остеоартроза в Республике Бурятия // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – № 6. – С. 112–114.
2. Заболеваемость патологией крупных суставов и потребность взрослого населения в первичном эндопротезировании на примере г. Новосибирска (инфор. письмо). – Новосибирск, 2003. – 22 с.
3. Калягин А.Н., Казанцева Н.Ю., Горяев Ю.А. Динамика заболеваемости остеоартрозом в Иркутске // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 7. – С. 187–190.
4. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз: практическое руководство. – Киев: Морион, 2003. – 448 с.
5. Корьяк В.А., Черникова О.М., Сорокиных В.А. Эпидемиология коксартроза в г. Иркутск // Труды первого конгресса стран Шанхайской организации сотрудничества «Травматология, ортопедия и восстановительная медицина третьего тысячелетия». – Маньчжурия, 2013. – С. 55–56.
6. Петрачкова Т.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваний суставов в популяции города Иркутска: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2006. – 24 с.
7. Семенова Л.А., Раденска-Лоповок С.Г., Алексеева Л.И. Морфологическая характеристика остеоартроза // Архив патологии. – 2010. – Т. 72, № 2. – С. 47–51.
8. Lawrence R.C., Hoch L. Estimated of the prevalence of selected arthritic and musculoskeletal diseases in the United States // J. Rheumatol. – 1980. – Vol. 16, N 4. – P. 427–444.

REFERENCES

1. Danchinova A.M., Batudayeva T.I., Menshchikova L.V. Epidemiology of osteoarthritis in Buryat Republic // Sibirskiy medicinskiy jurnal (Irkutsk). – 2012. – N 6. – P. 112–114.
2. Sickness rate of large joints pathology and need of adult population in primary joint replacement on the example of Novosibirsk city (informational letter). – Novosibirsk, 2003. – 22 p.
3. Kalyagin A.N., Kazantseva N.Yu., Goriayev Yu.A. Dynamics of sickness rate of coxarthrosis in Irkutsk // Bull. VSNC SO RAMN. – 2005. – N 7. – P. 187–190.

4. Kovalenko V.N., Bortkevich O.P. Osteoarthritis: practical guidelines. – Kiev: Morion, 2003. – 448 p.
5. Korjak V.A., Chernikova O.M., Sorokovikov V.A. Epidemiology of coxarthrosis in Irkutsk // Trudi pervogo kongressa stran Shanhayskoy organizatsii sotrudnichestva "Travmatologiya i vosstanovitel'naya medicina tretyego tisyacheletiya". – Manchzhuriya, 2013. – P. 55–56.
6. Petrachkova T.N. Clinical-epidemiological characteristics of joint diseases in population of Irkutsk: thesis of dissertation of candidate of medical sciences. – Irkutsk, 2006. – 24 p.
7. Semionova L.A., Radenska-Lopovok S.G., Alekseyeva L.I. Morphological characteristics of osteoarthritis // Arhiv patologii. – 2010. – Vol. 72, N 2. – P. 47–51.
8. Lawrence R.C., Hoch L. Estimated of the prevalence of selected arthritic and musculoskeletal diseases in the United States // J. Rheumatol. – 1980. – Vol. 16, N 4. – P. 427–444.

Сведения об авторах

Корьяк Валентина Александровна – старший преподаватель кафедры патологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; e-mail: koryakvalentina@list.ru)

Ботвинкин Александр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой эпидемиологии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Сороковиков Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФБГУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и нейрохирургии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава РФ

Черникова Ольга Михайловна – главный врач клиники ФБГУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Information about the authors

Korjak Valentina Aleksandrovna – senior lecturer of Department of pathological anatomy with the course of clinical immunology and allergology of Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya str., 1, Irkutsk, 664003; e-mail: koryakvalentina@list.ru)

Botvinkin Aleksandr Dmitrievich – doctor of medical sciences, professor, vice-rector for scientific work, head of the Department of epidemiology of Irkutsk State Medical University

Sorokovikov Vladimir Alekseyevich – doctor of medical sciences, professor, deputy director for scientific work of Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, head of the department of traumatology, orthopedics and neurosurgery of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education

Chernikova Olga Mikhaylovna – Dean of Medicine of Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS

Г.М. Шайхиева ¹, Г.Е. Ефимов ¹, Т.В. Кайданек ¹, З.А. Шагиева ²

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВСПЫШЕК ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН В 2007–2011 ГГ.

¹ ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Уфа)

² Управление Роспотребнадзора по РБ (Уфа)

Приведены данные об эпидемиологических особенностях проявления вспышек острых кишечных инфекций (ОКИ) на территории Республики Башкортостан (РБ) за пятилетний период, полученные в ходе анализа годовых отчетных форм № 23 «Сведения о вспышках инфекционных заболеваний». В последние годы выявлено нарастание числа возникающих вспышек ОКИ и увеличение количества пораженного населения, что особенно отчетливо проявляется в вспышках, регистрируемых в организованных коллективах детей и сопровождающихся устойчивой тенденцией расширения спектра возбудителей (при преобладании сальмонелл), передающихся преимущественно (60–100 %) пищевым путем. Обоснована необходимость учета выявленных особенностей формирования и проявления вспышечной заболеваемости ОКИ в ходе реализации системы эпидемиологического надзора за ними на региональном и муниципальном уровнях, с оптимизацией всех его компонентов.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, вспышки, заболеваемость, этиология, пути передачи, поражаемые контингенты, эпидемиологический надзор

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF OUTBREAKS OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS IN BASHKORTOSTAN IN 2007–2011

G.M. Shaikhiyeva ¹, G.E. Yefimov ¹, T.V. Kaidanek ¹, Z.A. Shagiyeva ²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa

² Department of Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare at Bashkortostan Republic, Ufa

The article presents data about epidemiological characteristics of outbreaks of acute intestinal infections in Bashkortostan for the five-year period, which were obtained in the course of analysis of annual reporting forms # 23 "Information of outbreaks of infectious diseases". Last few years the increasing number of outbreaks of acute intestinal infections and growing quantity of afflicted population are discovered, which is distinctly manifested in outbreaks, registered in organized groups of children and accompanied by steady spreading of pathogens spectrum (with prevalence of Salmonella), mainly transmitted (in 60–100 %) by food. The article also brings up the issue of the necessity of taking into account the identified characteristics of formation and manifestation of outbreaks of acute intestinal infections during the implementation of the system of epidemiological surveillance at regional and municipal levels, with optimization of all its components.

Key words: acute intestinal infections, outbreaks, incidence, etiology, the ways of transmission, affected population, epidemiological surveillance

ВВЕДЕНИЕ

В структуре инфекционной патологии, исключая грипп и острые респираторные заболевания, существенную долю занимают острые кишечные инфекции (ОКИ), которые имеют повсеместное и устойчивое распространение, нередко сопровождаясь хронизацией процесса, высокой частотой развития тяжелых форм, а также инвалидизацией и случаями летальных исходов [1, 3, 14]. В эпидемиологическом отношении наблюдаемая ситуация по ОКИ может существенно усугубляться возникновением вспышечной заболеваемости, что является своего рода индикатором эпидемиологического неблагополучия, косвенным свидетельством низкого качества проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий. Очевидно, с недостаточной эффективностью этих мер в определенной мере связаны наблюдавшиеся в Российской Федерации (РФ) в 2005–2010 гг. существенные колебания удельного веса вспышек ОКИ (от 29,1 до 95,8 %) в структуре всей вспышечной заболеваемости. В этот

период ежегодно возникало более 500 вспышек ОКИ, с тенденцией увеличения их в лечебно-профилактических организациях, на фоне общего роста числа вспышек, в том числе вспышек ОКИ неустановленной этиологии [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13]. Но даже при идентификации этиологического фактора вспышки, зачастую не удается определить источник инфекции, пути и факторы передачи возбудителя, что возможно лишь при использовании методов внутривидового типирования выделенных культур. Изложенное предопределяет необходимость своевременного выявления меняющихся в динамике наблюдения причин и условий возникновения вспышечной заболеваемости ОКИ, а в прогностическом смысле – потребность в надлежащей разработке мероприятий предэпидемического характера, направленных на снижение риска возникновения и распространения не только групповых, но и единичных случаев ОКИ.

В связи с этим, целью исследования явилось выявление эпидемиологических особенностей проявления вспышек острых кишечных инфек-

ций на территории Республики Башкортостан в 2007–2011 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика вспышек ОКИ на территории Республики Башкортостан (РБ) проводилась на основании анализа данных годовой отчетной формы № 23 «Сведения о вспышках инфекционных заболеваний» в 2007–2011 гг., включающих информацию о характере эпидемических вспышек ОКИ по путям передачи возбудителя и группах поражаемых контингентов людей (по типу учреждений, в которых возникали вспышки и по доле детей взрослых пострадавших при вспышках), а также этиологическим агентам вспышечной заболеваемости. Необходимые расчеты и анализ проведены с использованием программных сред Microsoft Office Excel. Работа с текстовым форматом осуществлялась с использованием программных сред Microsoft Office Word.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В анализируемый период на долю вспышек ОКИ среди всей зарегистрированной вспышечной заболеваемости в РБ приходилось в среднем 96,1 % (табл. 1).

Этот показатель существенно превосходил аналогичный, регистрируемый в РФ (59,5 %). Общее же число зарегистрированных вспышек ОКИ в РБ составило 43, и их количество в отдельные годы колебалось от 5 до 13 случаев, при среднем значении 8,6 в год, что составило 1,36 % от общероссийского показателя. Совокупное число людей, вовлеченных в эти вспышки, достигло 574, при варьировании их количества в отдельные годы наблюдения от 46 до 160 человек, с усредненным значением 114,8 чел. в год. При этом в среднем, в каждую зарегистрированную вспышку ОКИ (показатель очаговости) вовлекалось 13,3 чел. Эта величина оказалась сопоставимой со средним показателем очаговости по РФ в целом (13,5 чел. в год), что указывает на сходную интенсивность развития эпидемического процесса вспышечной заболеваемости ОКИ в республике с таковой на федеральном уровне [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15].

Детское (0–17 лет) и взрослое население (18 лет и старше) РБ в разные годы наблюдения вовлекались в формирование вспышечной заболеваемости с различной активностью. Так, если в 2009–2010 гг. в возрастной структуре вспышечной заболеваемости

Таблица 1

Вспышечная заболеваемость острыми кишечными инфекциями на территории Республики Башкортостан в 2007–2011 гг.

Анализируемые величины	Исследуемые годы					Среднегодовые показатели	
	2007	2008	2009	2010	2011	РБ	РФ*
Число вспышек ОКИ	10	8	5	7	13	8,6	630,5
Удельный вес вспышек ОКИ в структуре всей вспышечной заболеваемости, %	100	100	100	87,5	92,9	96,1	59,5
Число пострадавших во вспышках ОКИ	160	76	46	148	144	114,8	8695,8
Показатель очаговости	16,0	9,5	9,2	21,1	11,1	13,3	13,5

Примечание: * – при отсутствии данных по РФ за 2011 г.

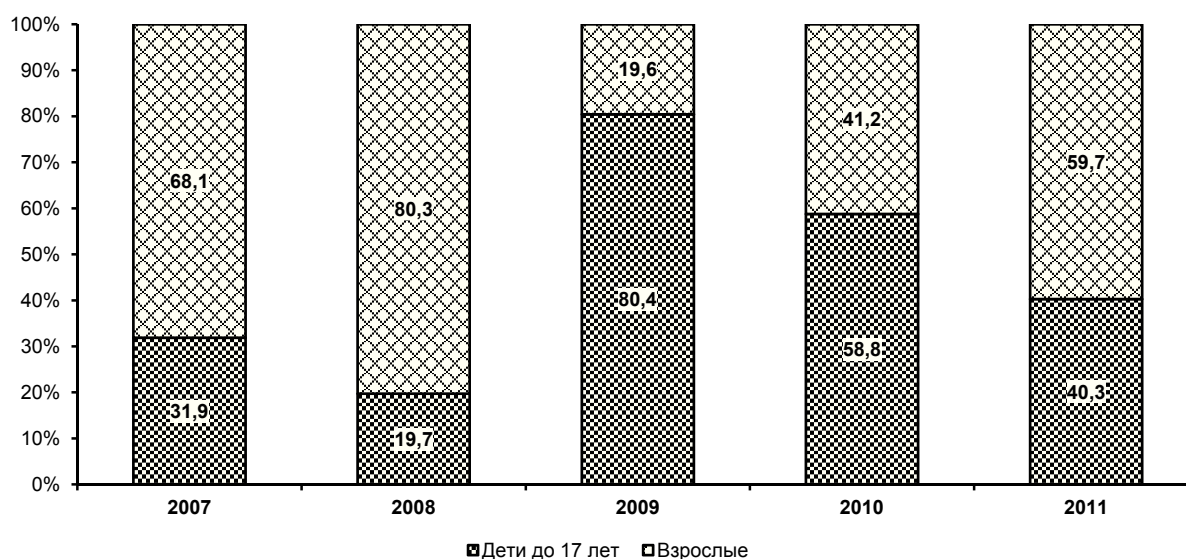


Рис. 1. Удельный вес детей и взрослых во вспышках острых кишечных инфекций в Республике Башкортостан в 2007–2011 гг.

ОКИ основная доля заболевших приходилась на детей (58,8–80,4 %), то в 2007–2008 и 2011 гг. в преобладало взрослое население (рис. 1).

Наблюдаемые изменения структуры пострадавших во вспышках ОКИ за анализируемый период исследования достаточно четко соотносились с особенностями распределения вспышек ОКИ среди организованных и неорганизованных коллективов населения республики. В частности, в 2007–2008 и 2011 гг. вспышки ОКИ в 87,5–90 % случаев регистрировались среди взрослого населения РБ вне каких-либо учреждений и организаций. В то же время, в 2009–2010 гг. вспышки ОКИ, обусловленные в большинстве случаев детьми до 17 лет, регистрировались преимущественно в различных учреждениях республики (57,1–80 %) (рис. 2).

В структуре этих учреждений в большинстве анализируемых лет преобладали общеобразовательные и детские дошкольные организации (рис. 3).

При этом в последние годы наблюдаемого периода, и особенно в 2011 г., отмечалось значительное увеличение числа профилей учреждений, в которых регистрировались вспышки ОКИ, что указывает на возможное ослабление системы санитарно-эпидемиологического контроля за ними в целом, и имеющие место нарушения санитарного законодательства в них. Указанные предположения согласуются с данными, приводимыми в целом по РФ, где более 70 % всех вспышек в настоящее время регистрируются в учреждениях, плановые мероприятия по надзору в отношении которых проводились более двух лет назад, или не осуществлялись вообще, в связи с недавним их открытием [13].

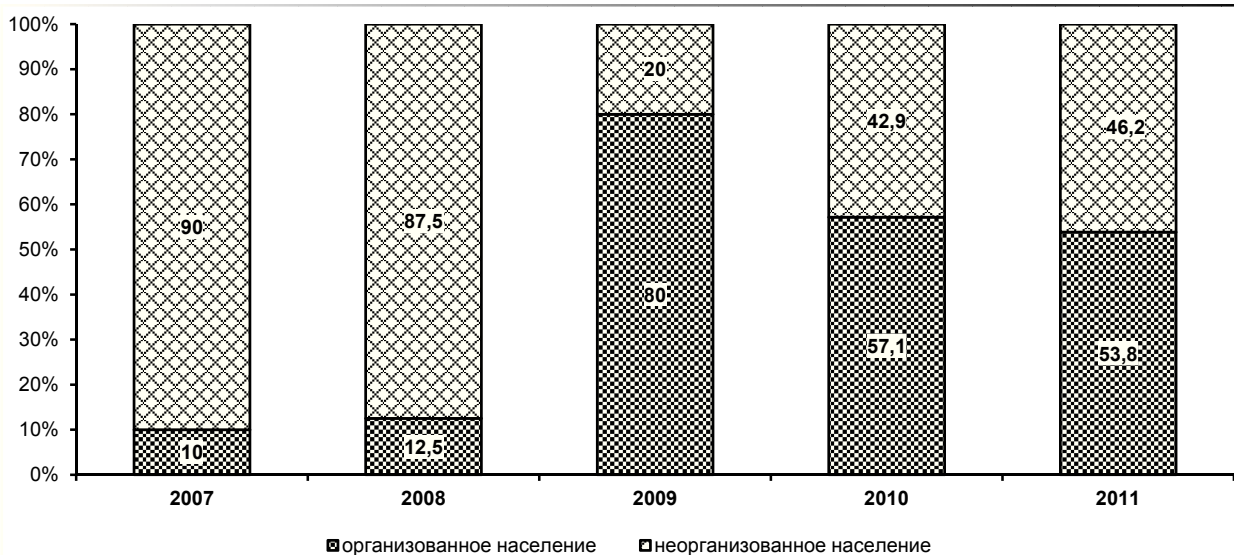


Рис. 2. Распределение вспышек острых кишечных инфекций среди организованного и неорганизованного населения Республики Башкортостан в 2007–2011 гг.

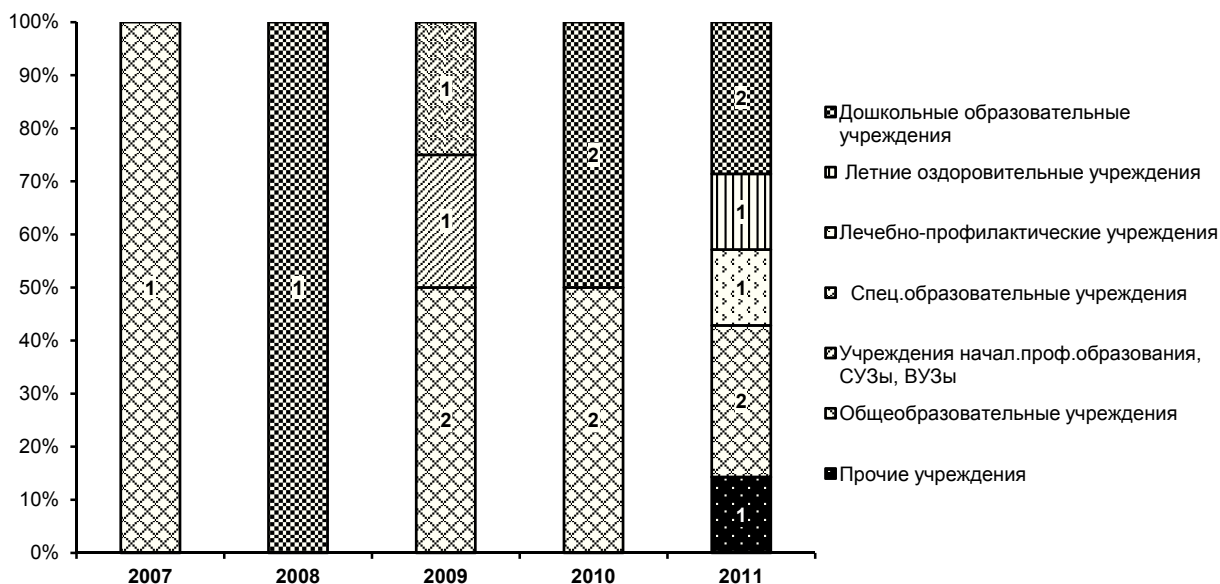


Рис. 3. Структура учреждений Республики Башкортостан со вспышками острых кишечных инфекций в 2007–2011 гг.

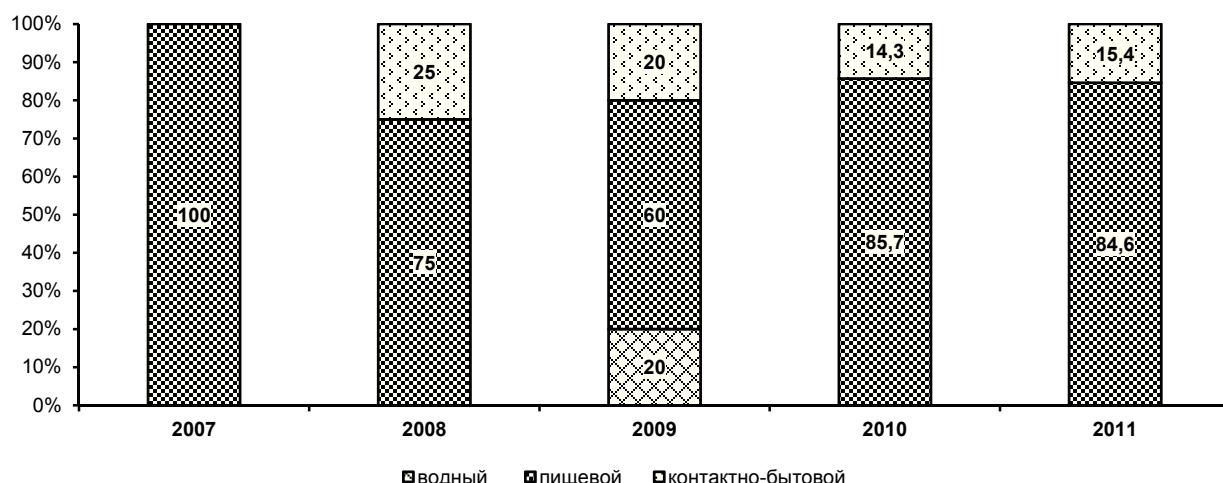


Рис. 4. Структура путей передачи при вспышечной заболеваемости острыми кишечными инфекциями на территории Республики Башкортостан в 2007–2011 гг.

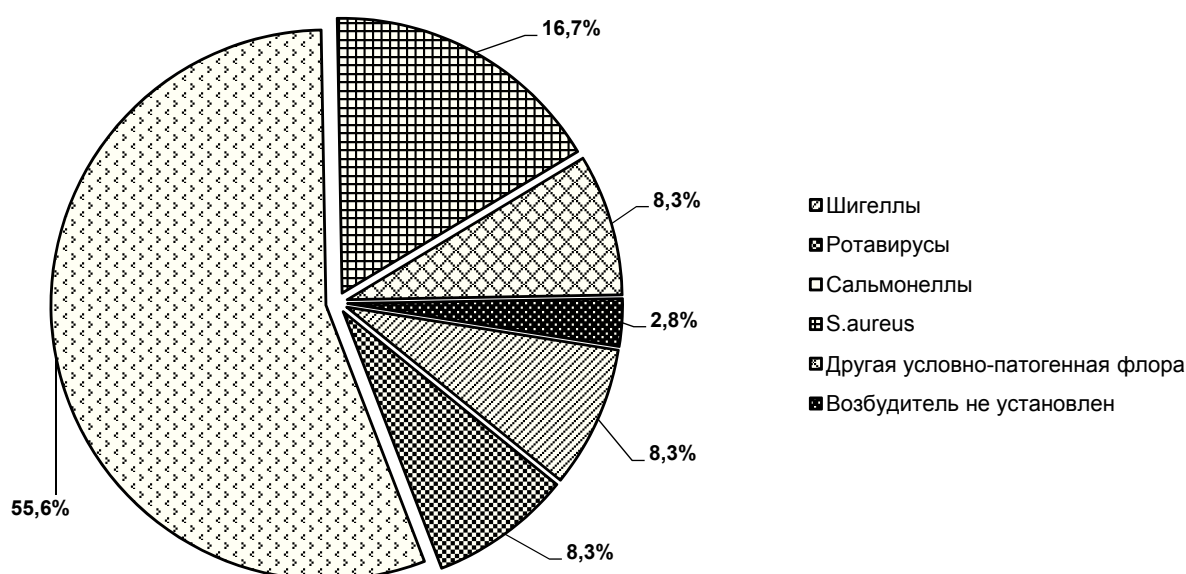


Рис. 5. Этиологическая структура вспышек острых кишечных инфекций на территории Республики Башкортостан в 2007–2011 гг.

Зарегистрированные за анализируемый период в РБ вспышки ОКИ распространялись преимущественно пищевым путем, доля которого в отдельные годы наблюдений колебалась от 60 до 100 % (рис. 4).

Выявленное преимущество пищевого пути передачи возбудителя в эпидемических вспышках ОКИ, зарегистрированных в РБ, в целом не противоречит общим закономерностям, наблюдаемым в РФ [12, 15]. При этом все случаи пищевых вспышек ОКИ в республике выявлялись либо на предприятиях пищевой промышленности, общественного питания и торговли, пищеблоках, либо были связаны с домашним питанием, но без участия в этом продукции молокоперерабатывающих предприятий и молочных кухонь для детей. В последние годы, возможно как результат несоблюдения санитарно-эпидемиологического и дезинфекционного режимов на предприятиях общественного питания, стали регистрироваться вспышки ОКИ контактно-бытового характера. Вместе с тем, не исключается участие в

развитии вспышечной заболеваемости ОКИ в РБ и водного фактора, в результате вторичного загрязнения питьевой воды или же употребления воды неизвестного происхождения. Употребление последней обусловило возникновение водной вспышки в 2009 г. в общежитии ГОУ СПО культуры и искусства РБ «Октябрьское музыкальное училище», в период аварии на водопроводе. Водные вспышки ОКИ, связанные с централизованным водоснабжением и открытыми водоемами, в 2007–2011 гг. на территории республики отсутствовали.

В этиологическом отношении совокупность анализируемых вспышек ОКИ в РБ вызывалась достаточно широким спектром микроорганизмов (рис. 5).

Наиболее часто они были обусловлены сальмонеллами (55,6 %) и группой условно-патогенных микроорганизмов (25 %); существенно меньше, но равными долями, они вызывались шигеллами (8,3 %) и ротавирусами (8,3 %). В одном случае вспышки ОКИ,

Таблица 2

Динамические изменения в этиологической структуре вспышечной заболеваемости острыми кишечными инфекциями на территории Республики Башкортостан в 2007–2011 гг.

Этиологический фактор	Исследуемые годы				
	2007	2008	2009	2010	2011
<i>Sh. flexneri</i>	0	0	1	0	2
Ротавирусы	0	1	0	1	1
<i>S. enteritidis</i>	9	4	1	4	2
<i>S. aureus</i>	0	0	1	2	3
<i>Citrobacter diversus</i>	0	0	1	0	0
<i>Klebsiellae spp.</i>	0	0	0	0	1
<i>E. coli</i> O144:K	0	0	0	0	1
Возбудитель не установлен	0	0	1	0	0

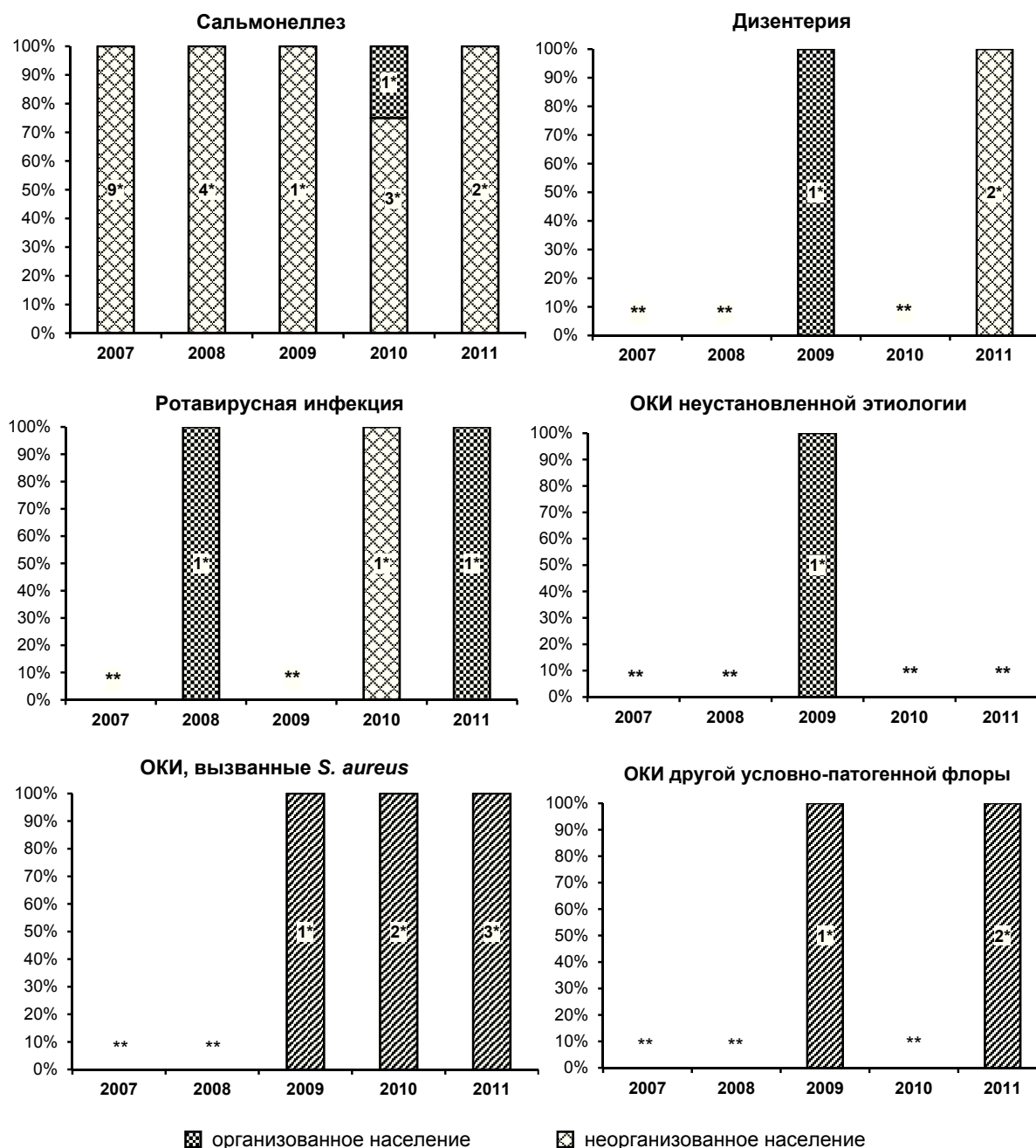


Рис. 6. Структура вспышек различных острых кишечных инфекций по характеру поражаемого населения Республики Башкортостан в 2007–2011 гг.: * – число зарегистрированных вспышек; ** – вспышки отсутствовали.

зарегистрированной в 2009 г., определить возбудителя не удалось (2,8 %).

В динамике вспышечной заболеваемости ОКИ отмечались существенные изменения их этиологической структуры (табл. 2).

Так, если в начале анализируемого периода (2007–2008 гг.) регистрировались преимущественно вспышки ОКИ, обусловленные сальмонеллами, то в последующие годы (2009–2011 гг.) спектр вызывающих их возбудителей существенно расширился за счет шигелл, ротавирусов и условно-патогенной флоры.

При этом отмечались существенные различия в этиологии вспышек ОКИ, регистрируемых в организованных и неорганизованных коллективах детского и взрослого населения РБ (рис. 6. 7).

Так, все случаи сальмонеллеза, кроме вспышки, зарегистрированной в 2010 г. в детском дошкольном

учреждении, выявлялись среди неорганизованного населения РБ, и на 55,9–77,8 % были обусловлены поражением взрослых, выделявших, как и организованные дети дошкольного учреждения, *S. enteritidis*. При дизентерии две из трех вспышек, вызванных *Sh. flexneri* 2a и 5b, регистрировались среди населения республики, и одна (в 2009 г.) – в ГОУ «Специальный коррекционный детский дом № 2 для детей с отклонениями в развитии, оставшихся без попечения родителей», со сходной частотой участия в них как взрослых, так и детей (20–58,8 и 41,2–80 % соответственно). Две вспышки ротавирусной инфекции из трех зарегистрированных возникли среди организованных коллективов дошкольного (2008 г.) и общеобразовательного (2011 г.) учреждений, и были обусловлены 100% вовлечением в них детского населения. Во вспышках ОКИ, обусловленных *S. aureus*, зарегистрированных в наблюдаемый пе-

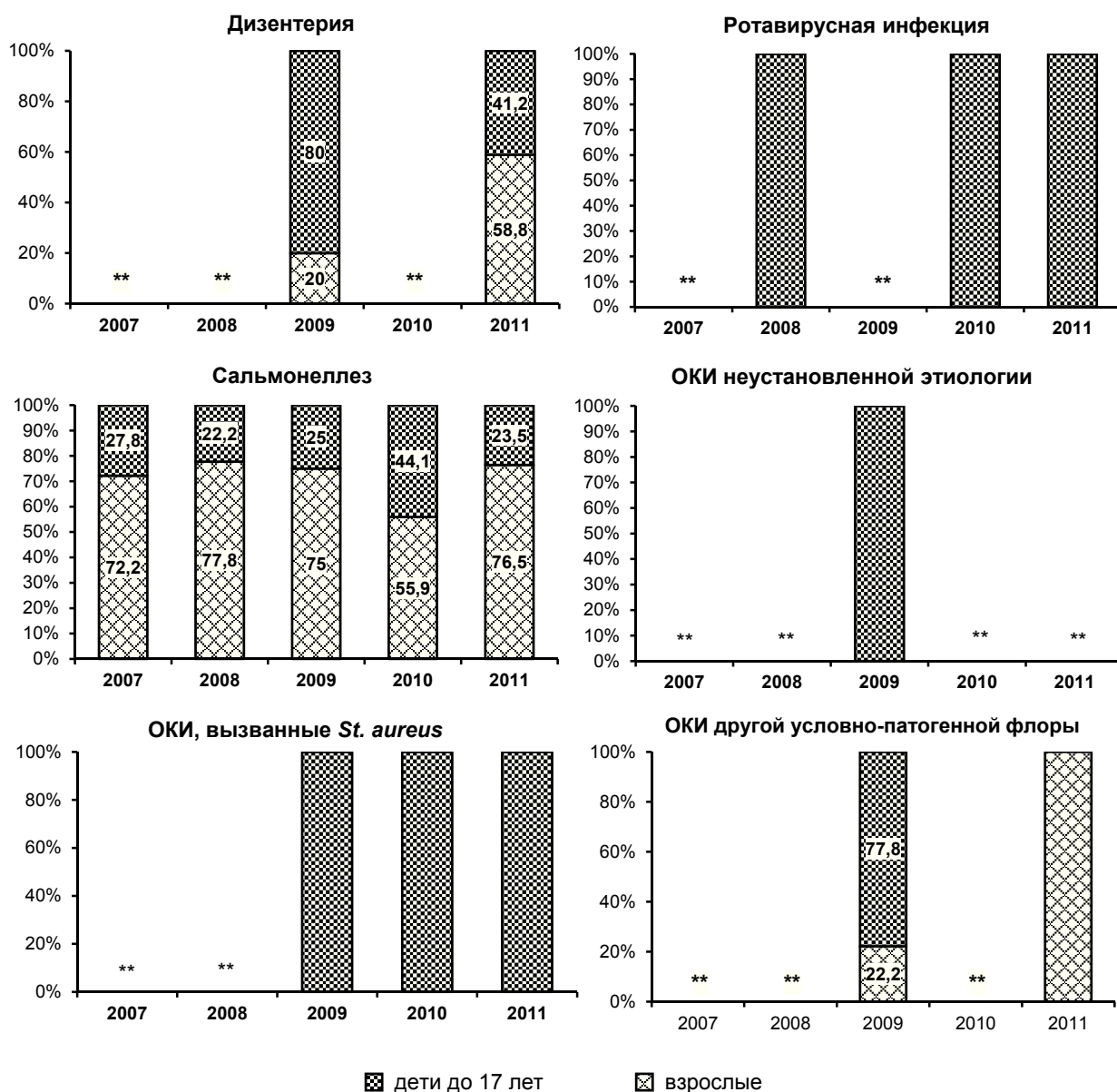


Рис. 7. Удельный вес пострадавших взрослых и детей во вспышках различных острых кишечных инфекций на территории Республики Башкортостан в 2007–2011 гг.: ** – вспышки отсутствовали.

риод только в детских учреждениях (в дошкольном образовательном учреждении – 2 вспышки в 2011 г., в общеобразовательном учреждении – 1 вспышка в 2009 г. и 2 вспышки в 2010 г., в летнем оздоровительном учреждении – 1 вспышка в 2011 г.) также выявлено 100% поражение детского населения. В то же время, во вспышках ОКИ, обусловленных другими условно-патогенными микроорганизмами (1 – в учреждении среднего профессионального образования в 2009 г., в качестве этиологии был определен *Citrobacter diverzus*, и 2 – в лечебно-профилактическом учреждении в 2011 г., возбудителями явились *Klebsiellae spp.* и *E. coli O144:K*), поражаются как дети, так и взрослые, с частотой 77,8 и 22,2–100 % соответственно.

Полученные результаты свидетельствуют о нарастании в последние годы числа возникающих вспышек ОКИ и увеличении количества поражаемого в них населения, что указывает, наряду с показателем очаговости, на столь же неблагоприятную, как и в РФ, эпидемиологическую ситуацию по вспышечной заболеваемости этими инфекциями [15]. Особенно отчетливо это проявилось при вспышках ОКИ, регистрируемых в организованных коллективах детей, которые сопровождались устойчивой тенденцией расширения спектра этиологических агентов, передающихся преимущественно пищевым путем. Данный путь столь же активно реализовывался и среди неорганизованного взрослого населения, особенно при вспышках, обусловленных *S. enteritidis*. В целом, выявленные особенности формирования, проявления вспышечной заболеваемости ОКИ и характера динамических изменений спектра этиологических агентов данных инфекций необходимо учитывать в ходе реализации системы эпидемиологического надзора за ОКИ на региональном и муниципальном уровнях, с оптимизацией всех его компонентов (информационного, диагностического и управленческого).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадлеева М.В., Мархаев А.Г., Убеева И.П. Роль медицинского персонала в профилактике внутрибольничных инфекций // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 2 (72). – С. 124–128.
2. Недачин А.Е., Артемова Т.З., Дмитриева Р.А. и др. Проблемы эпидемической безопасности питьевого водопользования населения России // Гигиена и санитария. – 2005. – № 6. – С. 14–19.
3. Онищенко Г.Г. Актуальные проблемы современной эпидемиологии (Материалы к докладу на Всероссийской научной конференции «Проблемы современной эпидемиологии. Перспективные средства и методы лабораторной диагностики и профилактики актуальных инфекций») // Гигиена и санитария. – 2011. – № 4. – С. 4–13.
4. Онищенко Г.Г. Основные направления профилактики инфекционных и паразитарных болезней // Материалы X съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. – М., 2012. – 87 с.

5. О санитарно-эпидемиологической обстановке в российской Федерации в 2005 году: Государственный доклад. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2006. – 302 с.

6. О санитарно-эпидемиологической обстановке в российской Федерации в 2006 году: Государственный доклад. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2007. – 360 с.

7. О санитарно-эпидемиологической обстановке в российской Федерации в 2007 году: Государственный доклад. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008. – 397 с.

8. О санитарно-эпидемиологической обстановке в российской Федерации в 2008 году: Государственный доклад. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. – 467 с.

9. О санитарно-эпидемиологической обстановке в российской Федерации в 2009 году: Государственный доклад. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. – 456 с.

10. О санитарно-эпидемиологической обстановке в российской Федерации в 2010 году: Государственный доклад. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. – 431 с.

11. О санитарно-эпидемиологической обстановке в российской Федерации в 2011 году: Государственный доклад. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2012. – 316 с.

12. Основные направления профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний // Материалы X съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. – М., 2012. – 87 с.

13. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ № 133 от 21.10.2010 «Об оптимизации противоэпидемической работы и утверждении акта эпидемиологического расследования очага инфекционной (паразитарной) болезни с установлением причинно-следственных связей».

14. Сергеев В.И. Эпидемиология острых кишечных инфекций. – Пермь: ГОУ ВПО им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава, 2008. – 280 с.

15. Шкарин В.В., Саперкин Н.В., Благоданова А.С. Вспышечная заболеваемость в России (по данным государственных докладов «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации») // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2013. – № 5. – С. 4–8.

REFERENCES

1. Badleyeva M.V., Markhayev A.G. Ubeyeva I.P. Role of the medical personnel in prevention of intrahospital infections // Bul. VSNC SO RAMN. – 2010. – N 2 (72). – P. 124–128.
2. Nedachin A.E., Artemova T.Z., Dmitriyeva R.A. et al. Problems of epidemical safety of drinking water consumption of the population of Russia // Gigena i sanitariya. – 2005. – N 6. – P. 14–19.
3. Onishchenko G.G. Actual problems of modern epidemiology (Materials to the report at the All-Russian scientific conference "Problems of modern epidemiology.

Perspective means and methods of laboratory diagnostics and prevention of actual infections”) // *Gigiena i sanitariya*. – 2011. – N 4. – P. 4–13.

4. Onishchenko G.G. Main directions of prevention of infectious and parasitic diseases (Materials of the X congress of the All-Russian scientific and practical society of epidemiologists, microbiologists and parasitologists). – Moskva, 2012. – 87 p.

5. About a sanitary and epidemiologic situation in the Russian Federation in 2005: State report. – Moskva: Federal center of hygiene and Rospotrebnadzor epidemiology, 2006. – 302 p.

6. About a sanitary and epidemiologic situation in the Russian Federation in 2006: State report. – Moskva: Federal center of hygiene and Rospotrebnadzor epidemiology, 2007. – 360 p.

7. About a sanitary and epidemiologic situation in the Russian Federation in 2007: State report. – Moskva: Federal center of hygiene and Rospotrebnadzor epidemiology, 2008. – 397 p.

8. About a sanitary and epidemiologic situation in the Russian Federation in 2008: State report. – Moskva: Federal center of hygiene and Rospotrebnadzor epidemiology, 2009. – 467 p.

9. About a sanitary and epidemiologic situation in the Russian Federation in 2009: State report. – Moskva: Federal center of hygiene and Rospotrebnadzor epidemiology, 2010. – 456 p.

10. About a sanitary and epidemiologic situation in the Russian Federation in 2010: State report. – Moskva: Federal center of hygiene and Rospotrebnadzor epidemiology, 2011. – 431 p.

11. About a sanitary and epidemiologic situation in the Russian Federation in 2011: State report. – Moskva: Federal center of hygiene and Rospotrebnadzor epidemiology, 2012. – 316 p.

12. Main directions of prevention of infectious and parasitic diseases. Materials of the X congress of the All-Russian scientific and practical society of epidemiologists, microbiologists and parasitologists. – Moskva, 2012. – 87 p.

13. The resolution of the Chief state health officer of the Russian Federation № 133 of 21.10.2010 “About optimization of anti-epidemic work and the adoption of the act of epidemiological investigation of the center of an infectious (parasitic) disease with establishment of relationships of cause and effect”.

14. Sergevnik V.I. Epidemiology of acute intestinal infections. – Perm: Public Educational Institution of Higher Professional Training named after acad. E.A. Wagner, 2008. – 280 p.

15. Shkarin V.V., Saperkin N.V., Blagonravova A.S. Incidence of outbreaks of acute intestinal infections in Russia (according to the state reports “About a sanitary and epidemiologic situation in the Russian Federation”) // *Epidemiologia i infektsionniye bolezni. Aktualniye voprosi*. – 2013. – N 5. – P. 4–8.

Сведения об авторах

Шайхиева Гульназ Мубараковна – ассистент кафедры эпидемиологии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (450000, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3; тел.: 8 (347) 272-11-60; e-mail: schaichieva@mail.ru)

Ефимов Георгий Емельянович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой эпидемиологии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (e-mail: epidefim@mail.ru)

Кайданек Тамара Вячеславовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (e-mail: tkajdanek@mail.ru)

Шагиева Зухра Авгановна – заместитель начальника Отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по РБ (450054, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Р. Зорге, д. 58 Тел.: +7 (347) 229-90-98; e-mail: Shagieva_ZA@02.rospotrebnadzor.ru)

Information about the authors

Shaykhiyeva Gulnaz Mubarakovna – senior lecturer at the department of epidemiology at Bashkir State Medical University (Lenin str., 3, Ufa, the Republic of Bashkortostan, 450000; tel.: 8 (347) 272-11-60; e-mail: schaichieva@mail.ru)

Yefimov Georgy Yemelyanovich – M.D., the head of the department of epidemiology at Bashkir State Medical University (e-mail: epidefim@mail.ru)

Kajdanek Tamara Vyacheslavovna – candidate of medical science, associate professor of the department of epidemiology at Bashkir State Medical University (Lenin str., 3, Ufa, the Republic of Bashkortostan, 450000; tel.: 8 (347) 272-11-60; e-mail: tkajdanek@mail.ru)

Shagieva Zuhra Avganovna – deputy chief of the Department of the epidemiological surveillance of Administration of Rospotrebnadzor at Bashkortostan Republic (R. Zorge str., 58, Ufa, the Republic of Bashkortostan, 450054; tel.: +7 (347) 229-90-98; e-mail: Shagieva_ZA@02.rospotrebnadzor.ru)

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

УДК 616.24-036.12-073.75

Н.А. Горбунов, А.П. Дергилёв, Л.Д. Сидорова

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Новосибирск)

Представлен обзор литературы по проблеме диагностики обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), рассмотрены основные методы лучевой диагностики ХОБЛ. Описаны диагностические возможности экранно-пленочной рентгенографии, функциональной малодозовой цифровой флюорографии (МЦФГ), компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), инспираторно-экспираторной КТВР, вентиляционно-перфузионной пульмосцинтиграфии и магнитно-резонансной томографии у пациентов с обострением ХОБЛ. Показаны преимущества применения функциональной МЦФГ у пациентов с обострением ХОБЛ.

Ключевые слова: обострение хронической обструктивной болезни легких, методы лучевой диагностики обострения ХОБЛ, функциональная малодозовая цифровая флюорография

RADIOLOGICAL DIAGNOSIS OF COPD EXACERBATIONS

N.A. Gorbunov, A.P. Dergilev, L.D. Sidorova

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

The review of literature on the problem of diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is presented and the main radiological techniques of COPD exacerbation are reviewed in the article. Diagnostic possibilities of screen-film radiography, functional low-dose digital fluorography (LDDR), high-resolution computed tomography (HRCT), inspiration-expiration HRCT, ventilation-perfusion pulmoscintigraphy and magnetic resonance tomography in patients with COPD exacerbation were described. The advantages of functional LDDR in patients with COPD exacerbation were shown.

Key words: exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, radiological techniques of COPD exacerbation, functional low-dose digital fluorography

Поиск проводили по базам данных «Medline» и «E-Library» (1998–2012). Просматривали библиографию материалов конференций по лучевой диагностике, проводя поиск вручную по материалам конференций за период 2005–2013 гг. Дополнительные ссылки были найдены в обзорах, других интересующих нас статьях и получены от экспертов в данной области.

Основной причиной обращения больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) за медицинской помощью является развитие обострений заболевания [3, 4, 48, 53].

Бактериальные и вирусные инфекции бронхального дерева традиционно рассматриваются как ведущая причина обострения ХОБЛ. Однако примерно в половине всех случаев причинами обострения заболевания могут быть неинфекционные факторы: атмосферные поллютанты, застойные явления в малом круге кровообращения, тромбоэмболии ветвей легочной артерии, бронхоспазм, ятрогенные причины (неадекватная кислородотерапия, седативные препараты) [3, 13, 16].

Обострения часто требуют не только назначения дополнительной терапии, но и госпитализации больных. Последствия обострений ХОБЛ имеют крайне неблагоприятный характер: ускорение про-

грессирования заболевания, ухудшение качества жизни больных, значительные экономические потери. Тяжелое обострение заболевания является основной причиной смерти больных ХОБЛ. Широко используется следующее определение: обострение ХОБЛ – это относительно длительное (не менее 24 ч.) ухудшение состояния больного, по своей тяжести выходящее за пределы нормальной суточной вариабельности симптомов, характеризующееся острым началом и требующее изменения схемы обычной терапии [1, 2, 3].

При обострении ХОБЛ лучевое исследование проводится для исключения пневмонии или абсцесса легкого, а также венозного застоя и отека легких при левожелудочковой недостаточности.

Лучевое исследование пациента с обострением ХОБЛ начинается со стандартной рентгенографии (флюорографии) органов грудной полости в прямой и правой боковой проекциях при вертикальном положении пациента. В последние годы все более широкое распространение получает цифровая рентгенография легких. Преимуществом цифровой рентгенографии является стандартно высокое качество изображения, не зависящее от особенностей фотохимической обработки пленки. Цифровые изображения имеют

значительно более широкий динамический диапазон, позволяющий одновременно анализировать как легочную ткань, так и плотные структуры средостения. Кроме того, цифровое изображение может быть подвергнуто дополнительной обработке с помощью математических программ, что в ряде случаев позволяет выявить новые симптомы. При наличии клинических показаний или сомнительных результатах рентгенографии может быть проведена компьютерная томография (КТ) легких. Введение в клиническую практику компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), в том числе экспираторной, значительно расширило возможности лучевой диагностики и позволило выявлять ряд характерных изменений в легких, часто невидимых на обычных рентгенограммах. Другие методы визуализации – ультразвуковое и радионуклидное исследование, магнитно-резонансная томография – имеют ограниченное значение для диагностики обострений ХОБЛ [7, 9, 15, 18, 24, 32, 35, 42].

Обычно при легкой степени ХОБЛ существенные рентгенологические изменения на традиционных пленочных рентгенограммах органов грудной клетки не обнаруживаются. Тем не менее, считается, что при клинической 0 стадии хронической обструктивной болезни легких спирометрия и клинические данные не выявляют отклонений от нормы, следовательно, лучевая диагностика более чувствительна в выявлении бронхиальной обструкции, чем функциональные тесты [37].

У больных со средней и тяжелой степенью ХОБЛ выявляются следующие рентгенологические изменения: низкое расположение купола диафрагмы, уплощение и ограничение ее подвижности; гипервоздушность легочных полей, воздушные буллы и увеличение ретростерального пространства; сужение и вытянутость сердечной тени («капельное» сердце); на фоне обеднения сосудистого рисунка определяется утолщение и уплотнение стенок бронхов, то есть выявляется ряд признаков, характеризующих воспалительный процесс в бронхиальном дереве и наличие эмфиземы легких, что подтверждается литературными данными [46].

Рентгенограмма органов грудной клетки у больных с обострением ХОБЛ практически не отличается от картины легких при стабильном состоянии; чаще всего выявляют классические признаки эмфиземы легких (повышенная прозрачность легочных полей, уплощение диафрагмы, расширение ретростерального пространства, уменьшение числа и калибра легочных сосудов в периферических зонах) и хронического бронхита (усиление легочного рисунка, особенно в базальных отделах). Однако при помощи рентгенографии можно выявить признаки пневмонии, ателектазов, застойных явлений в легких, которые не выявляются при физическом обследовании [2].

У некоторых пациентов отмечается сочетание рентгенологических симптомов хронической обструктивной болезни легких и признаков легочной гипертензии: усиление и обогащение легочного рисунка преимущественно за счет сосудистого компонента, расширение корней легких за счет ветвей

легочной артерии, увеличение границ сердечной тени за счет правого желудочка. Дело в том, что в ряде случаев у пациентов с ХОБЛ прогрессирование обструкции дыхательных путей и гипоксемия приводят к развитию легочной гипертензии и хронического легочного сердца. На рентгенограммах органов грудной клетки отмечается увеличение легочной артерии [23, 28, 63].

Использование вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких в статическом режиме позволяет получить дополнительные сцинтиграфические критерии не только при ограниченных, но и при диффузных поражениях респираторной системы [19, 20, 21].

У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) I–II стадии были изучены диагностические возможности вентиляционно-перфузионной пульмоносцинтиграфии в оценке нарушений легочной микроциркуляции и вентиляции. Сцинтиграфические исследования были выполнены на гамма-камере «Омега-500» (Technicare, США – Германия). При ХОБЛ обнаружено двухстороннее увеличение апикально-базального градиента перфузии и замедление альвеолярно-капиллярной проницаемости. Выявленные изменения сцинтиграфических показателей могут быть использованы в диагностике ХОБЛ [22].

У больных ХОБЛ уже при легкой степени тяжести течения выявляются диффузные нарушения перфузии преимущественно в верхних и плечевых отделах легких. Протяженность изменений, выявляемых при перфузионной сцинтиграфии, больше, чем протяженность морфологических изменений, выявляемых при компьютерной томографии (зоны эмфизематозной перестройки). А выявленные изменения микроциркуляции нарастают и носят необратимый характер [23].

В настоящее время общепринятым «золотым» стандартом для диагностики ХОБЛ считается компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) и ее модификации, что подтверждается многочисленными литературными источниками, которая, в отличие от МЦФГ и рентгенографии, позволяет выявлять такие патогномичные симптомы ХОБЛ, как «воздушные ловушки», саблевидная деформация трахеи, «дерево в почках». Частота выявления этих симптомов, по различным источникам, варьирует от 25 % до 75 %. Однако до сих пор роль компьютерной томографии в лучевой диагностике хронической обструктивной болезни легких недостаточно ясна и остается предметом дискуссий многих ученых [29, 30, 32].

С помощью КТВР уточняется локализация наиболее воздушных зон в легких. Денситометрическая плотность нормальной легочной ткани находится в пределах от –600 до –900 НУ. При эмфиземе этот показатель повышается до –900÷–1000 НУ. Кроме того, сравнение денситометрических показателей смежных участков легкого на вдохе и выдохе помогает определить не только перераздутые, но и плохо вентилируемые отделы [38, 49, 57, 62].

Мультисрезовая компьютерная томография (МСКТ) позволяет не только диагностировать ло-

кализованную форму буллезной эмфиземы легких, определять распространенность процесса, выбирать адекватную тактику хирургического лечения, но и оценивать послеоперационные результаты. Денситометрическая плотность внутри булл варьировала от -980 Н до -1000 Н. У большинства пациентов с локализованной формой буллезной эмфиземы легких были отмечены положительные результаты: на месте визуализируемых ранее булл определялись послеоперационные изменения – участки линейного фиброза с наличием танталовых скоб [25].

Одним из патогномоничных симптомов хронической обструктивной болезни легких при компьютерной томографии считается «саблевидная» деформация трахеи, которая не встречается у пациентов без ХОБЛ. Одни авторы объясняют деформацию трахеи давлением на нее эмфизематозных булл, но данные КТ опровергают эти утверждения; другие считают, что деформация обусловлена воспалением хрящей трахеи, но отсутствуют патоморфологические подтверждения [37].

Инспираторно-экспираторная КТВР является высокоинформативным методом при обследовании пациентов с ХОБЛ. При среднетяжелом и тяжелом течении ХОБЛ развивается панлобулярная эмфизема легких, которая характеризуется снижением плотности легочной ткани в результате повышения ее воздушности менее -900 НУ, также является одним из характерных признаков ХОБЛ [24, 40, 43].

Инспираторная КТВР в сочетании со спирометрией позволяет определить распространенность эмфиземы, в то время как экспираторная КТВР может отражать ограничение воздушного потока и гиперинфляцию легких. Экспираторная КТВР позволяет лучше оценивать проводимость воздухоносных путей к участкам легкого, содержащим воздушные ловушки. Наиболее информативными для оценки плотности являются участки легких на уровне бифуркации трахеи (95 %) и дуги аорты (93 %), в меньшей степени – в базальных отделах (83 %) [10, 44, 52, 54, 55].

Инспираторно-экспираторная КТ предоставляет важные диагностические сведения. Она дает возможность количественной оценки эмфиземы. В норме плотность паренхимы легких варьирует от -650 до -850 НУ. При вздутии легкого она понижается. Не менее важно, что КТ позволяет судить о степени вздутия любого участка легкого. Изменения между вдохом и выдохом служат индексом региональной вентиляции. По серии срезов определяют состояние всех отделов бронхиального дерева, выявляют перибронхиальные инфильтраты, наличие бронхо- и бронхиолоэктазов, сужение сосудов в участках олигемии. Особенного внимания заслуживают периферические отделы легочных полей. При патологических изменениях мелких бронхов и переходе процесса на бронхиолы здесь обнаруживаются мелкие, идущие к плевре полоски и ветвящиеся структуры, тубулярные тени, мелкие очажки. В ряде случаев выявляется синдром экспираторной обтурации (так называемые «воздушные ловушки»), когда область вздутия легкого не исчезает и не уменьшает своей плотности при выдохе [32, 40].

Средняя легочная плотность составляет -813 НУ при полном вдохе, -736 НУ – при полном выдохе. Срезы, полученные при полном выдохе, более функционально информативны, чем полученные при полном вдохе [50].

Была проведена комплексная оценка результатов инспираторно-экспираторной КТВР у пациентов с ХОБЛ I–IV стадий. Показано, что экспираторную КТВР целесообразно применять с целью выявления зон гипервентиляции у пациентов на ранних стадиях ХОБЛ. Оценка трахеального индекса является дополнительным показателем, позволяющим судить о стадии ХОБЛ (более 0,6 для I стадии, 0,45–0,6 – для II стадии, 0,3–0,4 – для III–IV стадии) [30].

На доклинической стадии (риск возникновения заболевания) КТВР выявляет утолщение стенок бронхов и бронхиол, иногда расширение их просветов (бронхо- и бронхиолоэктазы), нередко локальные, не резко выраженные признаки экспираторной ловушки (в основном при исследовании на выдохе). КТ дает возможность оценить функциональные особенности не только долей и сегментов, но и отдельных долек легкого [45].

В первой стадии ХОБЛ (легкое течение, $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70 \%$, $ФЖЕЛ > 80 \%$; обычно, но не всегда хронический кашель, продукция мокроты) при КТ выявляют нормальное изображение легких при исследовании на вдохе и признаки мозаичного легкого на выдохе.

Во второй стадии ХОБЛ (среднетяжелое течение, $ОФВ_1$ от 30 до 80 %; одышка при физической нагрузке) при КТ определяют признаки мозаичного легкого при исследовании как на вдохе, так и на выдохе.

В третьей стадии ХОБЛ (тяжелое течение, $ОФВ_1 < 30 \%$, дыхательная и сердечная недостаточность) при КТ легкие как на вдохе, так и на выдохе остаются в состоянии вдоха (выраженный и распространенный симптом экспираторной ловушки) [37].

М.В. Хрупенкова-Пивень (2008) считает, что КТВР должна стать методом выбора в диагностике хронической обструктивной болезни легких, так как при компенсированных формах ХОБЛ могут быть нормальные показатели функциональных проб и одновременно с этим иметь КТ-признаки хронической обструктивной болезни легких. Кроме того, метод дает возможность визуализировать патологические изменения на уровне респираторных бронхиол и ацинусов, позволяя уточнить причины заболевания, распространенность, макроструктурные изменения, а своевременно полученные результаты КТВР помогают правильно назначить адекватную терапию. КТВР имеет существенные преимущества, по сравнению с традиционной рентгенографией, в выявлении вида и распространенности эмфиземы у пациентов с возможным хирургическим лечением, включая трансплантацию легких, буллэктомии, хирургическое уменьшение объема легкого [34].

Однако рядом авторов отмечаются недостатки КТВР в диагностике ХОБЛ. Так, исследования К. Kugashima с соавт. (2005) показали, что КТВР имеет достаточно высокую чувствительность и низкую специфичность в диагностике ХОБЛ. Эмфизема лег-

ких не была распознана по данным КТВР у 18,6 % пациентов с ХОБЛ [51].

Разработана методика определения толщины стенки воздухоносных путей с помощью тонкосрезовых КТ-изображений, которая позволяет дифференцировать здоровых лиц от курящих с ХОБЛ и курящих без ХОБЛ. Как правило, толщина бронхиальной стенки наиболее высокая у курящих пациентов с ХОБЛ [41].

Компьютерная томография высокого разрешения может служить неинвазивным методом выявления морфологических изменений легких еще на ранних стадиях ХОБЛ, что дает возможность своевременно назначать адекватное лечение и судить об эффективности проводимой терапии. По полученным результатам почти у половины обследованных больных с ХОБЛ (43,8 %) рентгенография не выявила изменений легких, в то время как по данным КТВР эти изменения были установлены [29, 30].

Значительная разница между второй и третьей стадией ХОБЛ была выявлена при КТВР в верхних и нижних долях легких, а также между второй и четвертой стадиями – в нижних долях. Таким образом, КТВР позволяет дифференцировать степени тяжести ХОБЛ, но только не начальные проявления заболевания [39].

По данным Э.В. Эккардт с соавторами (2008), средний градиент плотности по обоим легким при ХОБЛ второй степени составлял $52,9 \pm 39,4$ HU, а при третьей степени – $29,6 \pm 26,6$ HU. Величина среднего градиента плотности обоих легких статистически значимо связана со степенью обструктивных нарушений, выявленных при спирографическом исследовании [36].

Результаты математической оценки эмфизематозных изменений у больных ХОБЛ методом количественной КТ (денситометрии) в большей степени отражают данные исследования диффузионной способности легких и в меньшей степени – определение легочных объемов. Наиболее точным порогом для количественной оценки эмфиземы легких является -950 HU [26].

По данным J. Zapogozhan с соавторами (2006), для проведения рутинных КТ-исследований органов грудной клетки для количественной оценки состояния легочной ткани возможно снижение дозы до 30 mAs [64].

Количественная КТ может быть альтернативной методикой перфузионной скintiграфии в оценке функционального состояния легких у пациентов, которым выполнена лобэктомия по поводу ХОБЛ [59].

В плане контроля эффективности терапии и динамического наблюдения пациентов с заболеваниями легких альтернативой мультисрезовой КТВР может стать МРТ, которая обладает дополнительными возможностями функциональной оценки состояния легочной ткани при отсутствии воздействия ионизирующего излучения. Однако в наших условиях широкое применение МРТ все еще ограничивается недостаточной доступностью метода и высокой стоимостью исследования [56].

Для пациентов с эмфиземой легких было установлено среднее значение T_1 в инспираторную фазу –

1034 ± 71 ms, в экспираторную фазу – 991 ± 63 ms, для пациентов с пневмофиброзом: в инспираторную фазу – 996 ± 103 ms, в экспираторную фазу – 1282 ± 170 ms. Исследование показало обратную фазовую зависимость показателя T_1 у пациентов с эмфиземой и пневмофиброзом. Более того, экспираторные показатели имеют большее различие между группами пациентов, чем инспираторные [58].

Одной из важнейших задач современной медицинской визуализации является повышение информативности методов лучевой диагностики с помощью применения цифровых технологий и программного обеспечения.

В настоящее время европейские исследователи изучают и проводят сравнительную оценку различных типов цифровых рентгенографических систем для определения их диагностических возможностей в клинической практике, а также для определения эффективной дозы, получаемой пациентом при исследовании органов грудной клетки. Современные системы прямой цифровой рентгенографии позволяют снижать дозу до 50 % [47, 61].

Японские ученые активно проводят исследования по изучению вентиляции и перфузии легких с помощью методики изменения пиксельных значений и цветового кодирования при функциональной динамической рентгенографии [60].

Государственное реформирование отечественного здравоохранения поставило перед лечебными учреждениями принципиально новые задачи. Скорость и качество получения и обработки информации стали важнейшим условием повышения уровня оказываемой медицинской помощи. Эту задачу нельзя решить без внедрения новых информационных технологий. Основным приоритетом развития лучевой диагностики на сегодняшний день является внедрение в практику цифровых технологий [17].

Переход к цифровому представлению медицинских изображений в службе лучевой диагностики способствует тому, чтобы цифровая флюорография легких заняла свое ведущее место в первичной диагностике легочной патологии – и при скрининге, и в обычных клинических ситуациях [11, 27, 33].

Для преодоления недостатков традиционной пленочной флюорографии необходим скорейший переход на цифровые технологии получения, анализа и протоколирования рентгеновских изображений органов грудной полости [12].

Необходимо отметить, что малодозовая цифровая флюорография доступна более широкому кругу пациентов, и лучевая нагрузка при ее использовании в несколько раз меньше, по сравнению с получаемой при компьютерной томографии [5, 6, 14, 31].

Результаты нашего исследования показали более высокую информативность МЦФГ в диагностике хронической обструктивной болезни легких, по сравнению с традиционной экранно-пленочной рентгенографией. Это объясняется более четкой визуализацией анатомических структур (легочный рисунок, корни легких), изменения которых происходят в первую очередь при ХОБЛ, а также возможностью объективной оценки оптической плот-

ности легочной ткани с определением градиента оптической плотности, в свою очередь, отражающего функциональное состояние легких у пациентов с ХОБЛ. МЦФГ характеризуется высокой разрешающей способностью, широким динамическим диапазоном, а также возможностью детальной количественной оценки состояния легочной паренхимы у пациентов с данной патологией. Наши выводы согласуются с уже имеющимся многочисленными литературными данными о преимуществах цифровых установок [8].

Для ранней диагностики обострения ХОБЛ можно использовать инспираторно-экспираторную компьютерную томографию высокого разрешения, которая позволяет выявить нарушения бронхиальной проходимости, провести дифференциальную диагностику с пневмонией и исключить другие синдромосходные заболевания. Вентиляционно-перфузионная пульмоцинтиграфия позволяет выявить нарушения перфузии при появлении признаков тромбоэмболии ветвей легочной артерии, которая является одной из причин обострения хронической обструктивной болезни легких. Функциональная малодозовая цифровая флюорография органов грудной клетки может служить инструментом первичной диагностики обострения ХОБЛ с дальнейшим динамическим наблюдением в процессе проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Обострение хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. – 2004. – № 6. – С. 43–50.
2. Авдеев С.Н. Обострение хронической обструктивной болезни легких: современные подходы к диагностике и лечению (обзор) // Терапевтический архив. – 2004. – № 11. – С. 43–50.
3. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 104–116.
4. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 1 (120). – С. 9–34.
5. Бару С.Е. Рентгенографические системы с предельно низкими дозами облучения и области их применения // Матер. I Съезда врачей лучевой диагностики СФО «Достижения, перспективы и основные направления развития лучевой диагностики в Сибири». – Новосибирск, 2010. – С. 27–29.
6. Васильев А.Ю., Бойчак Д.В., Локтионов А.А. и др. Результаты клинических испытаний малодозового микрофокусного рентгенодиагностического аппарата при исследовании опорно-двигательной системы / Под ред. Л.А. Тютинина // Невский радиологический форум. – СПб.: Изд-во «ЭЛБИ-СПб», 2011. – С. 38.
7. Видюков В.И. Возможности текстурного анализа медицинских изображений / Под ред. Л.А. Тютинина // Невский радиологический форум. – СПб.: Изд-во «ЭЛБИ-СПб», 2011. – С. 41.
8. Волков К.Н. Сравнительный анализ информативности аналоговой рентгенографии и рентгенографии на запоминающих люминофорах / Под ред. Л.А. Тютинина // Невский радиологический форум. – СПб.: Изд-во «ЭЛБИ-СПб», 2011. – С. 46.
9. Емельянов А.В. Диагностика и лечение обострений хронической обструктивной болезни легких // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 4. – С. 183–189.
10. Завадовская В.Д., Родионова О.В. КТБВ в ранней диагностике ХОБЛ // Достижения современной лучевой диагностики в клинической практике: Матер. IV регион. конф. – Томск, 2006. – С. 161–165.
11. Зарипов Р.А. Повышение эффективности массовой проверочной флюорографии органов грудной полости при переходе на цифровые технологии // Научные труды Невского радиологического форума «Новые горизонты», 7–10 апр. 2007 г. – СПб.: Изд-во «ЭЛБИ-СПб», 2007. – С. 269–271.
12. Зарипов Р.А., Бондарев А.В., Воробьева Г.Н. и др. Программная среда с графическим интерфейсом для анализа и автоматизированного формализованного протоколирования цифровых флюорограмм органов грудной клетки // Матер. Всерос. науч. форума «Радиология 2005». – М., 2005. – С. 136–137.
13. Золотницкая В.П., Лукина О.В., Сперанская А.А., Амосов В.В. Применение методики совмещения ОФЭКТ/КТ для диагностики ТЭЛА у больных ХОБЛ и интерстициальными заболеваниями легких // Международный VI Невский радиологический форум / Под ред. Н.А. Карловой. – СПб.: Изд-во «ЭЛБИ-СПб», 2013. – С. 67.
14. Кальницкий С.А., Звонова И.А. Современные уровни медицинского облучения населения / Под ред. Л.А. Тютинина // Невский радиологический форум. – СПб.: Изд-во «ЭЛБИ-СПб», 2011. – С. 102–103.
15. Камышанская И.Г., Черемисин В.М., Арефьева Н.М. и др. Опыт организации работы радиологической информационной сети в мариинской больнице скорой помощи / Под ред. Л.А. Тютинина // Невский радиологический форум. – СПб.: Изд-во «ЭЛБИ-СПб», 2011. – С. 103.
16. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Издательство «Атмосфера», 2003. – 168 с.
17. Косова И.А., Кармазановский Г.Г. Стандартизация протоколов исследования и оценки данных как один из факторов эффективности в телерадиологии // Матер. Всероссийского науч. форума «Радиология 2005». – М., 2005. – С. 197–198.
18. Лещук Т.Ю. Цифровые сканирующие системы в диагностике социально значимых заболеваний / Под ред. Л.А. Тютинина // Невский радиологический форум. – СПб.: Изд-во «ЭЛБИ-СПб», 2011. – С. 134.
19. Лишманов Ю.Б., Кривоногов Н.Г., Агеева Т.С., Дубоделова А.В. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких в дифференциальной диагностике внебольничной пневмонии и немассивной тромбоэмболии легочной артерии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2007. – Т. 52, № 5. – С. 46–50.
20. Лишманов Ю.Б., Кривоногов Н.Г., Агеева Т.С. и др. Основные показатели вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких у здоровых лиц

// Вестник рентгенологии и радиологии. – 2007. – № 6. – С. 34–39.

21. Лишманов Ю.Б., Кривоногов Н.Г., Агеева Т.С., Дубоделова А.В. и др. Радионуклидная оценка альвеолярно-капиллярной проницаемости для раннего распознавания нозологической принадлежности инфильтрата в легком // Пульмонология. – 2011. – № 4. – С. 60–64.

22. Лишманов Ю.Б., Кривоногов Н.Г., Агеева Т.С., Дубоделова А.В. Основные скintiграфические показатели у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень Сибирской медицины. – 2012. – № 5. – С. 132–135.

23. Лукина О.В., Золотницкая В.П., Литвинов А.П. Лучевая диагностика и контроль за динамикой начальных признаков ХОБЛ // Невский радиологический форум «Новые горизонты», 7–10 апр. 2007 г. – СПб.: Изд-во «ЭЛБИ-СПб», 2007. – С. 281–282.

24. Момот Н.В., Первак М.Б., Высоцкий А.Б. и др. Роль мультисрезовой компьютерной томографии (МСКТ) в диагностике буллезной эмфиземы легких / Под ред. Л.А. Тютинина // Невский радиологический форум. – СПб.: Изд-во «ЭЛБИ-СПб», 2011. – С. 137–138.

25. Момот Н.В., Первак М.Б., Высоцкий А.Г., Соловьева Е.М. и др. Возможности мультисрезовой компьютерной томографии (МСКТ) в оценке послеоперационных результатов у пациентов с локализованной формой буллезной эмфиземы легких (ЛБЭЛ) / Под ред. Н.А. Карловой // Международный VI Невский радиологический форум. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2013. – С. 69.

26. Поливанов Г.Э., Поливанова А.Э., Черняк А.В. и др. Количественная оценка эмфиземы легких у больных ХОБЛ // Невский радиологический форум «Новые горизонты», 7–10 апр. 2007 г. – СПб.: Изд-во «ЭЛБИ-СПб», 2007. – С. 290–291.

27. Ратобильский Г.В. Малодозовая цифровая рентгенография (флюорография) высокого разрешения в выявлении и диагностике патологии органов и систем на поликлиническом уровне // Поликлиника. – 2013. – № 3. – С. 15–17.

28. Сапранов Б.Н., Жернакова Л.В., Габдуллина Р.Р. Роль рентгенографии в определении причинности легочной гипертензии / Под ред. Л.А. Тютинина // Невский радиологический форум. – СПб.: Изд-во «ЭЛБИ-СПб», 2011. – СПб.: Изд-во «ЭЛБИ-СПб», 2011. – С. 209–210.

29. Селивёрстов А.А. Возможности высокоразрешающей рентгеновской компьютерной томографии в ранней диагностике хронической обструктивной болезни легких // Матер. 2-го Всерос. нац. конгр. по лучевой диагностике и терапии. – М., 2008. – С. 253–254.

30. Селивёрстов А.А. Комплексная оценка данных высокоразрешающей рентгеновской компьютерной томографии при хронической обструктивной болезни легких / Под ред. Н.А. Карловой // Международный VI Невский радиологический форум. – СПб.: Изд-во «ЭЛБИ-СПб», 2013. – С. 72.

31. Суслин В.П., Отрощенко В.А., Чиков В.А. и др. Эффективные дозы облучения пациентов при проведении рентгенологических исследований на цифровых и пленочных аппаратах // Матер. I Съезда врачей

лучевой диагностики СФО «Достижения, перспективы и основные направления развития лучевой диагностики в Сибири». – Новосибирск, 2010. – С. 27–29.

32. Тришина Н.Н., Витько Н.К., Зубанов А.Г. и др. Компьютерная томография в диагностике хронических обструктивных болезней легких // Диагностическая и интервенционная радиология: Матер. V Всерос. нац. конгр. лучевых диагностов и терапевтов. – М., 2011. – № 2. – С. 439–440.

33. Фадиев А.В. Некоторые дополнения в организационно-методическую схему применения цифровой флюорографии в практическом здравоохранении РФ // Матер. Всерос. науч. форума «Радиология 2005». – М., 2005. – С. 477–479.

34. Хрупенкова-Пивень М.В. Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) в диагностике хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) // Матер. 2-го Всерос. нац. конгр. по лучевой диагностике и терапии. – М., 2008. – С. 305–306.

35. Шелимова Т.А., Родионов П.В., Фадеева Л.М. и др. Система архивирования и обработки данных отделения нейрорадиологии – источник данных для научных исследований / Под ред. Л.А. Тютинина // Невский радиологический форум. – СПб.: Изд-во «ЭЛБИ-СПб», 2011. – СПб.: Изд-во «ЭЛБИ-СПб», 2011. – С. 267.

36. Эккардт Э.В., Бодрова Т.Н., Родионова О.В. Диагностика эмфиземы легких у больных хронической обструктивной болезнью легких // Матер. 1-й межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Иркутск: Изд-во ООО «Мегапринт», 2008. – С. 412–413.

37. Юдин А., Афанасьева Н., Хрупенкова-Пивень М. и др. Современная лучевая диагностика хронической обструктивной болезни легких // Врач. – 2004. – № 5. – С. 42–44.

38. Яблонский П.К., Николаев Г.В., Филиппова Т.А. Отбор пациентов с хронической обструктивной болезнью легких для хирургической редукции объема легких // Пульмонология. – 2006. – № 3. – С. 86–92.

39. Allona M., Torres I., Rodriguez-Vigil B. et al. Correlation between lung attenuation with high resolution computed tomography and COPD severity grading systems // Eur. Radiol. – 2006. – Vol. 16, N 2, Suppl. 1. – P. 170.

40. Amato M., Larici A.R., Ciello A. et al. Inspiratory and expiratory MDCT (multidetector computed tomography) scans: automatic airways analysis in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // Insights into Imaging. – 2011. – Vol. 2, Suppl. 1. – P. S64–S65.

41. Berger P., Perot V., Desbarats P. et al. Airway wall thickness in cigarette smokers: quantitative thin-section CT assessment // Radiology. – 2005. – Vol. 235, N 3. – P. 1055–1064.

42. Biederer J. Lung imaging with MRI // Magnetom. Flash. – 2011. – N 1. – P. 16–23.

43. Calvin Y.W.H., Gladys G.L. Xenon ventilation CT scan demonstrates an increase in regional ventilation after bullectomy in a COPD patient // Somatom. Sessions. – 2010. – N 27. – P. 64–65.

44. Camiciottoli G., Bartolucci M., Maluccio N.M. et al. Spirometrically gated high-resolution CT findings in COPD: lung attenuation vs lung function and dyspnea severity // Chest. – 2006. – Vol. 129, N 3. – P. 558–564.

45. Fishwick D., Naylor S. COPD and the workplace. Is it really possible to detect early cases? // *Occup. Med.* – 2007. – Vol. 57, N 2. – P. 82–84.

46. Gibson G.J., MacNee W. Chronic obstructive pulmonary disease investigations and assessment of severity / Eds. D.S. Postma, N.M. Siafakas // *Management of chronic obstructive pulmonary disease.* – 1998. – P. 25–41.

47. Gruber M., Uffmann M., Weber M. et al. Direct detector radiography versus dual reading computed radiography: feasibility of dose reduction in chest radiography // *Eur. Radiol.* – 2006. – Vol. 16, N 7. – P. 1544–1550.

48. Halpin D.M.G., Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. The disease and its burden to society // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2006. – N 3. – P. 619–623.

49. Ikura H., Shimizu K., Ebara H. et al. Analysis of three pathohistologic types of emphysema using ultra-high-resolution CT // *Eur. Radiol.* – 2006. – Vol. 16, N 2, Suppl. 1. – P. 359.

50. Kauczor H.U., Hast J., Heussel C.P. et al. CT attenuation of paired HRCT scans obtained at full inspiratory/expiratory position: comparison with pulmonary function tests // *Eur. Radiol.* – 2002. – Vol. 12, N 11. – P. 2757–2763.

51. Kurashima K., Takavanagi N., Sato N. et al. High resolution CT and bronchial reversibility test for diagnosing COPD // *Respirology.* – 2005. – Vol. 10, № 3. – P. 316–322.

52. Moroni C., Mascalchi M., Camiciottoli G. et al. Comparison of spirometric-gated and -ungated HRCT in COPD // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2003. – Vol. 27, N 3. – P. 375–379.

53. National Institute for Clinical Excellence. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care // *NICE Clinical Guideline.* – 2004.

54. Nishino M., Boisselle P.M., Copeland J.F. et al. Value of volumetric data acquisition in expiratory high-resolution computed tomography of the lung // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2004. – Vol. 28, N 2. – P. 209–214.

55. Orlandi I., Moroni Ch., Camiciottoli G. et al. Spirometric-gated computed tomography quantitative evaluation of lung emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. A comparison of 3 techniques // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2004. – Vol. 28, N 4. – P. 437–442.

56. Puderbach M., Eichenger M., Gahr J. Proton MRI appearance of cystic fibrosis: Comparison to CT. // *Eur. Radiol.* – 2007. – Vol. 16, N 7. – P. 716–724.

57. Spiropoulos K., Trakada G., Kalamboka D. et al. Can high resolution computed tomography predict lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Lung.* – 2003. – Vol. 181, № 4. – P. 169–181.

58. Stadler A., Jakob P.M., Barth M. et al. T1 mapping of the entire lung in patients with emphysema and fibrosis: influence of respiratory phase and correlation with lung functional tests // *Eur. Radiol.* – 2006. – Vol. 16, N 2, Suppl. 1. – P. 170–171.

59. Sverzellati N., Chetta A., Calabro E. et al. Reliability of quantitative computed tomography to predict postoperative lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease having a lobectomy // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2005. – Vol. 29, N 6. – P. 819–824.

60. Tanaka R., Sanada S., Fujimura M. et al. Development of a pulmonary functional imaging using a dynamic

flat-panel detector (FDP): primary results of clinical evaluation in pulmonary diseases // *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.* – 2008. – Vol. 3, Suppl. 1. – P. S5–S6.

61. Veldkamp W.J.H., Kroft L.J.M., Boot M.V. et al. Contrast-detail evaluation and dose assessment of eight digital chest radiography systems in clinical practice // *Eur. Radiol.* – 2006. – Vol. 16, N 2. – P. 333–341.

62. Webb W.R., Müller N.L., Naidich D.P. High-resolution CT of the lung; 3rd ed. – 2000. – P. 286–315.

63. Webb W.R., Higgins C.B. Thoracic imaging: pulmonary and cardiovascular radiology. – 2005. – P. 543–545.

64. Zaporozhan J., Ley S., Weinheimer O. et al. Multi-detector CT of the chest: Influence of dose onto quantitative evaluation of severe emphysema: a simulation study // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2006. – Vol. 30, N 3. – P. 460–468.

REFERENCES

1. Avdeev S.N. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *Pul'monologiya.* – 2004. – № 6. – S. 43–50.

2. Avdeev S.N. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: modern approaches to the diagnostics and treatment (review) // *Terapevticheskiy arhiv.* – 2004. – № 11. – S. 43–50.

3. Avdeev S.N. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease as a system disease // *Pul'monologiya.* – 2007. – № 2. – S. 104–116.

4. Ajsanov Z.R., Kokosov A.N., Ovcharenko S.I. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary diseases. Federal program // *Russkij medicinskiy zhurnal.* – 2001. – T. 9, № 1 (120). – S. 9–34.

5. Baru S.E. X-ray systems with extreme low doses radiation level and their application field // *Mater. I Sjezda vrachej luchevoj diagnostiki SFO «Dostizheniya, perspektivy i osnovnye napravleniya razvitiya luchevoj diagnostiki v Sibiri».* – Novosibirsk, 2010. – S. 27–29.

6. Vasil'ev A.Ju., Bojchak D.V., Loktionov A.A. i dr. Results of clinical trials of low-dose microfocus DXR device at the research of locomotor system / Pod red. L.A. Tjutina // *Nevskij radiologicheskij forum.* – SPb.: Izd-vo «J LBI-SPb», 2011. – S. 38.

7. Vidjukov V.I. Opportunities of texture analysis of medical images / Pod red. L.A. Tjutina // *Nevskij radiologicheskij forum.* – SPb.: Izd-vo «JeLBI-SPb», 2011. – S. 41.

8. Volkov K.N. Comparative analysis of information content of analogue X-ray study and X-ray study on memory fluorochromes / Pod red. L.A. Tjutina // *Nevskij radiologicheskij forum.* – SPb.: Izd-vo «JeLBI-SPb», 2011. – S. 46.

9. Emel'janov A.V. Diagnostics and treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Russkij medicinskiy zhurnal.* – 2005. – T. 13, № 4. – S. 183–189.

10. Zavadovskaja V.D., Rodionova O.V. HRCT in early diagnostics of COPD // *Dostizheniya sovremennoj luchevoj diagnostiki v klinicheskoy praktike: Mater. IV region. konf.* – Tomsk, 2006. – S. 161–165.

11. Zaripov R.A. Increase of effectiveness of collective test fluorography of thoracic organs at the conversion to digital technologies // *Nauchnye trudy Nevskogo radiologicheskogo foruma «Novye gorizonty»*, 7–10 apr. 2007 g. – SPb.: Izd-vo «JeLBI-SPb», 2007. – S. 269–271.

12. Zaripov R.A., Bondarev A.V., Vorob'eva G.N. i dr. Software environment with graphic interface for analysis of formalized protocolling of digital fluorograms of thoracic organs // Mater. Vseros. nauch. foruma «Radiologija 2005». – M., 2005. – S. 136–137.
13. Zolotnickaja V.P., Lukina O.V., Speranskaja A.A., Amosov V.V. Use of method of combination of SPECT/CT for diagnostics of PATE in COPD patients with interstitial pulmonary diseases // Mezhdunarodnyj VI Nevskij radiologicheskij forum / Pod red. N.A. Karlovoj. – SPb.: Izd-vo «JeLBI-SPb», 2013. – S. 67.
14. Kal'nickij S.A., Zvonova I.A. Modern levels of medical radiation of the population / Pod red. L.A. Tjutina // Nevskij radiologicheskij forum. – SPb.: Izd-vo «JeLBI-SPb», 2011. – S. 102–103.
15. Kamyshanskaja I.G., Cheremisin V.M., Aref'eva N.M. i dr. Experience of organization of work of X-ray information network in Mariinsk Emergency Hospital / Pod red. L.A. Tjutina // Nevskij radiologicheskij forum. – SPb.: Izd-vo «JeLBI-SPb», 2011. – S. 103.
16. Clinical recommendations. Chronic obstructive pulmonary disease / Pod red. A.G. Chuchalina – M.: Izdatel'stvo «Atmosfera», 2003. – 168 s.
17. Kosova I.A., Karmazanovskij G.G. Standardization of research and data estimation protocols as one of the factors of effectiveness in teleradiology // Mater. Vserossijskogo nauch. foruma «Radiologija 2005». – M., 2005. – S. 197–198.
18. Leshhuk T.Ju. Digital scanning systems in diagnostics of socially important diseases / Pod red. L.A. Tjutina // Nevskij radiologicheskij forum. – SPb.: Izd-vo «JeLBI-SPb», 2011. – S. 134.
19. Lishmanov Ju.B., Krivonogov N.G., Ageeva T.S., Dubodelova A.V. Ventilation/perfusion lung scan in differentiated diagnostics of community-acquired pneumonia and non-massive PATE // Medicinskaja radiologija i radiacionnaja bezopasnost'. – 2007. – T. 52, № 5. – S. 46–50.
20. Lishmanov Ju.B., Krivonogov N.G., Ageeva T.S. i dr. Main indices of ventilation/perfusion lung scan in healthy people // Vestnik rentgenologii i radiologii. – 2007. – № 6. – S. 34–39.
21. Lishmanov Ju.B., Krivonogov N.G., Ageeva T.S., Dubodelova A.V. i dr. Radionuclide estimation of alveolar-capillary penetrance for early recognition of nosological origin of pulmonary infiltrate // Pul'monologija. – 2011. – № 4. – S. 60–64.
22. Lishmanov Ju.B., Krivonogov N.G., Ageeva T.S., Dubodelova A.V. Main scitigraphic indices in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Bjulleten' Sibirskoj mediciny. – 2012. – № 5. – S. 132–135.
23. Lukina O.V., Zolotnickaja V.P., Litvinov A.P. X-ray diagnostics and control of the dynamics of primary signs of COPD // Nevskij radiologicheskij forum «Novye gorizonty», 7–10 apr. 2007 g. – SPb.: Izd-vo «JeLBI-SPb», 2007. – S. 281–282.
24. Momot N.V., Pervak M.B., Vysockij A.B. i dr. Role of multidetector row spiral CT (MRSCT) in diagnostics of bullous emphysema / Pod red. L.A. Tjutina // Nevskij radiologicheskij forum. – SPb.: Izd-vo «JeLBI-SPb», 2011. – S. 137–138.
25. Momot N.V., Pervak M.B., Vysockij A.G., Solov'eva E.M. i dr. Opportunities of multidetector row spiral CT (MRSCT) in the estimation of postoperative results in patients with localized form of bullous emphysema / Pod red. N.A. Karlovoj // Mezhdunarodnyj VI Nevskij radiologicheskij forum. – SPb.: JeLBI-SPb, 2013. – S. 69.
26. Polivanov G.Je., Polivanova A.Je., Chernjak A.V. i dr. Quantitative estimation of pulmonary emphysema in patients with COPD // Nevskij radiologicheskij forum «Novye gorizonty», 7–10 apr. 2007 g. – SPb.: Izd-vo «JeLBI-SPb», 2007. – S. 290–291.
27. Ratobyl'skij G.V. High-resolution low-dose digital X-ray study (fluorography) in detection of pathology of organs and systems on polyclinic level // Poliklinika. – 2013. – № 3. – S. 15–17.
28. Sapranov B.N., Zhernakova L.V., Gabdullina R.R. Role of X-ray study in detection of causation of pulmonary hypertension / Pod red. L.A. Tjutina // Nevskij radiologicheskij forum. – SPb.: Izd-vo «JeLBI-SPb», 2011. – SPb.: Izd-vo «JeLBI-SPb», 2011. – S. 209–210.
29. Selivjorstov A.A. Opportunities of high-resolution X-ray computed tomography in early diagnostics of chronic obstructive pulmonary disease // Mater. 2-go Vseros. nac. kongr. po luchevoj diagnostike i terapii. – M., 2008. – S. 253–254.
30. Selivjorstov A.A. Complex estimation of data of high-resolution X-ray computed tomography at chronic obstructive pulmonary disease / Pod red. N.A. Karlovoj // Mezhdunarodnyj VI Nevskij radiologicheskij forum. – SPb.: Izd-vo «JeLBI-SPb», 2013. – S. 72.
31. Suslin V.P., Otroshhenko V.A., Chikov V.A. i dr. Effective doses of radiation of patients at the realization of X-ray studies on digital and film devices // Mater. I Sjezda vrachej luchevoj diagnostiki SFO «Dostizhenija, perspektivy i osnovnye napravlenija razvitiya luchevoj diagnostiki v Sibiri». – Novosibirsk, 2010. – S. 27–29.
32. Trishina N.N., Vit'ko N.K., Zubanov A.G. i dr. Computed tomography in diagnostics of chronic obstructive pulmonary diseases // Diagnosticheskaja i intervencionnaja radiologija: Mater. V Vseros. nac. kongr. luchevyh diagnostov i terapevtov. – M., 2011. – № 2. – S. 439–440.
33. Fadiev A.V. Some additions in organization-methodic scheme of use of digital fluorography in practical healthcare of Russian Federation // Mater. Vseros. nauch. foruma «Radiologija 2005». – M., 2005. – S. 477–479.
34. Hrupenkova-Piven' M.V. High-resolution computed tomography (HRCT) in diagnostics of chronic pulmonary disease (COPD) // Mater. 2-go Vseros. nac. kongr. po luchevoj diagnostike i terapii. – M., 2008. – S. 305–306.
35. Shelimova T.A., Rodionov P.V., Fadeeva L.M. i dr. System of archivation and data processing of neuroradiology department – the source of data for scientific researches / Pod red. L.A. Tjutina // Nevskij radiologicheskij forum. – SPb.: Izd-vo «JeLBI-SPb», 2011. – SPb.: Izd-vo «JeLBI-SPb», 2011. – S. 267.
36. Jekkardt Je.V., Bodrova T.N., Rodionova O.V. Diagnostics of pulmonary emphysema in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Mater. 1-j mezhregion. nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem. – Irkutsk: Izd-vo OOO «Megaprint», 2008. – S. 412–413.

37. Judin A., Afanas'eva N., Hrupenkova-Piven' M. i dr. Modern radiodiagnostics of chronic obstructive pulmonary disease // *Vrach.* – 2004. – № 5. – S. 42–44.
38. Jablonskij P.K., Nikolaev G.V., Filippova T.A. Patient selection with chronic obstructive pulmonary disease for surgical reduction of lung volume // *Pul'monologija.* – 2006. – № 3. – S. 86–92.
39. Allona M., Torres I., Rodriguez-Vigil B. et al. Correlation between lung attenuation with high resolution computed tomography and COPD severity grading systems // *Eur. Radiol.* – 2006. – Vol. 16, N 2, Suppl. 1. – P. 170.
40. Amato M., Larici A.R., Ciello A. et al. Inspiratory and expiratory MDCT (multidetector computed tomography) scans: automatic airways analysis in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // *Insights into Imaging.* – 2011. – Vol. 2, Suppl. 1. – P. S64–S65.
41. Berger P., Perot V., Desbarats P. et al. Airway wall thickness in cigarette smokers: quantitative thin-section CT assessment // *Radiology.* – 2005. – Vol. 235, N 3. – P. 1055–1064.
42. Biederer J. Lung imaging with MRI // *Magnetom. Flash.* – 2011. – N 1. – P. 16–23.
43. Calvin Y.W.H., Gladys G.L. Xenon ventilation CT scan demonstrates an increase in regional ventilation after bullectomy in a COPD patient // *Somatom. Sessions.* – 2010. – N 27. – P. 64–65.
44. Camiciottoli G., Bartolucci M., Maluccio N.M. et al. Spirometrically gated high-resolution CT findings in COPD: lung attenuation vs lung function and dyspnea severity // *Chest.* – 2006. – Vol. 129, N 3. – P. 558–564.
45. Fishwick D., Naylor S. COPD and the workplace. Is it really possible to detect early cases? // *Occup. Med.* – 2007. – Vol. 57, N 2. – P. 82–84.
46. Gibson G.J., MacNee W. Chronic obstructive pulmonary disease investigations and assessment of severity / Eds. D.S. Postma, N.M. Siafakas // *Management of chronic obstructive pulmonary disease.* – 1998. – P. 25–41.
47. Gruber M., Uffmann M., Weber M. et al. Direct detector radiography versus dual reading computed radiography: feasibility of dose reduction in chest radiography // *Eur. Radiol.* – 2006. – Vol. 16, N 7. – P. 1544–1550.
48. Halpin D.M.G., Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. The disease and its burden to society // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2006. – N 3. – P. 619–623.
49. Ikura H., Shimizu K., Ebara H. et al. Analysis of three pathohistologic types of emphysema using ultra-high-resolution CT // *Eur. Radiol.* – 2006. – Vol. 16, N 2, Suppl. 1. – P. 359.
50. Kauczor H.U., Hast J., Heussel C.P. et al. CT attenuation of paired HRCT scans obtained at full inspiratory/expiratory position: comparison with pulmonary function tests // *Eur. Radiol.* – 2002. – Vol. 12, N 11. – P. 2757–2763.
51. Kurashima K., Takavanagi N., Sato N. et al. High resolution CT and bronchial reversibility test for diagnosing COPD // *Respirology.* – 2005. – Vol. 10, № 3. – P. 316–322.
52. Moroni C., Mascalchi M., Camiciottoli G. et al. Comparison of spirometric-gated and -ungated HRCT in COPD // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2003. – Vol. 27, N 3. – P. 375–379.
53. National Institute for Clinical Excellence. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care // *NICE Clinical Guideline.* – 2004.
54. Nishino M., Boiselle P.M., Copeland J.F. et al. Value of volumetric data acquisition in expiratory high-resolution computed tomography of the lung // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2004. – Vol. 28, N 2. – P. 209–214.
55. Orlandi I., Moroni Ch., Camiciottoli G. et al. Spirometric-gated computed tomography quantitative evaluation of lung emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. A comparison of 3 techniques // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2004. – Vol. 28, N 4. – P. 437–442.
56. Puderbach M., Eichenger M., Gahr J. Proton MRI appearance of cystic fibrosis: Comparison to CT. // *Eur. Radiol.* – 2007. – Vol. 16, N 7. – P. 716–724.
57. Spiropoulos K., Trakada G., Kalamboka D. et al. Can high resolution computed tomography predict lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Lung.* – 2003. – Vol. 181, № 4. – P. 169–181.
58. Stadler A., Jakob P.M., Barth M. et al. T1 mapping of the entire lung in patients with emphysema and fibrosis: influence of respiratory phase and correlation with lung functional tests // *Eur. Radiol.* – 2006. – Vol. 16, N 2, Suppl. 1. – P. 170–171.
59. Sverzellati N., Chetta A., Calabro E. et al. Reliability of quantitative computed tomography to predict postoperative lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease having a lobectomy // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2005. – Vol. 29, N 6. – P. 819–824.
60. Tanaka R., Sanada S., Fujimura M. et al. Development of a pulmonary functional imaging using a dynamic flat-panel detector (FDP): primary results of clinical evaluation in pulmonary diseases // *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.* – 2008. – Vol. 3, Suppl. 1. – P. S5–S6.
61. Veldkamp W.J.H., Kroft L.J.M., Boot M.V. et al. Contrast-detail evaluation and dose assessment of eight digital chest radiography systems in clinical practice // *Eur. Radiol.* – 2006. – Vol. 16, N 2. – P. 333–341.
62. Webb W.R., Müller N.L., Naidich D.P. High-resolution CT of the lung; 3rd ed. – 2000. – P. 286–315.
63. Webb W.R., Higgins C.B. Thoracic imaging: pulmonary and cardiovascular radiology. – 2005. – P. 543–545.
64. Zaporozhan J., Ley S., Weinheimer O. et al. Multi-detector CT of the chest: Influence of dose onto quantitative evaluation of severe emphysema: a simulation study // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2006. – Vol. 30, N 3. – P. 460–468.

Информация об авторах

Горбунов Николай Алексеевич – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры лучевой диагностики ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: 8 (383) 346-01-47; e-mail: n_gorbunov@ngs.ru)

Дергилёв Александр Петрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (e-mail: a.dergilev@mail.ru)

Сидорова Лидия Дмитриевна – академик РАМН, профессор кафедры внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Information about the authors

Gorbunov Nikolay Alekseevich – candidate of medical sciences, docent, assistant professor of the chair of radiodiagnostics of Novosibirsk State Medical University (Krasnyi av., 52, Novosibirsk, 630091; tel.: +7 (383) 346-01-47; e-mail: n_gorbunov@ngs.ru)

Dergilev Aleksandr Petrovich – doctor of medical sciences, professor, head of the chair of radiodiagnostics of Novosibirsk State Medical University (e-mail: a.dergilev@mail.ru)

Sidorova Lidiya Dmitrievna – Academician of RAMS, professor of the chair of internal diseases of department of general medicine of Novosibirsk State Medical University

А.И. Искра¹, С.А. Лепехова^{1, 2, 3}**ПЕРСПЕКТИВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОТЕХНОЛОГИЙ
ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**¹ ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)² ФГБУН Иркутский научный центр СО РАН (Иркутск)³ ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск)

В настоящем обзоре представлены и обсуждены современные представления о причинах развития, существующих способах профилактики и коррекции печеночной недостаточности. Неудовлетворительная эффективность традиционной инфузионной и лекарственной терапии данной патологии, а также низкая доступность методов экстракорпоральной детоксикации и трансплантации печени делают необходимой разработку новых патогенетических методов лечения печеночной недостаточности.

Представлены современные данные о патогенезе печеночной недостаточности, а также о механизмах саногенеза и регенерации печени. Важнейшую роль в названных процессах играет фактор роста гепатоцитов, рассмотрены важнейшие эффекты данного цитокина.

Далее описаны принципы, механизм действия и результаты экспериментального применения биотехнологического метода клеточной трансплантации. Данный метод показал свою эффективность в экспериментах на животных и перспективен для дальнейшего усовершенствования, но не разрешен для клинического применения. В этой связи авторы считают наиболее перспективным направлением создание лекарственного препарата, содержащего регуляторные пептиды печени.

Ключевые слова: печеночная недостаточность, биотехнология, трансплантация клеток

**PROSPECT OF USING BIOTECHNOLOGIES FOR CORRECTION
OF LIVER FAILURE (REVIEW OF LITERATURE)**A.I. Iskra¹, S.A. Lepekhova^{1, 2, 3}¹ Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk² Irkutsk Scientific Center SB RAMS, Irkutsk;³ Irkutsk State Medical University, Irkutsk.

The review presents and discusses modern conceptions about causes of development, existing ways of prevention and correction of liver failure. Unsatisfactory effectiveness of traditional infusion and medicinal therapy, as well as low availability of extracorporeal detoxification and liver transplantation methods generates a need for search of brand new pathogenetically substantiated methods of treatment of liver failure.

The data about pathogenesis of liver failure and about sanogenesis and regeneration processes are presented. Hepatocyte growth factor plays leading role in that processes, most important effects of present cytokine are considered.

Next part of the article describes principles, mechanism of action and results of experimental use of cell therapy method. This method has shown effectiveness in animal models and it is perspective for further improvement, but not allowed for clinical use. That's why authors consider that the most perspective solution is creation of new drug, containing regulatory peptides of liver.

Key words: liver failure, biotechnology, cell transplantation.

Одной из актуальных проблем современной медицины является лечение различных форм печеночной недостаточности (ПН). Данная патология способна давать осложнения в виде желтухи, коагулопатии и энцефалопатии а также переходить в полиорганную недостаточность [17].

Важной задачей при лечении всех форм ПН является поддержание функций печени и коррекция системных проявлений ПН. Нарушение детоксикационных процессов вызывает накопление в организме токсичных продуктов метаболизма, различающихся по своей химической природе. Интоксикация обуславливает возникновение полиорганной недостаточности, которая делает медикаментозную и инфузионную терапию малоэффективной.

Решением послужило внедрение в медицинскую практику экстракорпоральных методов детоксикации. Среди них наиболее эффективным является метод альбуминового диализа (АлД), позволяющий

удалить из системного кровотока не только водорастворимые, но и связываемые белками крови токсины. Применение АлД сопровождается уменьшением энцефалопатии и нормализацией гемодинамики. АлД с использованием молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы (МАРС) позволил также увеличить выживаемость пациентов в период ожидания трансплантации и сократить летальность. Вместе с тем метод малоэффективен при полиорганной недостаточности и явлении гепатодепрессии – выпадении всех функций печени в составе полиорганной недостаточности. Применение АлД позволяет лишь временно восполнить детоксикационную функцию печени на время регенерации или в ожидании трансплантации [1, 4, 5, 10].

ПН является ведущим показанием к трансплантации печени. За рубежом на смену классическому методу пересадки трупной печени постепенно приходит метод трансплантации печени от живого донора.

В Японии частота трансплантаций печени живого донора составляет 99 % всех трансплантаций печени. В России наибольшим опытом родственной трансплантации печени располагает РНЦХ, где в настоящее время всем пациентам выполняют пересадку правой доли печени. На начало 2005 г. в РНЦХ выполнено 130 трансплантаций печени, из них 104 родственных [3].

Ведущими показаниями к проведению операции являются, кроме ОПН, также болезни, вызванные холестазом, злокачественные новообразования и метаболические расстройства. Описан клинический случай полного излечения четырнадцатилетней пациентки с развившейся идеосинক্রазией в форме DRESS-синдрома (англ. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms – лекарственная сыпь в сочетании с эозинофилией и системными симптомами). Смерть при данной патологии в 10 % случаев наступает вследствие ОПН [44].

Развитие хирургической техники позволяет обеспечить послеоперационное выживание всех доноров и не менее 80 % реципиентов. На исход влияют такие факторы, как совместимость по группе крови, возраст реципиента, этиология болезни печени и время трансплантации. Ведущими факторами, влияющими на процессы регенерации печени после операции, являются размер трансплантата, наличие ишемического поражения, вирусы гепатита, возраст донора и стеатоз. В процесс вовлечены такие медиаторы, как фактор роста гепатоцитов (HGF), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухолей- α (TNF- α) [30, 38, 46].

Трансплантация печени является эффективным, но недоступным большинству пациентов методом лечения ОПН. В нашей стране относительно небольшое количество медицинских центров проводит подобные операции. В России в пересадке печени нуждаются 20 пациентов на 1 млн населения. В Москве менее четверти пациентов, ожидающих трансплантацию печени, могут реально рассчитывать на операцию. Ежегодная летальность в списке ожидания в Москве составляет порядка 50 %. Если учитывать, что список ожидания пополняется новыми больными, становится ясно, что потребность в пересадке печени растет в геометрической прогрессии [3].

Таким образом, неудовлетворительная эффективность традиционных методов лечения ПН и низкая доступность экстракорпоральных методов лечения и трансплантации печени, которые характеризуются доказанной эффективностью при данной патологии, диктуют необходимость создания новых патогенетически обоснованных методов лечения ПН на основе использования биотехнологий. Решению данной задачи будут способствовать данные о патогенезе ПН и процессах регенерации печени.

Регенерация печени – это, пожалуй, наиболее хорошо изученный пример компенсаторного роста, направленного на возмещение потери или поражения тканей органа. Гепатоциты, основные функциональные клетки печени, при этом выполняют не только функции пролиферации с целью восстановления утраченной паренхимы, но в то же время в гепатоцитах протекают все процессы, необходимые для поддержания гомеостаза организма. Гепатоциты –

первые клетки, воспринимающие регенеративный стимул, опосредованный рецепторами митогенного фактора роста MET (рецептор фактора роста гепатоцитов) и рецепторов эпидермального фактора роста, а также различных вспомогательных факторов роста. Митогенный стимул обеспечивают различные вспомогательные цитокины. Окончание пролиферации является комплексным процессом, находящимся под воздействием интегрин, и происходит при восстановлении печени до необходимой массы, определяемой потребностями организма (функция гепатостаза). В случае невозможности пролиферации гепатоцитов стволовые клетки печёночного эпителия дифференцируются для восстановления числа гепатоцитов, причём возможен и обратный процесс: гепатоциты дифференцируются для восстановления печёночного эпителия [34].

После резекций печени для начала регенерации гепатоциты должны пройти стадию прайминга, и только после этого они становятся восприимчивыми к действию факторов роста. Стадия прайминга – это явление инициации процесса регенерации печени, включающее активацию и связывание с ДНК комплекса NF κ B и других факторов транскрипции, вызываемое предположительно фактором некроза опухолей (TNF) и другими цитокинами. В процессе регенерации зрелые гепатоциты претерпевают один или три цикла репликации, после чего возвращаются в состояние покоя. Данный процесс регулируется различными факторами роста, которые оказывают как стимулирующее, так и подавляющее влияние на пролиферацию клеток [20].

Важнейшим эндогенным пептидом, регулирующим процессы дифференциации и пролиферации клеток печени, является фактор роста гепатоцитов (HGF). Данный фактор был идентифицирован в 1991 году, и к настоящему моменту изучены его основные эффекты. Уже во время беременности HGF играет важную роль в формировании печени плода и плаценты, миграции миогенных клеток-прекурсоров и эпителиальном морфогенезе.

Введение рекомбинантного HGF экспериментальным животным после резекции 70 % печени улучшало регенерацию тканей, а также приводило к повышению уровней специфических для печени белков в дозо-зависимой манере. При этом продукция белков и мРНК альбумина повышалась раньше увеличения числа гепатоцитов, что говорит о прямом стимулирующем влиянии HGF на функции гепатоцитов [28].

Регенеративное действие HGF связано не только с прямым влиянием на гепатоциты, данный медиатор также вовлечён в процессы регенерации, опосредованные стволовыми клетками. У пациентов после обширных резекций печени наблюдаются значимо повышенные уровни периферических гемопоэтических стволовых клеток, которые коррелируют с объёмом удалённой ткани печени. *In vitro* отмечена направленная миграция гемопоэтических стволовых клеток вдоль градиента концентрации HGF. В свою очередь генетическая потеря рецепторов c-Met сопровождается каскадом явлений (тяжёлая дисфункция печени, фиброз и холестаз), приводящих к снижению

мобилизации стволовых клеток печени и гибели экспериментальных животных [29].

На многочисленных экспериментальных моделях показан противовоспалительный эффект HGF на различные ткани. HGF подавляет воспалительную реакцию за счёт переориентации многочисленных патофизиологических процессов, вовлечённых в воспалительный ответ, в том числе ориентации клеток паренхимы, микрососудистой эпителиальной дисфункции, а также экстравазации и хемотаксиса лейкоцитов. Механизм основан на подавлении системы NFκB и, как следствие, нарушении выработки NFκB-зависимых медиаторов воспаления [23]. Также HGF снижал выделение макрофагами костного мозга провоспалительного цитокина ИЛ-6 и повышал выделение противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Таким образом, HGF обладает выраженным прямым противовоспалительным эффектом. Известно, что HGF воздействует на эпителий и эндотелий многочисленных органов, снижая местное воспаление, коагуляцию и апоптоз и стимулируя регенерацию [16, 19, 24, 35].

Механизм противовоспалительного эффекта HGF также включает подавление восполнения Src homology domain 2-containing inositol 5'-phosphatase 2 в рецепторе эпителиального фактора роста (EGFR) и его деградацию, что было показано на модели системного оксидативного стресса, вызванного липополисахаридами. В данном исследовании HGF также значительно снижал образование активных форм кислорода. В эксперименте на сухожилиях HGF также снижал экспрессию генов COX-1, COX-2, и mPGES-1 и выделение клетками зависимых белков. Также *in vitro* HGF полностью блокировал выделение простагландина E2 в клетках сухожилий, а *in vivo* значительно снижал продукцию данного медиатора воспаления [43, 49].

В исследовании [22] была отмечена способность стволовых клеток, полученных из костного мозга, замедлять развитие фиброза лёгких, индуцированного блеомицином. Данную активность авторы связывают со способностью стволовых клеток костного мозга секретировать HGF.

Однако широкомасштабному введению HGF в медицинскую практику препятствует не до конца выясненная роль данного цитокина в патогенезе онкологических заболеваний. Известно, что HGF усиливает ангиогенез, который является важнейшим условием опухолевого роста [41].

На ранних стадиях гепатоцеллюлярной карциномы наблюдается повышенная экспрессия HGF и c-Met в опухолевых клетках. Также было показано усиление роста колоректальных метастазов после резекции печени при повышенной экспрессии HGF и c-Met в опухолевых клетках и окружающей паренхиме. Также при почечно-клеточной карциноме повышенная экспрессия c-Met коррелирует с тяжестью заболевания и его исхода [15, 26, 27].

Уже описаны противоопухолевые агенты, эффект которых обусловлен подавлением системы HGF/c-Met. В их числе малая ядерная РНК miR-34c, способная подавлять опухолевый рост при раке предстатель-

ной железы, а также моноклональные антитела к HGF, показавшие выраженную противоопухолевую активность на модели ксенотрансплантата клеток глиобластомы человека [25, 45].

Имеются доказательства того, что наиболее активно способствуют восстановлению поврежденной печени биотехнологические методы, связанные с использованием свиных тканей, в том числе биоискусственные системы при различных вариантах печеночной недостаточности. Одним из подобных перспективных методов лечения ПН является «клеточная терапия» – трансплантация ксено- или аллогенных гепатоцитов а также стволовых клеток. Данный метод позволяет снизить потребность в донорском материале, а также снять ряд этических проблем [6, 7].

Предпочтительно проводить клеточную ксено-трансплантацию в иммунологически обособленные органы, а также в низковаскуляризованные ткани. В органах с развитой сосудистой сетью высока вероятность возникновения иммунного ответа. Выживаемость гепатоцитов в трансплантате возможно значительно улучшить путём микроинкапсулирования клеток. В этом случае трансплантат защищён от воздействия клеток иммунной системы макроорганизма, а выделяемые клетками трансплантата биологически активные вещества могут покидать пределы микрокапсулы. В составе микрокапсул гепатоциты трансплантата оставались жизнеспособными после двух и более недель нахождения в организме. В свою очередь улучшение выживаемости экспериментальных животных с ОПН после трансплантации свободных ксеногенных гепатоцитов без предварительной иммуносупрессии было на уровне плацебо. В другом исследовании после трансплантации ксеногенных гепатоцитов обезьянам после стандартной иммуносупрессии трансплантат сохранял жизнеспособность более 80 дней, а после ретрансплантации – более 253 дней [32, 33, 36, 40].

Считается, что улучшение выживаемости животных с ОПН после трансплантации гепатоцитов обусловлено органозамещающей функцией трансплантата. Так, в исследовании A. Sgroi et al. [42] трансплантация гепатоцитов экспериментальным животным с ОПН улучшала выживаемость и показатели метаболизма, однако скорость регенерации значительно не отличалась от таковой у плацебо. У животных также наблюдались достоверно более низкие уровни HGF и ИЛ-6. Гепатоциты трансплантата за счёт своей метаболической поддержки снижают воспалительный стресс тканей печени. В то же время было показано, что трансплантация культуры криоконсервированных гепатоцитов приводила к положительным изменениям морфологии печени животных с ОПН: снижалось количество повреждённых гепатоцитов, поддерживалась балочная структура, уменьшалось количество жировых включений и вакуолизированных клеток [8].

В исследовании M.H. Zheng et al. [50] авторский коллектив использовал трансплантат, полученный в результате совместного микроинкапсулирования гепатоцитов и клеток Сертоли – клеток гематоте-

стикулярного барьера. Трансплантация данного микроинкапсулированного препарата улучшала метаболическую функцию у экспериментальных животных с ОПН. В исследовании T.W. Link et al. [31] авторы указали на то, что наилучший результат в улучшении выживаемости животных с экспериментальной ОПН достигается при трансплантации свежих микрокапсулированных гепатоцитов, т. е. не подвергавшихся криоконсервированию.

Предложен также метод совместного микрокапсулирования гепатоцитов с наночастицами сверхпарамагнитного оксида железа. Полученный таким способом трансплантат можно обнаружить с помощью метода магнитно-резонансной томографии [39].

Гепатоциты перед трансплантацией также могут подвергаться различным генетическим модификациям. Интересные результаты получены в результате иммортализации гепатоцитов. Установлено, что после иммортализации гепатоциты сохраняли такие определяющие функции, как синтез альбумина, мочевины и метаболизм лекарственных препаратов (диазепам), а при трансплантации экспериментальным животным с ОПН улучшали выживаемость. При этом гепатоциты не приобретали свойство онкогенности [39]. Другой авторский коллектив указал, что, по сравнению с первичными, иммортализованные гепатоциты *in vitro* характеризуются более низким, но стабильным уровнем продукции альбумина. Первичные гепатоциты в этих условиях выделяли больше альбумина, но с постепенным снижением в течение одной недели. В эксперименте с ОПН иммортализованные гепатоциты повышали выживаемость животных в значительно меньшей степени, чем первичные гепатоциты [32].

Ксенотрансплантацию гепатоцитов возможно также использовать для генетической терапии. В исследовании T.H. Nguyen et al. [37] в свиные гепатоциты был внедрён вирусный вектор. 80 % гепатоцитов получили способность к экспрессии векторного гена после однократного воздействия вирусного вектора под воздействием как специфических для печени, так и общих промоторов. Способность сохранялась после криоконсервирования.

Следующим этапом развития клеточной терапии можно считать использование стволовых клеток. Имеется значительное количество работ, в которых гепатоциты для трансплантации получены путём дифференциации стволовых клеток. Показано, что стволовые клетки костного мозга человека в процессе дифференциации невосприимчивы к вирусам гепатита B *in vitro* и *in vivo* [48].

Описана клеточная терапия животных с вызванной четырёххлористым углеродом ОПН. Была проведена трансплантация гепатоцитоподобных клеток, полученных из плюрипотентных стволовых клеток человека. После трансплантации клетки сохраняли способность к экспрессии специфических для печени белковых маркеров, выработке альбумина, продукции мочевины а также активность цитохрома р450 с возможностью индукции. Также данные клетки были способны к депонированию гликогена и поглощению липопротеидов низкой плотности. По-

сле трансплантации полученные клетки остановили развитие летальной фульминантной печёночной недостаточности у экспериментальных животных [18]. В исследовании M. Vosough et al. [47] гепатоцитоподобные клетки из плюрипотентных стволовых клеток человека получали в ходе масштабируемого суспензионного культивирования. Полученные таким образом гепатоцитоподобные клетки также проявляли ряд функций зрелых гепатоцитов.

Представленная выше информация свидетельствует о том, что ксенотрансплантация гепатоцитов, несмотря на явные успехи, остаётся недостаточно исследованным и законодательно неразрешённым методом клеточной терапии. Альтернативой клеточной терапии с применением ксеногенных гепатоцитов может служить разработка лекарственных препаратов биологически активных веществ печени животных.

Известно, что лекарственные препараты, полученные из органов и тканей животных, оказывают терапевтический эффект при заболеваниях органов, из которых они получены [9]. Так, имеются препараты Витапрост и Раверон, содержащие экстракт предстательной железы рогатого скота. Витапрост эффективен при простатите, на ранних стадиях аденомы простаты, нормализует мочеиспускание после хирургических вмешательств, установлено также иммуномодулирующее действие [2, 9, 12].

Получены и широко применяются в неврологии экстракционные препараты коры головного мозга: Церебролизин и Кортексин. Данные препараты содержат комплекс соединений, включающих нейропептиды, аминокислоты, витамины и микроэлементы. Оба препарата оказывают нейропротекторное и ноотропное действие, вследствие чего основной областью применения препаратов является неврология и педиатрия – доказана эффективность кортексина и церебролизина при нарушениях умственного развития [11, 13].

Однако упомянутые препараты являются суммарными. К настоящему моменту разработан препарат для цитокинотерапии Спленопид, подвергнутый более тонкой очистке от балластных веществ. Препарат представляет собой полученную из селезёнки свиньи пептидную фракцию с диапазоном молекулярной массы 400–50000 дальтон и содержащую IL-1,2,3, TNF- α , γ -интерферон и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). Фармакологическая группа препарата – иммуномодулятор. Препарат усиливает клеточный и гуморальный иммунитет. Показано, что применение спленоида оказывает иммуномодулирующий, детоксикационный, антиаллергический и противовоспалительный эффекты в организме, а также повышает специфическую и неспецифическую резистентность организма. В настоящее время также показана высокая эффективность препарата при лечении язвы желудка, а также рассеянного склероза, онкологических патологий, диабетической стопы, пиелонефрита, геморрагической лихорадки, полиорганной недостаточности [14, 21].

Таким образом, новым потенциальным средством коррекции печёночной недостаточности может слу-

жить препарат, содержащий регуляторные пептиды печени. Для подобного препарата можно прогнозировать регенерирующее, антифиброзное и противовоспалительное действие.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова И.В. Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексном лечении печеночной недостаточности: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2009 – 251 с.
2. Гундорова Л.В. Новое в лечении хронического простатита [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.nedug.ru/library/простатит/Новое-лечение-хронического-простатита>.
3. Ефанов М.Г., Кубышкин В.А., Вишневский В.А., Чжао А.В. и др. Пересадка печени от живого донора взрослому реципиенту: состояние проблемы // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2006. – Т. 11, № 1. – С. 89–96
4. Кутепов Д.Е. Оптимизация лечения печеночной недостаточности на основе молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005 – 113 с.
5. Кутепов Д.Е., Семенов В.Н., Денисов А.Ю., Пасечник И.Н. Использование экстракорпоральных методов лечения в терапии печеночной недостаточности // *Вестник интенсивной терапии*. – 2004. – № 2. – С. 65–68
6. Лепехова С.А. Саногенез печеночной недостаточности под влиянием ксенотрансплантации клеток печени и селезенки: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – Иркутск, 2010 – 47 с.
7. Лепехова С.А., Апарцин К.А., Зарицкая Л.В., Постовая О.Н. и др. Влияние ксенотрансплантации культуры клеток печени на изменения неспецифической резистентности организма при остром токсическом повреждении печени // *Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск)*. – 2009. – Т. 90, № 7. – С. 101–104
8. Лепехова С.А., Гольдберг О.А., Апарцин К.А., Прокопьев М.В. Дифференцированный подход к клеточной коррекции острой печеночной недостаточности при остром токсическом повреждении. Морфологическое обоснование выбора способа лечения // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН*. – 2013. – № 2 (90), Ч. 1. – С. 128–192.
9. Лечение простатита: Витапрост [Электронный ресурс] // *РМЖ (Русский медицинский журнал)*. – Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles_1180.htm.
10. Никулин А.В. Заместительное лечение острой печеночной недостаточности методом альбуминового диализа: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 111 с.
11. Савустьяненко А.В. Церебролизин: полный спектр нейропротекторной активности [Электронный ресурс] // *Международный неврологический журнал*. – 2010. – № 3. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/12207>.
12. Соловьева Л.А. Простатиты: диагностика, лечение [Электронный ресурс] // *Медицинский портал о здоровье EuroLab*. – Режим доступа: <http://www.euroLab.ua/encyclopedia/565/44989>.
13. Студеникин В.М., Пак Л.А., Балканская С.В., Шелковский В.И. и др. Пептидные биорегуляторы и их применение: от неонатологии до геронто-

логии [Электронный ресурс] // *Лечащий врач*. – 2010. – № 6. – Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2010/06/14354644/>

14. Цыпин А.Б. Спленид – новый перспективный иммуномодулятор // *Венеролог*. – 2006. – № 5. – С. 34–36
15. Ang C.S., Sun M.Y., Huitzil-Melendez D.F., Chou J.F. et al. c-MET and HGF mRNA expression in hepatocellular carcinoma: correlation with clinicopathological features and survival // *Anticancer Res*. – 2013. – N 33 (8) – P. 3241–3245
16. Bendinelli P., Matteucci E., Dogliotti G., Massimiliano M.C. et al. Molecular basis of antiinflammatory action of platelet rich plasma on human chondrocytes: mechanisms of NF- κ B inhibition via HGF // *J. Cell. Phys.* – 2010. – N 225 (3). – P. 757–766.
17. Bravo L.C., Gregorio V.G., Shafi F., Block H.L. et al. Etiology, incidence and outcomes of acute hepatic failure in 0-18 year old Filipino children // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*. – 2012. – Vol. 43, N 3. – P. 764–772.
18. Chen Y.F., Tseng C.Y., Wang H.W., Kuo H.C. et al. Rapid generation of mature hepatocyte-like cells from human induced pluripotent stem cells by an efficient three-step protocol // *Hepatology*. – 2012. – N 55 (4). – P. 1193–1203.
19. Coudriet G.M., He J., Trucco M. Hepatocyte growth factor modulates interleukin-6 production in bone marrow derived macrophages: implications for inflammatory mediated diseases [Электронный ресурс] // *PLoS One*. – 2010. – N 5 (11). – Режим доступа: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0015384>.
20. Fausto N., Laird A.D., Webber E.M. Liver regeneration. 2. Role of growth factors and cytokines in hepatic regeneration // *FASEB J.* – 1995. – N 9 (15). – P. 1527–1536.
21. Gadzhiev D.N., Tagiev E.G., Guseinaliev A.G., Gadzhiev N.D. The cytokine profile in the patients with acute calculous cholecystitis and correction of its disorders [Электронный ресурс] // *Klin. Khir.* – 2013. – N 4. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23888711>.
22. Gazdhar A., Susuri N., Hostettler K., Gugger M. et al. HGF expressing stem cells in usual interstitial pneumonia originate from the bone marrow and are antifibrotic [Электронный ресурс] // *PLoS One*. – 2013. – N 8 (6). – Режим доступа: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0065453>.
23. Gong R. Multi-target anti-inflammatory action of hepatocyte growth factor // *Curr. Opin. Investig. Drugs*. – 2008. – N 9 (11). – P. 1163–1170.
24. Gong R., Rifai A., Ge Y., Shan C. et al. Hepatocyte growth factor suppress proinflammatory NF κ B activation through GSK3 β inactivation in renal tubular epithelium cells // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283, N 12. – P. 7401–7410.
25. Hagman Z., Hafliadottir B.S., Ansari M., Persson M. et al. The tumour suppressor miR-34c targets MET in prostate cancer cells // *Br. J. Cancer*. – 2013. – N 109 (5). – P. 1271–1278.
26. Harshman L.C., Choueiri T.K. Targeting the hepatocyte growth factor/c-Met signaling pathway in renal cell carcinoma // *Cancer J.* – 2013. – N 19 (4). – P. 316–323.

27. Harun N., Costa P., Christophi C. Tumor growth stimulation following partial hepatectomy in mice is associated with increased upregulation of c-Met // *Clin. Exp. Metastasis*. – 2014. – N 1. – P. 1–14

28. Ishii T., Sato M., Sudo K., Suzuki M. et al. Hepatocyte Growth Factor stimulates liver regeneration and elevates blood protein level in normal and partially hepatectomized rats // *J. Biochem.* – 1995. – Vol. 117, N 5. – P. 1105–1112.

29. Ishikawa T., Factor V.M., Marquardt J.U., Raggi C. et al. Hepatocyte Growth Factor (HGF)/c-Met signaling is required for stem cell mediated liver regeneration // *Hepatology*. – 2012. – N 5. – P. 1215–1226.

30. Kasahara M., Umeshita K., Inomata Y., Uemoto S. Long-term outcomes of pediatric living donor liver transplantation in Japan: an analysis of more than 2200 cases listed in the Registry of the Japanese Liver Transplantation Society // *Am. J. Transplant.* – 2013. – N 13 (7). – P. 1830–1839.

31. Link T.W., Arifin D.R., Long C.M., Walczak P. et al. Use of magnetocapsules for in vivo visualization and enhanced survival of xenogeneic HepG2 Cell transplants // *Cell Med.* – 2012. – N 4 (2). – P. 77–84.

32. Mai G., Nguyen T.H., Morel P., Mei J. et al. Treatment of fulminant liver failure by transplantation of microencapsulated primary or immortalized xenogeneic hepatocytes // *Xenotransplantation* – 2005. – N 12 (6). – P. 457–464.

33. Mei J., Sgroi A., Mai G., Baertschiger R. et al. Improved survival of fulminant liver failure by transplantation of microencapsulated cryopreserved porcine hepatocytes in mice // *Cell Transplant.* – 2009. – N 18 (1). – P. 101–110.

34. Michalopoulos G.K. Principles of liver regeneration and growth homeostasis // *Compr. Physiol.* – 2013. – N 1. – P. 485–513.

35. Mizuno S., Nakamura T. Improvement of sepsis by Hepatocyte Growth Factor, an anti-inflammatory regulator: emerging insights and therapeutic potential [Электронный ресурс] // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2012. – N 1. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/909350>.

36. Nagata H., Nishitai R., Shiota C., Zhang J.L. et al. Prolonged survival of porcine hepatocytes in cynomolgus monkeys // *Gastroenterology*. – 2007. – N 132 (1). – P. 321–329.

37. Nguyen T.H., Khakhoulina T., Simmons A., Morel P. et al. A simple and highly effective method for the stable transduction of uncultured porcine hepatocytes using lentiviral vector // *Cell Transplant.* – 2005. – N 14 (7). – P. 489–496.

38. Oh S.H., Kim K.M., Kim D.Y., Kim Y. et al. Improved outcomes in liver transplantation in children with acute liver failure // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2014. – N 58 (1). – P. 68–73

39. Pan X., Du W., Yu X., Sheng G. et al. Establishment and characterization of immortalized porcine hepatocytes for the study of hepatocyte xenotransplantation // *Transplant. Proc.* – 2010. – N 42 (5). – P. 1899–1906

40. Poncelet A.J., Denis D., Gianello P. Cellular xenotransplantation // *Curr. Opin. Organ. Transplant.* – 2009. – N 14 (2). – P. 168–174.

41. Sengupta S., Sellers L.A., Cindrova T., Skepper J. et al. Cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs inhibit Hepatocyte Growth Factor/Scatter Factor-induced angiogenesis // *Cancer Res.* – 2013. – N 63 (23). – P. 8351–8359.

42. Sgroi A., Mai G., Morel P., Baertschiger R.M. et al. Transplantation of encapsulated hepatocytes during acute liver failure improves survival without stimulating native liver regeneration // *Cell Transplant.* – 2011. – N 20 (11–12). – P. 1791–1803.

43. Shimizu K., Taniyama Y., Sanada F., Azuma J. et al. Hepatocyte growth factor inhibits lipopolysaccharide-induced oxidative stress via epithelial growth factor receptor degradation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2012. – N 32 (11). – P. 2687–2693.

44. Song S.M., Cho M.S., Oh S.H., Kim K.M. et al. Liver transplantation in a child with acute liver failure resulting from drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome // *Korean J. Pediatr.* – 2013. – N 56 (5). – P. 224–226.

45. Song S.W., Lee S.J., Kim C.Y., Song J.K. et al. Inhibition of tumor growth in a mouse xenograft model by the humanized anti-HGF monoclonal antibody YYB-101 produced in a large-scale CHO cell culture // *J. Microbiol. Biotechnol.* – 2013. – N 23 (9). – P. 1327–1338.

46. Taki-Eldin A., Zhou L., Xie H.Y., Zheng S.S. Liver regeneration after liver transplantation // *Eur. Surg. Res.* – 2012. – N 48 (3). – P. 139–153.

47. Vosough M., Omidinia E., Kadivar M., Shokrgozar M.A. et al. Generation of functional hepatocyte-like cells from human pluripotent stem cells in a scalable suspension culture // *Stem Cells Dev.* – 2013. – N 22 (20). – P. 2693–2705.

48. Xie C., Zheng Y.B., Zhu H.P., Peng L. et al. Human bone marrow mesenchymal stem cells are resistant to HBV infection during differentiation into hepatocytes in vivo and in vitro // *Cell Biol. Int.* – 2009. – N 33 (4). – P. 493–500.

49. Zhang J., Middleton K.K., Fu F.H. et al. HGF mediates the anti-inflammatory effects of PRP on injured tendons [Электронный ресурс] // *PLoS One*. – 2013. – N 8 (6). – Режим доступа: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0067303>.

50. Zheng M.H., Lin H.L., Qiu L.X., Cui Y.L. et al. Mixed microencapsulation of rat primary hepatocytes and Sertoli cells improves the metabolic function in a D-galactosamine and lipopolysaccharide-induced rat model of acute liver failure // *Cytotherapy*. – 2009. – N 11 (3). – P. 326–329.

REFERENCES

1. Aleksandrova I.V. Extracorporeal haemocorrection in complex treatment of kidney failure: dis. ... d-ra med. nauk. – M., 2009 – 251 s.

2. Gundorova L.V. New in the treatment of chronic prostatitis [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.nedug.ru/library/prostatit/Novoe-lecheni-hronicheskogo-prostatita>.

3. Efanov M.G., Kubyshevskiy V.A., Vishnevskiy V.A., Chzhao A.V. i dr. Liver transplantation from live donor to an adult recipient: state of problem // *Annaly hirurgicheskoy gepatologii*. – 2006. – T. 11, № 1. – S. 89–96

4. Kutepov D.E. Optimization of treatment of kidney failure based on molecular adsorbing recirculating system: dis. ... kand. med. nauk. – M., 2005 – 113 s.
5. Kutepov D.E., Semenov V.N., Denisov A.Ju., Pasechnik I.N. Use of extracorporeal methods of treatment in therapy of kidney failure // *Vestnik intensivnoj terapii*. – 2004. – № 2. – S. 65–68
6. Lepehova S.A. Sanogenesis of hepatic failure under the influence of xenotransplantation of liver and spleen cells: avtoref. dis. ... d-ra biol. nauk. – Irkutsk, 2010 – 47 s.
7. Lepehova S.A., Aparcin K.A., Zarickaja L.V., Postovaja O.N. i dr. Influence of xenotransplantation of liver cells culture on the changes of non-specific resistance of an organism at acute toxic liver damage // *Sibirskij medicinskij zhurnal* (g. Irkutsk). – 2009. – T. 90, № 7. – C. 101–104
8. Lepehova S.A., Gol'dberg O.A., Aparcin K.A., Prokop'ev M.V. Differentiated approach to the cell correction of hepatic failure at acute toxic damage. Morphologic substantiation of the choice of treatment method // *Bjul. VSNC SO RAMN*. – 2013. – № 2 (90), Ch. 1. – C. 128–192.
9. Treatment of prostatitis: Vitaprost [Elektronnyj resurs] // *RMZh* (Russkij medicinskij zhurnal). – Rezhim dostupa: http://www.rmj.ru/articles_1180.htm.
10. Nikulin A.V. Substitutive treatment of acute hepatic failure by albumen dialysis: dis. ... kand. med. nauk. – M., 2010. – 111 s.
11. Savust'janenko A.V. Cerebrolyzin: full spectrum of neuroprotective activity [Elektronnyj resurs] // *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*. – 2010. – № 3. – Rezhim dostupa: <http://www.mif-ua.com/archive/article/12207>.
12. Solov'eva L.A. Prostatitis: diagnostics, treatment [Elektronnyj resurs] // *Medicinskij portal o zdorov'e EuroLab*. – Rezhim dostupa: <http://www.euroLab.ua/encyclopedia/565/44989>.
13. Studenikin V.M., Pak L.A., Balkanskaja S.V., Shelkovskij V.I. i dr. Peptide bioregulators and their appliance: from neonatology to gerontology [Elektronnyj resurs] // *Lechashhij vrach*. – 2010. – № 6. – Rezhim dostupa: <http://www.lvrach.ru/2010/06/14354644/>
14. Cypin A.B. Splenopid – new prospective immunomodulator // *Venerolog*. – 2006. – № 5. – S. 34–36
15. Ang C.S., Sun M.Y., Huitzil-Melendez D.F., Chou J.F. et al. c-MET and HGF mRNA expression in hepatocellular carcinoma: correlation with clinicopathological features and survival // *Anticancer Res*. – 2013. – N 33 (8) – P. 3241–3245.
16. Bendinelli P., Matteucci E., Dogliotti G., Massimiliano M.C. et al. Molecular basis of antiinflammatory action of platelet rich plasma on human chondrocytes: mechanisms of NF- κ B inhibition via HGF // *J. Cell. Phys.* – 2010. – N 225 (3). – P. 757–766.
17. Bravo L.C., Gregorio V.G., Shafi F., Block H.L. et al. Etiology, incidence and outcomes of acute hepatic failure in 0-18 year old Filipino children // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*. – 2012. – Vol. 43, N 3 – P. 764–772
18. Chen Y.F., Tseng C.Y., Wang H.W., Kuo H.C. et al. Rapid generation of mature hepatocyte-like cells from human induced pluripotent stem cells by an efficient three-step protocol // *Hepatology*. – 2012. – N 55 (4). – P. 1193–1203.
19. Coudriet G.M., He J., Trucco M. Hepatocyte growth factor modulates interleukin-6 production in bone marrow derived macrophages: implications for inflammatory mediated diseases [Elektronnyj resurs] // *PLoS One*. – 2010. – N 5 (11). – Rezhim dostupa: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0015384>.
20. Fausto N., Laird A.D., Webber E.M. Liver regeneration. 2. Role of growth factors and cytokines in hepatic regeneration // *FASEB J*. – 1995. – N 9 (15). – P. 1527–1536.
21. Gadzhiev D.N., Tagiev É.G., Guseĭnaliev A.G., Gadzhiev N.D. The cytokine profile in the patients with acute calculous cholecystitis and correction of its disorders [Elektronnyj resurs] // *Klin. Khir*. – 2013. – N 4. – Rezhim dostupa: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23888711>.
22. Gazdhar A., Susuri N., Hostettler K., Gugger M. et al. HGF expressing stem cells in usual interstitial pneumonia originate from the bone marrow and are antifibrotic [Elektronnyj resurs] // *PLoS One*. – 2013. – N 8 (6). – Rezhim dostupa: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0065453>.
23. Gong R. Multi-target anti-inflammatory action of hepatocyte growth factor // *Curr. Opin. Investig. Drugs*. – 2008. – N 9 (11). – P. 1163–1170.
24. Gong R., Rifai A., Ge Y., Shan C. et al. Hepatocyte growth factor suppress proinflammatory NF κ B activation through GSK3 β inactivation in renal tubular epithelium cells // *J. Biol. Chem*. – 2008. – Vol. 283, N 12. – P. 7401–7410.
25. Hagman Z., Haflidadottir B.S., Ansari M., Persson M. et al. The tumour suppressor miR-34c targets MET in prostate cancer cells // *Br. J. Cancer*. – 2013. – N 109 (5). – P. 1271–1278.
26. Harshman L.C., Choueiri T.K. Targeting the hepatocyte growth factor/c-Met signaling pathway in renal cell carcinoma // *Cancer J*. – 2013. – N 19 (4). – P. 316–323.
27. Harun N., Costa P., Christophi C. Tumor growth stimulation following partial hepatectomy in mice is associated with increased upregulation of c-Met // *Clin. Exp. Metastasis*. – 2014. – N 1. – P. 1–14
28. Ishii T., Sato M., Sudo K., Suzuki M. et al. Hepatocyte Growth Factor stimulates liver regeneration and elevates blood protein level in normal and partially hepatectomized rats // *J. Biochem*. – 1995. – Vol. 117, N 5. – P. 1105–1112.
29. Ishikawa T., Factor V.M., Marquardt J.U., Raggi C. et al. Hepatocyte Growth Factor (HGF)/c-Met signaling is required for stem cell mediated liver regeneration // *Hepatology*. – 2012. – N 5. – P. 1215–1226.
30. Kasahara M., Umeshita K., Inomata Y., Uemoto S. Long-term outcomes of pediatric living donor liver transplantation in Japan: an analysis of more than 2200 cases listed in the Registry of the Japanese Liver Transplantation Society // *Am. J. Transplant*. – 2013. – N 13 (7). – P. 1830–1839.
31. Link T.W., Arifin D.R., Long C.M., Walczak P. et al. Use of magnetocapsules for in vivo visualization and

enhanced survival of xenogeneic HepG2 Cell transplants // Cell Med. – 2012. – N 4 (2). – P. 77–84.

32. Mai G., Nguyen T.H., Morel P., Mei J. et al. Treatment of fulminant liver failure by transplantation of microencapsulated primary or immortalized xenogeneic hepatocytes // Xenotransplantation – 2005. – N 12 (6). – P. 457–464.

33. Mei J., Sgroi A., Mai G., Baertschiger R. et al. Improved survival of fulminant liver failure by transplantation of microencapsulated cryopreserved porcine hepatocytes in mice // Cell Transplant. – 2009. – N 18 (1). – P. 101–110.

34. Michalopoulos G.K. Principles of liver regeneration and growth homeostasis // Compr. Physiol. – 2013. – N 1 – P. 485–513.

35. Mizuno S., Nakamura T. Improvement of sepsis by Hepatocyte Growth Factor, an anti-inflammatory regulator: emerging insights and therapeutic potential [Elektronnyj resurs] // Gastroenterology Research and Practice. – 2012. – N 1. – Rezhim dostupa: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/909350>.

36. Nagata H., Nishitai R., Shiota C., Zhang J.L. et al. Prolonged survival of porcine hepatocytes in cynomolgus monkeys // Gastroenterology. – 2007. – N 132 (1). – P. 321–329.

37. Nguyen T.H., Khakhoulina T., Simmons A., Morel P. et al. A simple and highly effective method for the stable transduction of uncultured porcine hepatocytes using lentiviral vector // Cell Transplant. – 2005. – N 14 (7). – P. 489–496.

38. Oh S.H., Kim K.M., Kim D.Y., Kim Y. et al. Improved outcomes in liver transplantation in children with acute liver failure // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2014. – N 58 (1). – P. 68–73.

39. Pan X., Du W., Yu X., Sheng G. et al. Establishment and characterization of immortalized porcine hepatocytes for the study of hepatocyte xenotransplantation // Transplant. Proc. – 2010. – N 42 (5). – P. 1899–1906.

40. Poncelet A.J., Denis D., Gianello P. Cellular xenotransplantation // Curr. Opin. Organ. Transplant. – 2009. – N 14 (2). – P. 168–174.

41. Sengupta S., Sellers L.A., Cindrova T., Skepper J. et al. Cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs inhibit Hepatocyte Growth Factor/Scatter

Factor-induced angiogenesis // Cancer Res. – 2013. – N 63 (23). – P. 8351–8359.

42. Sgroi A., Mai G., Morel P., Baertschiger R.M. et al. Transplantation of encapsulated hepatocytes during acute liver failure improves survival without stimulating native liver regeneration // Cell Transplant. – 2011. – N 20 (11–12). – P. 1791–1803.

43. Shimizu K., Taniyama Y., Sanada F., Azuma J. et al. Hepatocyte growth factor inhibits lipopolysaccharide-induced oxidative stress via epithelial growth factor receptor degradation // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2012. – N 32 (11). – P. 2687–2693.

44. Song S.M., Cho M.S., Oh S.H., Kim K.M. et al. Liver transplantation in a child with acute liver failure resulting from drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome // Korean J. Pediatr. – 2013. – N 56 (5). – P. 224–226.

45. Song S.W., Lee S.J., Kim C.Y., Song J.K. et al. Inhibition of tumor growth in a mouse xenograft model by the humanized anti-HGF monoclonal antibody YYB-101 produced in a large-scale CHO cell culture // J. Microbiol. Biotechnol. – 2013. – N 23 (9). – P. 1327–1338.

46. Taki-Eldin A., Zhou L., Xie H.Y., Zheng S.S. Liver regeneration after liver transplantation // Eur. Surg. Res. – 2012. – N 48 (3). – P. 139–153.

47. Vosough M., Omidinia E., Kadivar M., Shokrgozar M.A. et al. Generation of functional hepatocyte-like cells from human pluripotent stem cells in a scalable suspension culture // Stem Cells Dev. – 2013. – N 22 (20). – P. 2693–2705.

48. Xie C., Zheng Y.B., Zhu H.P., Peng L. et al. Human bone marrow mesenchymal stem cells are resistant to HBV infection during differentiation into hepatocytes in vivo and in vitro // Cell Biol. Int. – 2009. – N 33 (4). – P. 493–500.

49. Zhang J., Middleton K.K., Fu F.H. et al. HGF mediates the anti-inflammatory effects of PRP on injured tendons [Elektronnyj resurs] // PLoS One. – 2013. – N 8 (6). – Rezhim dostupa: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0067303>.

50. Zheng M.H., Lin H.L., Qiu L.X., Cui Y.L. et al. Mixed microencapsulation of rat primary hepatocytes and Sertoli cells improves the metabolic function in a D-galactosamine and lipopolysaccharide-induced rat model of acute liver failure // Cytotherapy. – 2009. – N 11 (3). – P. 326–329.

Сведения об авторах

Искра Алексей Ильич – лаборант научного отдела экспериментальной хирургии с виварием ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (e-mail: iskra_ai@mail.ru)

Лепехова Светлана Александровна – доктор биологических наук, заведующая научным отделом экспериментальной хирургии с виварием ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН, главный научный сотрудник отдела медико-биологических исследований и технологий ФГБУН Иркутский научный центр СО РАН (664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100, а/я 15; тел.: 8 (3952) 40-76-67)

Information about the authors

Iskra Aleksey Iljich – laboratorian of scientific department of experimental surgery with vivarium of Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS (e-mail: iskra_ai@mail.ru)

Lepekhova Svetlana Aleksandrovna – doctor of biological sciences, head of scientific department of experimental surgery with vivarium of Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, chief research officer of the department of medical-biological researches and technologies of Irkutsk Scientific Center SB RAS (Yubileyniy microdistrict, 100, P.O.B. 15, Irkutsk, 664049; tel.: +7 (3952) 40-76-67)

В.В. Леонов ¹, Н.А. Курлович ², Л.В. Леонова ¹, Н.М. Фатеева ³**О ВОЗМОЖНОСТИ ВЛИЯНИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ НА ГОМЕОСТАЗ ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ ХОЗЯИНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**¹ ГБОУ ВПО ХМАО-Югры Ханты-Мансийская государственная медицинская академия (Ханты-Мансийск)² Консультативно-диагностическая поликлиника им. Е.М. Нигинского (Тюмень)³ ГБОУ ВПО «Тюменский государственный университет» Министерства образования РФ (Тюмень)

Важное место в защите организма человека от патогенных микроорганизмов занимает гомеостаз железа, направленный на лишение патогена доступного железа. При развитии инфекции микроорганизмы вынуждены преодолевать создаваемый организмом хозяина дефицит железа. В обзоре показаны способы добывания железа микроорганизмами в организме хозяина. Приведены современные данные об изменении гомеостаза железа при инфекции, выделены основные регуляторы этого процесса. Теоретически обоснована возможность влияния микроорганизмов на гомеостаз железа за счет способности инактивировать гепсидин – антигепсидиновой активности.

Ключевые слова: гомеостаз железа, способы добывания железа микроорганизмами, гепсидин, антигепсидиновая активность

ABOUT THE OPPORTUNITIES TO INFLUENCE MICROORGANISMS ON THE IRON HOMEOSTASIS IN THE HOST ORGANISM (LITERATURE REVIEW)V.V. Leonov ¹, N.A. Kurlovich ², L.V. Leonova ¹, N.M. Fateeva ³¹ Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk² Consultative-Diagnostic Polyclinic named after E.M. Niginsky, Tyumen³ Tyumen State University, Tyumen, Tyumen

Iron homeostasis, aimed at depriving the pathogen of available iron, takes an important role in protecting human body against pathogens. When infection occurs, microorganisms must overcome iron deficiency in a host organism. This review describes microorganisms' ways of gaining iron in the host organism, presents present-day data on changing of iron homeostasis during infection and the main regulators of this process. Theoretical substantiation was given of the possibility of microorganisms' influence on iron homeostasis due to ability to inactivate hepcidin – antihepcidin activity.

Key words: iron homeostasis, microorganisms' ways of gaining iron, hepcidin, antihepcidin activity

Из всех микроэлементов, способных влиять на исход взаимодействия микро- и макроорганизма, железо играет наиболее важную роль. Это связано с тем, что большинство бактерий являются «феррозависимыми», то есть для их роста и увеличения вирулентности абсолютно необходимо железо.

В организме млекопитающих ионы железа недоступны для микроорганизмов, так как находятся в связанном состоянии с различными белками. Около 2/3 всего железа организма входит в состав гемпротеидов, таких как гемоглобин. Основным депо железа в организме является ферритин, который содержит 4500 ионов Fe³⁺, что составляет 30 % всего железа организма. Циркуляция железа в организме осуществляется за счет транспортных белков трансферрина (Tf) и лактоферрина (Lf). Оба эти белка связывают железо с высокой аффинностью, константа связывания ~10⁻²⁴ М, что существенно меньше оптимальной для жизнедеятельности большинства бактерий концентрации – 1,0 до 5,0 мкМ [8]. Таким образом, гомеостаз железа в организме млекопитающих приводит к уменьшению концентрации свободного железа. Эволюционно стратегия организма хозяина в лишении патогенов железа имеет большое значение для противоинфекционной защиты и в целом способствует сохранению вида.

В свою очередь патогены выработали способы добывания железа, необходимые им для реализа-

ции своего вирулентного потенциала. Снижение концентрации железа в окружающей среде является сигналом для экспрессии генов, стимулирующих активность способов добывания железа. Выявлен глобальный белковый регулятор экспрессии генов, активирующих способы добывания железа и вирулентность у бактерий – Fur (*ferric uptake repressors*) или DtxR (*diphtheria toxin regulator*) [6, 16]. Известны 4 способа добывания железа патогенами в организме хозяина [4, 28]:

1. Прямое поглощение ионов Fe²⁺;
2. Связывание трансферринов и ферритина;
3. Синтез гемолизинов;
4. Синтез сидерофоров.

Все способы добывания железа можно разделить на прямые и косвенные. Прямые способы заключаются в непосредственном поглощении свободных ионов Fe²⁺ и ионов Fe³⁺ связанных с железосвязывающими белками – Tf, Lf, ферритина и др. (способы 1 и 2). Недостатком, ограничивающим распространение данных способов, является необходимость наличия рецептора на поверхности микробной клетки для соответствующего железосвязывающего белка и собственно Fe²⁺, которые практические отсутствуют в окружающей среде. Еще одним прямым способом добывания железа является синтез низкомолекулярных хелаторов Fe³⁺ – сидерофоров. Этот способ является

наиболее распространенным, обнаружен у широкого круга прокариотических и эукариотических микроорганизмов, так как позволяет использовать для получения железа разнообразные субстраты, независимо от их природы (способ 4). Синтез микроорганизмами гемолизина делает доступным для поглощения гем/гемоглобин из разрушенных эритроцитов и можно рассматривать как косвенный способ добытия железа (способ 3).

Рассмотренные выше способы добытия железа являются хорошо изученными, подробную информацию о них можно найти в соответствующих обзорах и статьях [9, 14, 21, 27, 29].

Накопленные за последние годы данные о биологических свойствах патогенов и изменению гомеостаза железа при инфекции, позволяют предполагать существование у микроорганизмов способности влиять на гомеостаз железа за счет блокады его основного белкового регулятора – гепсидина (Нр).

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГОМЕОСТАЗЕ ЖЕЛЕЗА ПРИ ИНФЕКЦИИ

Интерес к гомеостазу железа возрос в 2001 году в связи с тем, что был открыт главный гормональный регулятор гомеостаза железа в организме человека – Нр. Впервые Нр выделили и описали С.Н. Park с сотр. из мочи, а в дальнейшем он был обнаружен в плазме крови [13, 22, 25].

Воспаление, вызванное инфекцией стимулирует выделение макрофагами ИЛ-1, ИЛ-6 и апо-Лф. ИЛ-1 индуцирует синтез Н-цепей ферритина макрофагов, что приводит к образованию «ловушек» для железа, аналогичную функцию выполняет Лф. Апо-Лф образует комплекс с церулоплазмином (Ср), что способствует эффективному взаимодействию Fe^{3+} с железосвязывающими доменами Лф. После связывания железа Лф хранится в макрофагах в виде комплекса с ферритином [18, 23]. Через 3 часа после начала воспалительной реакции происходит увеличение синтеза ИЛ-6, а уже через 6 часов определяется пик экспрессии Нр в плазме крови. Вероятно, бактерии и патоген-ассоциированные макромолекулы, такие как липополисахарид (ЛПС), действуют на макрофаги увеличивают синтез ИЛ-6, который стимулирует синтез гепатоцитами Нр [7]. Нр плазмы связывается со своим рецептором – белком ферропортином (ФЕР). ФЕР экспрессируется исключительно клетками макрофагально-моноцитарной линии на мембранах эндосом, регулирует внутриклеточное распределение и освобождение железа макрофагами в плазму крови [12, 19]. Комплекс ФЕР-Нр подвергается протеолизу в составе протеасомы и выход железа в плазму из макрофагов становится невозможен. Макрофаги и моноциты начинают активно поглощать железо плазмы через трансферриновые (ТfR) и лактоферриновые (ЛfR) рецепторы, тем самым затрудняется соединение железа с эритроидными клетками и приводя к развитию инфекционной анемии. Аналогичная ситуация наблюдается при опухолях: развивается анемия, повышаются уровни Нр, ферритина и ИЛ-6 [15]. На рисунке 1 представлена схема, иллюстрирующая механизмы участия Нр и Лф в развитии гипoferремии при инфекции.

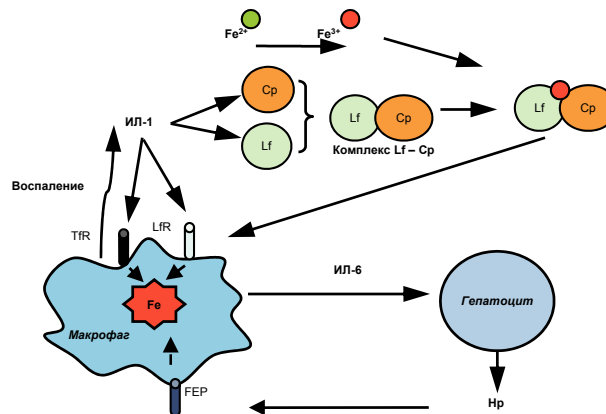


Рис. 1. Гомеостаз железа при инфекции.

Таким образом, экспрессия гена Нр увеличивается во время инфекции и Нр можно рассматривать как связующее звено между врожденным иммунитетом и гомеостазом железа. Действительно, лишение патогенов железа способствует сохранению колонизационной резистентности за счет сдерживания вирулентного потенциала микроорганизмов. Однако эффекты Нр при инфекции могут быть совсем неоднозначны и зависеть от биологических свойств патогена.

АНТИГЕПСИДИНОВАЯ АКТИВНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ: ОБОСНОВАНИЕ СУЩЕСТВОВАНИЯ И ИНФЕКТОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ

В этой части обзора мы попытаемся обосновать существование у микроорганизмов регуляторного механизма, позволяющего влиять на гомеостаз железа и изменять его в свою пользу. В аспекте рассматриваемой проблемы увеличение концентрации Нр в плазме следует считать главным механизмом, обеспечивающим лишение патогенов железа при инфекции. Можно предположить, что, патогены с целью удовлетворения собственных потребностей в железе эволюционно выработали способы инактивировать Нр.

Интересно, что изначально Нр был обнаружен как антимикробный пептид. Молекула Нр является амфипатической, что позволяет ему взаимодействовать с наружной мембраной грамотрицательных бактерий и приводить к ее дезинтеграции. В химической структуре Нр присутствуют 4 дисульфидные связи, что сближает его с α -дефенсинами млекопитающих [26]. Однако в аминокислотной последовательности Нр было обнаружено большое число повторов, что привело к заключению, что его основная функция заключается не в антимикробном действии. Антимикробные пептиды, в отличие от системы адаптивного иммунитета, имеют более древнее происхождение, считается, что пептидные гормоны млекопитающих произошли от антимикробных пептидов. Поэтому неудивительно, что многие пептидные гормоны обладают полифункциональностью. Широко известно, что окситоцин помимо стимуляции сокращения гладкой мускулатуры обладает иммуностимулирующей функцией, стимулирует пролиферацию клеток и тканей организма и снижает персистентные свойства

микроорганизмов [3]. Карнозин помимо участия в сокращении скелетных мышц обладает выраженным антибактериальным эффектом [2]. Микроорганизмы эволюционно научились инактивировать анти-микробные пептиды. В свое время были выявлены антилизозимная, «антиинтерфероновая», анти-комплементарная, антииммуноглобулиновая и др. активности микроорганизмов [1]. Вполне логично, что одной из ключевых персистентных характеристик патогенов, имеющих важное значение для их размножения в организме хозяина должна быть способность инактивировать Нр – антигепсидиновая активность. Учитывая данные о химической структуре Нр можно прогнозировать, что он возник как антимикробный пептид, а в процессе эволюции расширил свои функции став главным белковым гормональным регулятором гомеостаза железа в организме млекопитающих. Наличие антигепсидиновой активности у микроорганизмов должно блокировать все железозависимые антимикробные механизмы организма хозяина и способствовать персистенции патогена.

Внутриклеточным патогенам для длительной персистенции необходимо постоянное пополнение запасов железа внутри клетки. Показано, что *Francisella tularensis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Ehrlichia spp.* и др. патогены способны увеличивать экспрессию TfR1 на поверхности макрофагов, активировать ферроредуктазу (Steр-3) и мембранный транспортер железа FEP, что приводит к увеличению пула железа внутри макрофагов [10, 11, 17, 24]. Очевидно, что Нр, стимулируя FEP-опосредованное поглощение железа, должен способствовать длительной персистенции внутриклеточных патогенов. В опытах *in vitro* на мышинных макрофагах, зараженных сальмонеллами показано, что добавление Нр способствует их внутриклеточному росту, что связано со стимуляцией FEP-опосредованного поглощения железа макрофагами [20].

Иначе обстоит дело с внеклеточными патогенами, при фагоцитозе которых не происходит индукция TfR1 на поверхности макрофага. Для таких патогенов FEP-опосредованное распределение железа внутри макрофага способствует их киллингу через железозависимые бактерицидные механизмы фагоцитоза. Инактивирование Нр внеклеточными патогенами должно привести к увеличению доступного для микроорганизмов внеклеточного железа и будет способствовать их выживанию в организме хозяина.

Таким образом, из имеющихся на сегодняшний день данных о функциях Нр следует признать, что его основная роль при инфекции состоит в лишении патогенов доступного железа и защите организма от бактериемии. Наличие антигепсидиновой активности позволит бактериям выживать и размножаться в крови. Необходимо подчеркнуть, что на современном этапе условно-патогенные микроорганизмы считаются главными этиологическими агентами сепсиса [5]. Вполне возможно, что способность условно-патогенных бактерий к транслокации связана с железозависимостью их патогенных свойств.

Показано, что штаммы условно-патогенных бактерий, выделенные из крови обладают наибольшей железозависимостью, по сравнению со штаммами, выделенными из других источников [8]. Наличие антигепсидиновой активности условно-патогенных микроорганизмов должно сочетаться с необходимыми для транслокации железозависимыми факторами инвазии. Приведенные размышления указывают на необходимость изучения роли Нр в патогенезе инфекционных заболеваний, что позволит уточнить его роль в защите организма от развития септических осложнений, а также выявить инфектологические функции антигепсидиновой активности микроорганизмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий. – М.: Медицина; Екатеринбург: УрО РАН, 1999. – 367 с.
2. Бухарин О.В., Стадников А.А., Чернова О.Л., Киргизова С.Б. и др. Биологическое значение антикарнозиновой активности бактерий // Журн. микробиол. – 2000. – № 4. – С. 56–59.
3. Бухарин О.В., Скоробогатых Ю.И., Курлаев П.П. Экспериментальное обоснование эффективности сочетанного применения ципрофлоксацина с окситоцином // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2007. – № 5. – С. 70–73.
4. Ермилова Е.В. Молекулярные аспекты адаптации прокариот. – СПб.: СПбГУ, 2007. – 299 с.
5. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. – СПб.: Диалект, 2006. – 304 с.
6. Козырев Д.П., Васинова Н.А. Роль железорегулируемых генов в патогенности бактерий // Цитология. – 2004. – Т. 46, № 5. – С. 465–472.
7. Левина А.А., Казюкова Т.В., Цветаева Н.В., Сергеева А.И. и др. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа // Педиатрия. – Т. 87, № 1. – 2008. – С. 67–74.
8. Леонов В.В., Молчанова Т.Н. Влияние железа на ростовые характеристики условно-патогенных бактерий // Медицинская наука и образование Урала. – 2011. – Т. 12, № 4. – С. 41–43.
9. Andreeva-Kovalevskaya Zh.I., Solonin A.S., Sineva E.V., Ternovsky V.I. Pore-Forming Proteins and Adaptation of Living Organisms to Environmental Conditions // Biochemistry. – 2008. – Vol. 73, N 13. – P. 1473–1492.
10. Barnewall R.E., Ohashi N., Rikihisa Y. Ehrlichia chaffeensis and E.sennetsu, but not the human granulocytic ehrlichiosis agent, colocalize with transferrin receptor and up-regulate transferrin receptor mRNA by activating iron-responsive protein 1 // Infect. Immun. – 1999. – Vol. 67. – P. 2258–2265.
11. Clemens D.L., Horwitz M.A. The Mycobacterium tuberculosis phagosome interacts with early endosomes and is accessible to exogenously administered transferrin // J. Exp. Med. – 1996. – Vol. 184. – P. 1349–1355.
12. De Domenico I., W.D. McVey E., Nemeth T., Ganz E. et al. Molecular and clinical correlates in iron overload associated with mutations in ferroportin // Haematologica. – 2006. – Vol. 91. – P. 1092–1095.

13. Ganz T. Hepcidin: a peptide hormone at the interface of innate immunity and iron metabolism // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2006. – Vol. 306. – P. 183–198.

14. Genco C.A., Dixon D.W. Emerging strategies in microbial haem capture // *Molecular Microbiology.* – 2001. – Vol. 39, N 1. – P. 1–11.

15. Gunshin H., Mackenzie B., Berger U.V., Gunshin Y. et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter // *Nature.* – 1997. – Vol. 388. – P. 482–488.

16. Hantke K. Iron and metal regulation in bacteria. // *Curr. Opin. Microbiol.* – 2001. – Vol. 4. – P. 172–177.

17. Howe D., Mallavia L.P. Coxiella burnetii infection increases transferrin receptors on J774A. 1 cells // *Infect. Immun.* – 1999. – Vol. 67. – P. 3236–3241.

18. Kemna E., Pickkers P., Nemeth E., van der H.H. et al. Time course analysis of hepcidin, serum iron and plasma cytokine levels in humans injected with LPS // *Blood.* – 2005. – Vol. 106, N 5. – P. 1864–1866.

19. Knutson M.D., Oukka M., Koss L.M., Aydemir F. et al. Iron release from macrophages after erythrophagocytosis is up-regulated by ferroportin 1 overexpression and down-regulated by hepcidin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – Vol. 102. – P. 1324–1328.

20. Nakanishi T., Hasuike Y., Otaki Y., Kida A. et al. Hepcidin: another culprit for complications in patients with chronic kidney disease? // *Nephrol Dial Transplant.* – 2011. – Vol. 26. – P. 3092–3100.

21. Neilands Siderophores J.B. Structure and Function of Microbial Iron Transport Compounds The // *Journal of Biological Chemistry.* – 1995. – Vol. 270, N 45. – P. 26723–26726.

22. Nemeth E., Tuttle M.S., Powelson J., Vaughn M.B. et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization // *Science.* – 2004. – Vol. 306. – P. 2090–2093.

23. Nemeth E., Rivera S., Gabajan V. IL-6 mediates hypoferrinemia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin // *J. Clin. Inv.* – 2004. – Vol. 113, N 9. – P. 1271–1276.

24. Pan X., Tamilselvam B., Hansen E., Daefler S. Modulation of iron homeostasis in macrophages by bacterial intracellular pathogens // *BMC Microbiology.* – 2010. – Vol. 10, N 64. – P. 2–13.

25. Park C.H., Valore E.V., Waring A.J., Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, N 11. – P. 7806–7810.

26. Thomma B.P., Cammue B.P., Thevissen K. Plant defensins // *Planta.* – 2002. – Vol. 216, N 2. – P. 193–202.

27. Wandersman C., Stojiljkovic I. Bacterial heme sources: the role of heme, hemoprotein receptors and hemophores // *Curr. Opin. Microbiol.* – 2000. – Vol. 3. – P. 215–220.

28. Wandersman C., Delepelaire P. Bacterial iron sources: from siderophores to hemophores // *Annu. Rev. Microbiol.* – 2004. – Vol. 58. – P. 611–647.

29. Welch R.A. Pore-forming cytolysins of gram-negative bacteria // *Mol Microbiol.* – 1991. – Vol. 5, N 3. – P. 521–528.

REFERENCES

1. Bukharin O.V. Persistence of pathogenic bacteria. – Moscow: Medicina; Ekaterinburg: UrO RAN, 1999. – 367 p.

2. Bukharin O.V., Stadnikov A.A., Chernova O.L., Kirgizova S.B. et al. The biological significance of bacterial anticarnosine activity // *Zh. Mikrobiol.* – 2000. – N 4. – P. 56–59.

3. Bukharin O.V., Skorobogatykh Y.I., Kurlaev P.P. Experimental evaluation of the effectiveness of combined use of ciprofloxacin with oxytocin // *Zh. Mikrobiol.* – 2007. – N 5. – P. 70–73.

4. Ermilova E.V. Molecular aspects of adaptation of prokaryotes. – SPb.: SPbGU, 2007. – 299 p.

5. Kozlov V.K. Sepsis: etiology, immunopathogenesis, the concept of modern immunotherapy. – SPb.: Dialekt, 2006. – 304 p.

6. Kozyrev D.P., Vasinova N.A. Role iron-regulated genes in bacterial pathogenicity // *Citologiya.* – 2004. – Vol. 46, N 5. – P. 465–472.

7. Levina A.A., Kazyukova T.V., Cvetaeva N.V., Sergeeva A.I. et al. Hepcidin as a regulator of iron homeostasis // *Pediatrics.* – Vol. 87, N 1. – 2008. – P. 67–74.

8. Leonov V.V., Molchanova T.N. Effect of iron on the growth characteristics of opportunistic bacteria // *Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala.* – 2011. – Vol. 12, N 4. – P. 41–43.

9. Andreeva-Kovalevskaya Zh.I., Solonin A.S., Sineva E.V., Ternovsky V.I. Pore-Forming Proteins and Adaptation of Living Organisms to Environmental Conditions // *Biochemistry.* – 2008. – Vol. 73, N 13. – P. 1473–1492.

10. Barnewall R.E., Ohashi N., Rikihisa Y. Ehrlichia chaffeensis and E. sennetsu, but not the human granulocytic ehrlichiosis agent, colocalize with transferrin receptor and up-regulate transferrin receptor mRNA by activating iron-responsive protein 1 // *Infect. Immun.* – 1999. – Vol. 67. – P. 2258–2265.

11. Clemens D.L., Horwitz M.A. The Mycobacterium tuberculosis phagosome interacts with early endosomes and is accessible to exogenously administered transferrin // *J. Exp. Med.* – 1996. – Vol. 184. – P. 1349–1355.

12. De Domenico I., W.D. McVey E., Nemeth T., Ganz E. et al. Molecular and clinical correlates in iron overload associated with mutations in ferroportin // *Haematologica.* – 2006. – Vol. 91. – P. 1092–1095.

13. Ganz T. Hepcidin: a peptide hormone at the interface of innate immunity and iron metabolism // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2006. – Vol. 306. – P. 183–198.

14. Genco C.A., Dixon D.W. Emerging strategies in microbial haem capture // *Molecular Microbiology.* – 2001. – Vol. 39, N 1. – P. 1–11.

15. Gunshin H., Mackenzie B., Berger U.V., Gunshin Y. et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter // *Nature.* – 1997. – Vol. 388. – P. 482–488.

16. Hantke K. Iron and metal regulation in bacteria. // *Curr. Opin. Microbiol.* – 2001. – Vol. 4. – P. 172–177.

17. Howe D., Mallavia L.P. Coxiella burnetii infection increases transferrin receptors on J774A. 1 cells // *Infect. Immun.* – 1999. – Vol. 67. – P. 3236–3241.

18. Kemna E., Pickkers P., Nemeth E., van der H.H. et al. Time course analysis of hepcidin, serum iron and plasma cytokine levels in humans injected with LPS // *Blood*. – 2005. – Vol. 106, N 5. – P. 1864–1866.
19. Knutson M.D., Oukka M., Koss L.M., Aydemir F. et al. Iron release from macrophages after erythrophagocytosis is up-regulated by ferroportin 1 overexpression and down-regulated by hepcidin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2005. – Vol. 102. – P. 1324–1328.
20. Nakanishi T., Hasuike Y., Otaki Y., Kida A. et al. Hepcidin: another culprit for complications in patients with chronic kidney disease? // *Nephrol Dial Transplant*. – 2011. – Vol. 26. – P. 3092–3100.
21. Neilands Siderophores J.B. Structure and Function of Microbial Iron Transport Compounds // *Journal of Biological Chemistry*. – 1995. – Vol. 270, N 45. – P. 26723–26726.
22. Nemeth E., Tuttle M.S., Powelson J., Vaughn M.B. et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization // *Science*. – 2004. – Vol. 306. – P. 2090–2093.
23. Nemeth E., Rivera S., Gabajan V. IL-6 mediates hypoferremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin // *J. Clin. Inv.* – 2004. – Vol. 113, N 9. – P. 1271–1276.
24. Pan X., Tamilselvam B., Hansen E., Daefler S. Modulation of iron homeostasis in macrophages by bacterial intracellular pathogens // *BMC Microbiology*. – 2010. – Vol. 10, N 64. – P. 2–13.
25. Park C.H., Valore E.V., Waring A.J., Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, N 11. – P. 7806–7810.
26. Thomma B.P., Cammue B.P., Thevissen K. Plant defensins // *Planta*. – 2002. – Vol. 216, N 2. – P. 193–202.
27. Wandersman C., Stojiljkovic I. Bacterial heme sources: the role of heme, hemoprotein receptors and hemophores // *Curr. Opin. Microbiol.* – 2000. – Vol. 3. – P. 215–220.
28. Wandersman C., Delepelaire P. Bacterial iron sources: from siderophores to hemophores // *Annu. Rev. Microbiol.* – 2004. – Vol. 58. – P. 611–647.
29. Welch R.A. Pore-forming cytolysins of gram-negative bacteria // *Mol Microbiol.* – 1991. – Vol. 5, N 3. – P. 521–528.

Сведения об авторах

Леонов Вадим Вячеславович – кандидат технических наук, доцент кафедры биологии с курсом микробиологии ГБОУ ВПО ХМАО-ЮГРЫ Ханты-Мансийской государственной медицинской академии (628011, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40; тел.: 8 (3467) 39-34-42; e-mail: leonovvadim@yandex.ru)

Курлович Николай Алексеевич – кандидат медицинских наук, заведующий клинико-диагностическим отделением Консультативно-диагностической поликлиники им. Е.М. Нигинского (625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 89-А; тел.: 8 (3452) 39-02-02)

Леонова Любовь Вячеславовна – студентка 3-го курса лечебного факультета ГБОУ ВПО ХМАО-Югры Ханты-Мансийской государственной медицинской академии

Фатеева Надежда Михайловна – доктор биологических наук, профессор кафедры медико-биологических дисциплин и безопасной жизнедеятельности ГБОУ ВПО «Тюменский государственный университет» Министерства образования РФ (625007, г. Тюмень, ул. Проезд 9 мая, 5; тел.: 8 (3452) 36-94-61)

Information about the authors

Leonov Vadim Vyacheslavovich – candidate of technical science, associated professor of the department of biology with the course of microbiology of Khanty-Mansiysk State Medical Academy (Mira str., 40, Khanty-Mansiysk, 628011; tel.: 8 (3467) 39-34-42; e-mail: leonovvadim@yandex.ru)

Kurlovich Nikolay Alekseevich – candidate of medical science, head of the clinical-diagnostic unit of the Consultative-Diagnostic Polyclinic named after E.M. Niginsky (Melnikaite str., 89-A, Tyumen, 625026; tel.: 8 (3452) 39-02-02)

Leonova Lyubov Vyacheslavovna – 3rd year student of Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Faculty of Medicine

Fateyeva Nadezda Michailovna – professor of the department of biomedical disciplines and life safety at Tyumen State University (Proyezd 9 Maya str., 5, Tyumen, 625007; tel.: 8 (3452) 36-94-61)

В.Н. Титов ¹, В.А. Амелюшкина ¹, Т.А. Рожкова ¹, М.Ю. Котловский ², А.В. Якименко ²,
Е.В. Курдоjak ², Ю.В. Котловский ², Н.В. Аксюткина ²

РОЛЬ АПОЛИПОПРОТЕИНА Е В ПЕРЕНОСЕ, ПОГЛОЩЕНИИ КЛЕТКАМИ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И РАЗВИТИИ ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИИ

¹ ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения РФ (Москва)

² ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск)

ApoE – белок-вектор, в ассоциации с apoB-100 реализующий направленный перенос насыщенных и мононенасыщенных ЖК (НЖК и МЖК) в форме триглицеридов в составе липопротеинов (ЛП) очень низкой плотности к клеткам, которые поглощают ЖК путем apoE кооперативного рецепторного эндоцитоза. ApoE/B-100-рецепторы на плазматической мембране имеют только инсулинзависимые клетки (скелетные миоциты, кардиомиоциты, перипортальные гепатоциты, адипоциты подкожной жировой клетчатки и макрофаги Купфера). В отличие от всех apo, филогенетически поздний apoE имеет домен для взаимодействия «белок – белок». Используя его, apo формирует кооперативные лиганды: apoE/A-I, apoE/B-48 и apoE/B-100. Далеко не на ранних ступенях филогенеза, образуя кооперативные лиганды, apoE задействован в переносе и активном поглощении клетками эссенциальных полиеновых ЖК в составе ЛП высокой плотности, НЖК + МЖК + ненасыщенных ЖК в хиломикронах, НЖК + МЖК в составе ЛП очень низкой плотности. Физиологическим является фенотип E3/3, фенотипы E2/2 и E4/4 – причина формирования гипертриглицеридемии фенотипа I и V с развитием деструктивного, воспалительного поражения интимы артерий по типу атеротромбоза.

Ключевые слова: гиперлипопротеинемия, жирные кислоты, apoE, инсулинзависимые клетки

PARTICIPATION OF APOLIPOPROTEIN E IN TRANSFER AND ABSORPTION OF FATTY ACIDS BY THE CELLS AND CAUSING OF HYPERLIPOPROTEINEMIA

V.N. Titov ¹, V.A. Amelyushkina ¹, T.A. Rozhkova ¹, M.Y. Kotlovskiy ², A.V. Yakimenko ²,
E.V. Kurdoyak ², Y.V. Kotlovskiy ², N.V. Aksyutina ²

¹ Russian Cardiological Research Complex, Moscow

² Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetskiy, Krasnoyarsk

ApoE vector protein in association with apoB-100 directly transferring saturated and monounsaturated FA (SFA and MFA) in triglyceride form (composed of very low density lipoproteins (L)) to the cells which are assimilating FA by cooperative receptors of apoE. Only insulin dependent cells have apoE/B-100 receptors on the cell membrane (skeletal myocytes, cardiac myocytes, periportal hepatocytes, adipocytes of subcutaneous fat and Kupffer's macrophages). Phylogenetically late apoE has a domain for protein-protein interaction unlike the other apos. Apo forms cooperative ligands: apoE/A-I, apoE/B-48 and apoE/B-100 while using this domain. At later stages of phylogenesis while apoE forms cooperative ligands it is also involved in cell transfer and absorption of polyunsaturated essential fatty acids in high density L, SFA +MFA +unsaturated FA in chylomicrons, SFA+MFA in very low density L. Phenotype E 33 appears to be regular. Phenotypes E2/2 and E4/4 are cause of hypertriglyceridemia of I and V types, which call destructive inflammation of arterial intima with atherothrombosis.

Key words: hyperlipoproteinemia, fatty acids, apoE, insulin dependent cells

Конформация – пространственная стерическая структура белка, которая обладает специфичной биологической активностью. Изначально полагали, что последовательность аминокислотных остатков (первичная структура полипептида) содержит всю информацию, необходимую для оптимального сворачивания цепи в биологически активную молекулу со вторичной и третичной структурой (фолдинг протеинов) [6]. В действительности в фолдинге белков в клетке важная роль принадлежит белкам-помощникам, отдельному семейству молекул – белки-шапероны, белки теплового шока [4]. Это позволяет по-иному рассмотреть взаимосвязь пространственной структуры (конформации) и функциональной активности белков. Нарушения поглощения клетками ЛП путем рецепторного эндоцитоза по причине непринятия молекулой рецептора физиологичной конформации, отсут-

ствие на их поверхности лиганда формально можно рассматривать как «болезнь конформации» [1].

Аполипопротеин (apoE) относится к белкам-векторам, которые исполняют функцию направленного переноса жирных кислот к тем клеткам и тканям, которые в определенных условиях испытывают недостаток в субстрате для наработки энергии (НЖК + МЖК), ненасыщенных ЖК с 2–3 двойными связями (ННЖК) или в эссенциальных полиеновых ЖК с 4–6 двойными связями (ЭС ПНЖК). Последние ЖК клетки используют для синтеза аминокислот – построения плазматических мембран и синтеза биологически активных эйкозаноидов (простаглинды, тромбоксаны и лейкотриены).

Если все стационарные и динамичные apo, которые формируют липид-переносящие макромолекулы белка, липопротеины синтезируют только

энтероциты тонкой кишки (апоА-I и апоВ-48) и гепатоциты (апоВ-100), то синтез апоЕ осуществляют многие филогенетически поздние инсулинзависимые клетки, которые испытывают дефицит НЖК + МЖК как субстрата для наработки энергии. АпоЕ синтезируют также периферические клетки в том случае, если они перегружены спиртом холестерина (ХС), который они синтезировали *in situ de novo* или поглотили в составе липопротеинов. При этом апоЕ активирует перенос от клеток к гепатоцитам ХС в форме моноеновых эфиров (холестерололеата – неполярной формы спирта ХС); гепатоциты используют ХС как субстрат для синтеза желчных кислот.

Вместе с филогенетически более ранними апоЕ формирует кооперативные лиганды, которые дают возможность клеткам отдельно поглощать НЖК + МЖК, ННЖК + ЭС ПНЖК. На разных ступенях филогенеза апоЕ функционально последовательно ассоциировался с апоВ-48, апоА-I и апоВ-100. Вновь синтезируемый апоЕ связывается с апоВ-48 в составе хиломикронов (ХМ), с апоА-I в ЛП высокой плотности (ЛПВП) и с апоВ-100 в составе филогенетически самых поздних ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП). Так же специфично происходит при связывании всех классов ЛП (кооперативных лигандов) специфичными рецепторами на плазматической мембране клеток. Это реализовано в зависимости от физико-химических особенностей и структуры ЛП как липид-переносящих молекул. Филогенетически апоЕ синтезирован в филогенезе более поздно, по сравнению со стационарными липидпереносящими апо и является динамичным; апоЕ перемещается между отдельными классами ЛП. Его появление предопределено необходимостью рецепторного поглощения инсулинзависимыми клетками больших количеств НЖК + МЖК как субстрата для наработки энергии и дифференцированием новых специализированных клеток – адипоцитов [3].

Образованные в филогенезе самыми поздними, адипоциты стали запасать субстраты наработки энергии для обеспечения биологической функции локомоции. Последовательное действие в филогенезе гипергликемии и инсулина (ИНС) так и не сформировало активное поглощение клетками глюкозы (ГЛЮ). ИНС понижает концентрацию ГЛЮ в межклеточной среде путем блокады липолиза в инсулинзависимых адипоцитах и уменьшения содержания в плазме крови ЖК в форме незатерифицированных жирных кислот (НЭЖК). Лишая скелетные миоциты возможности поглощать из межклеточной среды НЭЖК, ИНС вынуждает их поглощать ГЛЮ. Мы полагаем, что в филогенезе становление функции ИНС и апоЕ происходило одновременно и взаимосвязано. В пользу этого говорит то, что только апоЕ формирует эффективное поглощение клетками эндогенных НЖК + МЖК синтезированных из ГЛЮ и происходит это только путем апоЕ/В-100 рецепторного эндоцитоза. Исходя из этого, при блокаде поглощения клетками ЛПОНП развивается не только гиперлипидемия (ГЛП), но и гипергликемия; это в полной мере проявляется у больных с семейной комбинированной ГЛП. Это по-

зволяет понять, почему гипертриглицеридемия столь часто предшествует гипергликемии [2].

Гипергликемия (филогенетически ранний) и инсулин (филогенетически поздний) – гуморальные регуляторы (активаторы) поглощения клетками ГЛЮ – в филогенезе обеспечивают поглощение клетками ГЛЮ путем активированного эндоцитоза при действии разных глюкозных транспортеров (ГЛЮТ 1-4) с целью как окисления ГЛЮ в митохондриях, так и синтеза гликогена. Большую часть ГЛЮ, поглощенной после еды, инсулинзависимые гепатоциты реализуют в синтезе пальмитиновой НЖК и из нее – олеиновой МЖК с целью депонирования в адипоцитах. При этом апоЕ/В-100-рецепторное поглощение клетками НЖК + МЖК в форме пальмитиновых и олеиновых ТГ в составе одноименных ЛПОНП является функциональным продолжением поглощения клетками ГЛЮ, которое только активированно (но не активно) на ступенях филогенеза сформировали ГЛЮТ1–ГЛЮТ4.

При физиологичном генотипе е3/е3 и нормолипидемии в плазме крови натошак содержание апоЕ в апоВ-100-ЛП является низким. При генетических дефектах апоЕ и нарушении взаимодействия апоЕ/В-100-лиганд – рецептор в крови накапливаются (задерживаются) апоЕ-содержащие пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП, которые сформировали функционально неактивный апоЕ/В-100 лиганд. При продолжении в них липолиза и медленном уменьшении количества ТГ гидратированная плотность пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП становится сходной с линоленовыми и линоленовыми ЛПНП. Вместе с тем большое количество пре-лигандных и лигандных пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП с гидратированной плотностью ЛПОНП; пост-лигандных пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП с полностью ЛПНП; физиологичных линолевых и линоленовых ЛПОНП и ЛПНП формируют при электрофорезе единую афизиологичную полосу – «широкую преβ-фракцию ЛП», которая занимает место нормального расположения преβ- и β-фракции ЛП [3]. Содержание апоЕ в апоВ-100 ЛП при ГЛП фенотипа III оказывается высоким.

При генотипе е2/е2 и ГЛП фенотипа III взаимодействие апоЕ-лиганд – рецептор не превышает 2 % от связывания при физиологичном генотипе е3/е3. Это приводит как к блокаде апоЕ/В-48-эндоцитоза гепатоцитами лигандных ХМ и поглощения всеми клетками НЖК + МЖК и ННЖК ЛПОНП путем апоЕ/В-48 эндоцитоза при накоплении в крови пре- и пост-лигандных ХМ. Результатом этого является формирование широкой полосы преβ-ЛП, которая одна располагается на месте ХМ, преβ- и β-фракций ЛП. При генотипе е2/е2 поглощение клетками лигандных ЛПОНП происходит существенно медленнее, чем при е3/е3. Пациенты с фенотипом апоЕ2/Е2 и нормолипидемией имеют более длительную гипертриглицеридемию после приема пищи и нагрузок жирами в силу замедления клиренса ХМ и накопления пре-, лигандных и постлигандных-ХМ, пре-, лигандных

и постлигандных пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП. ГЛП фенотипа III это патология только ХМ и ЛПОНП; афизиологические изменения в ЛПНП при этом не происходят. ГЛП фенотипа III – это патология поглощения клетками ХМ и ЛПОНП.

Основу ГЛП фенотипа III составляет аллель e2 и генотип e2/e2. В то же время только 5 % пациентов с выявленным генотипом e2/e2 имеют явную ГЛП фенотипа III. Не представляет сложности выявление широкой полосы преβ-ЛП на электрофореграмме ЛП (рис. 1), которая объединяет фракции пре-β-ЛП и β-ЛП, а порой и ХМ (широкая полоса β-ЛП), и установить наличие ГЛП фенотипа III при выраженной ГЛП, высокой концентрации в крови ТГ и ХС. Намного сложнее это сделать, когда содержание ХС и ТГ (а по сути спирта глицерина) не сильно превышает верхнюю границу нормы.

Обследование семей пробандов с ГЛП III типа показало, что нарушение поглощения клетками ЖК в форме ХМ не всегда определено только генотипом e2/e2. Однако у всех членов семьи apoE/B-100 рецепторы клеток менее активно связывали ЛПОНП; это указывает на то, что генотип e2/e2 и ГЛП типа III не являются строго детерминированными. Мы можем не определить мутацию e4/e4, e2/e3, e3/e2 при отсутствии выраженной ГЛП. Эти мутации длительно могут быть молчащими; провоцирующими моментами может быть: а) поступление избыточного количества экзогенных ЖК или б) образование большого количества эндогенных ЖК, синтезированных из избытка углеводов, из ГЛЮ пищи. Это может вызвать столь значительную экспрессию генов и синтез афизиологических форм apo, что ГЛП разной степени выраженности станет постоянной. Переедание может стать причиной синтеза такого количества ХМ, пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП, которое при дефекте взаимодействия apoE/B-100-лиганда с рецептором клетки не может быть физиологично поглощено путем apoE/B-100-эндоцитоза.

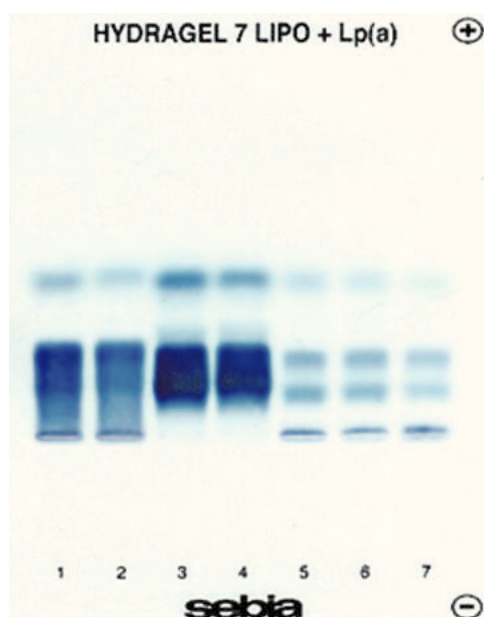


Рис. 1. Электрофорез ЛП в геле агарозы при ГЛП фенотипа III (позиции 3 и 4) и фенотипа V (позиции 1 и 2).

Широкая полоса преβ-ЛП, обусловленная нарушением активного поглощения клетками ЛПОНП и накоплением пре-, лигандных и пост-лигандных ЛПОНП, может быть не только первичной, но и вторичной. Широкая фракция преβ-ЛП может быть выявлена при гормональных нарушениях – гипотиреозе, гипоэстрогемии, низкой секреции ИНС; действию экзогенных факторов – усиленной индукции субстратом (переедание), алкоголизме. Возможной причиной является и побочное действие лекарственных препаратов и токсичных воздействий. При вторичной ГЛП типа III в условиях адекватной диетической и заместительной терапии широкой преβ-фракции может и не быть, в то время как при генотипе e2/e2, даже в условиях нормолипидемии, в спектре ЛП широкая полоса преβ-ЛП сохраняется.

ГЛП фенотипа III является патологией НЖК + МЖК и поглощения ЖК только инсулинзависимыми клетками. Анализ преβ-ЛП выявляет их неоднородность: широкая полоса преβ-ЛП бывает гомогенной, однако может разделяться на две части – анодную и катодную. Гетерогенность широкой фракции преβ-ЛП, мы полагаем, есть следствие одновременной блокады apoE/B-48 и apoE/B-100 эндоцитоза и накопление в крови пре-, лигандных и постлигандных ХМ и ЛПОНП. Различия ЛП, которые при этом формируются в крови, определяют особенности проявления семейной формы ГЛП типа III; это касается, в частности, морфологических особенностей характерных для ГЛП ксантом.

Морфологическое различие богатых ТГ ксантом определено тем, что они формируются: а) при блокаде apoE/B-48; б) при блокаде apoE/B-100 эндоцитоза; в) при блокаде apoB-100 эндоцитоза. В первом случае фагоциты формируют ксантомы из постлигандных ХМ и постлигандных ЛПОНП, а во втором – из постлигандных ЛПНП. Из ЖК ЛПОНП оседлые макрофаги формируют бляшки с высоким содержанием пальмитиновых и олеиновых ТГ; в интима артерий это мягкие, порой одиночные, склонные к разрыву бляшки, которые формируют поражение интимы артерий по типу атеротромбоза. При блокаде apoB-100 рецепторного эндоцитоза формируются распространенные, плоские не стенозирующие просвет артерий поражения по типу атероматоза. Различия двух видов ксантом (содержания ТГ) сводится к следующему: а) пальмарные ксантомы, формируются из пост-лигандных ЛПНП, более плотные, плоские, слабо окрашены; б) ксантомы из пост-лигандных ХМ и пост-лигандных ЛПОНП (тубуло-эруптивные) мягкие, объемные, могут иметь желтый или оранжевый цвет. Оседлые макрофаги, поглощая пост-лигандные ЛПНП, формируют пальмарные ксантомы; по большей части, они состоят из ЭС ПНЖК, этерифицированных спиртом ХС. Тубуло-эруптивные ксантомы, сформированные оседлыми макрофагами из пост-лигандных ХМ, содержат все экзогенные коротко-, средне- и длинноцепочечные НЖК, МЖК и НЖК; оранжевый цвет ксантом обусловлен присутствием каротиноидов.

Функционально ксантомы – это структуры сходные с атероматозными бляшками. Существенно

меньше они похожи на «липидные пятна», которые формируют оседлые (резидентные) макрофаги, фагоцитируя НЖК и МЖК в форме ТГ в составе лигандных ЛПОНП. Липидные пятна быстро образуются и быстро подвергаются регрессии; все оседлые макрофаги имеют нейтральные гидролазы для липолиза депонированных ТГ. Это приводит к резорбции ранее сформированных липидных пятен. Липидные пятна в интима артерий эластического и смешанного типов – это функциональный липоидоз макрофагов, развивающийся в результате временной функциональной перегрузки ТГ – субстратами для наработки энергии; к атероматозу они отношения не имеют. Формирование липидных пятен не сопровождается активацией атерогенеза.

Основу патогенеза атеросклероза, мы полагаем, составляет блокада апоВ-100 эндоцитоза и поглощение клетками ЭС ПНЖК в форме эфиров со спиртом ХС. Если липидные пятна – накопление в макрофагах НЖК + МЖК в форме ТГ, то субстрат атером – ЭС ПНЖК этерифицированные спиртом ХС, преимущественно ω -6 C20:4 арахидоновая ЭС ПНЖК. Атеромы практически не подвергаются обратному развитию (регрессии), поскольку лизосомы фагоцитов не имеют кислой гидролазы; которая может гидролизовать ЭС ПНЖК со спиртом ХС. При ГЛП типа III накопление в крови постлигандных ЛПОНП не столь сочетано коррелирует с атеросклерозом. Тем не менее, ГЛП фенотипа III рассматривают как атерогенный фактор, поскольку при генотипе e2/e2 формирование ксантом усиленно. Действие генотипа e2/2 как фактора риска состоит в том, что нарушение поглощения клетками НЖК и МЖК в составе лигандных ЛПОНП блокирует далее поглощение и ЭС ПНЖК в лигандных ЛПНП. При этом ЭС ПНЖК оказываются не в цитозоле клеток, а в матрикса интимы артерий, формируя атероматоз.

Значимым фактором риска ГЛП является аллель e4. Наиболее высокий уровень ХС в плазме крови, ХС-ЛПНП и апоВ-100 отмечен при генотипах e4/e4 и e4/e3; более низкие уровни ХС-ЛПНП характерны для e3/e2, e4/e2 и e2/e2. У больных, которые перенесли инфаркт миокарда, наиболее часто выявлены генотипы e3/e2 и e4/e2 [2]. Полагают, что аллель e4 является более строгим фактором риска атеросклероза, по сравнению с аллелем e2. Наименее часто аллель e4 встречается в популяции японцев, у которых редко развивается атеросклероз, атероматоз интимы артерий и низка частота острого коронарного синдрома. Достоверное снижение частоты аллеля e4 у мужчин старше 80 лет указывает, что носители его редко доживают до такого возраста. Это дает основание полагать, что синтез аллеля e2 нарушает поглощение клетками только НЖК + МЖК, в то время как аллель e4 приводит к сочетанному нарушению поглощения клетками как НЖК + МЖК, так и ННЖК и ЭС ПНЖК в форме эфиров со спиртом ХС.

ГЛП фенотипа V является врожденной патологией, более вероятно, моногенной. При этом экспрессии генов и синтеза протеинов *in vivo* достаточно для реализации биологической функции трофологии в условиях физиологичной индукции субстратом как

по количеству, так и по составу ЖК. При этом важно то, какое количество НЖК содержит съеденная пища; имеются ли токсичные ингредиенты или добавки и какой *in vivo* вариант метаболизма субстратов для наработки энергии преобладает – физиологичный, но малоэффективный, пальмитиновый или высокоэффективный олеиновый. Описаны разные этиологические факторы, способные инициировать ГЛП фенотипа V. Для ГЛП типа V достаточно афизиологичной индукции специфичным субстратом (пивом) в течение нескольких дней. Можно рассматривать это как индукцию избытком субстрата при врожденном генотипе e4/e4. Возможно, афизиологичное влияние оказывает большое количество короткоцепочечных ЖК, токсичные продукты брожения или пищевые добавки.

Создается впечатление, что формирование ГЛП фенотипа V происходит: а) на фоне врожденного дефекта поглощения клетками НЖК + МЖК (генотип e4/e4); б) при одновременном действии афизиологичной нагрузки углеводами [5]; в) токсичном действии компонентов пищи, гормонов [1]; г) ингибировании синтеза в гепатоцитах ферментов биохимических реакций переноса к клеткам ЖК, при кетоацидозе [7]. В условиях синдрома резистентности к ИНС и невозможности усилить активность стеарил-КоА-десатуразы-2 всю синтезированную из экзогенной глюкозы пальмитиновую НЖК гепатоциты этерифицируют в пальмитиновые ТГ и структурируют в одноименные ЛПОНП. Возрастает и количество стеариновой НЖК, этерифицированной в sn-2 и стеариновых ТГ в составе олеиновых, линоленовых и линоленовых ЛПОНП и ЛПНП. Из всего количества секретированных гепатоцитами пальмитиновых, олеиновых, линолевых линоленовых ЛПОНП, в ЛПНП превращаются не более 10 % – только линолевые и линоленовые ЛПОНП. Физиологично все пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП поглощают инсулинзависимые клетки путем апоЕ/В-100 рецепторного эндоцитоза.

Мы полагаем, что наличие генотипа e4/e4, нарушение первичной структуры и экспрессии апоЕ, низкая аффинность апоЕ/В-48 и апоЕ/В-100-рецепторов по отношению к одноименным лигандам, ингибирование в гепатоцитах синтеза и активности стеарил-КоА-десатуразы-2, может быть основой того, что все биохимические превращения секретированных в кровь энтероцитами ХМ и гепатоцитами пре-ЛПОНП оказываются нарушенными. У большинства пациентов с генотипом e4/e4 наличных возможностей поглощения клетками ЛП при физиологичной индукции субстратом достаточно потенциальных возможностей активировать этот процесс за пределами физиологии нет. Полагаем, что все изложенное может послужить пониманию филогенетических механизмов формирования ГЛП и диагностических возможностей, которые представляет электрофоретическое разделение ЛП и фенотипирование ГЛП.

Важно разобраться в том, что, определяя ХС-ЛПНП, особенно в условиях гиперТГ, мы на самом деле определяем ХС-ЛПОНП, по причине высокого

содержания в пище пальмитиновой НЖК и секреции гепатоцитами большего, чем физиологического, количества пальмитиновых ЛПОНП. А физиологические свойства пальмитиновых ЛПОНП и медленный гидролиз в них ТГ является причиной того, что ЭС ПНЖК, этрифицированные ХС из ЛПВП, переходят нефизиологично в линолевые и линоленовые ЛПНП, а физиологично – в пальмитиновые ЛПОНП с плотностью ЛПНП. Если содержание в пище пальмитиновой НЖК будет уменьшено, у большей части пациентов с ишемической болезнью сердца уровень ХС-ЛПНП станет меньше, как и концентрация наиболее малых и наиболее плотных, атерогенных ЛПНП. Избыточное содержание в пище пальмитиновой НЖК нарушает поглощение клетками как НЖК + МЖК в составе ЛПОНП при апоЕ/В-100-рецепторном эндоцитозе, так и ННЖЭК и ЭС ПНЖК в составе ЛПНП через апоВ-100-рецепторы. Среди не генетически обусловленных форм ГЛП основной причиной повышения ХС-ЛПНП (а на самом деле, ХС-ЛПОНП) является высокое содержание в пище пальмитиновой НЖК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дергунов А.Д. Роль апобелка Е в «конформационных» патологиях и атеросклерозе // Биохимия. – 2006. – Т. 71, № 7. – С. 876–881.
2. Новиков Г.В., Сивожелезов В.С., Шайтан К.В. Функционально-значимая конформационная динамика водорастворимых белков // Мол. биология. – 2013. – Т. 47, № 1. – С. 167–180.
3. Титов В.Н., Амелюшкина В.А., Рожкова Т.А., Коткина Т.И. Физико-химические методы диагностики гиперлипидемий с определением концентрации аполипопротеинов и белков-векторов (лекция 3) // Клини. лаб. диагностика. – 2008. – № 5. – С. 21–36
4. Титов В.Н., Крылин В.В. Стресс, белки-шапероны, нарушение биологической функции эндоэкологии и биологических реакций экскреции, воспаления и артериального давления // Клини. лаб. диагностика. – 2010. – № 5. – С. 20–36.
5. Bencells C., Benitez S., Ordonez-Llanos J. Immunochemical analysis of the electronegative LDL subfraction shows that abnormal N-terminal apolipoprotein B conformation is involved in increased binding to proteoglycans // J. Biol. Chem. – 2011. – Vol. 286, № 2. – P. 1125–1133.

tion shows that abnormal N-terminal apolipoprotein B conformation is involved in increased binding to proteoglycans // J. Biol. Chem. – 2011. – Vol. 286, № 2. – P. 1125–1133.

6. Ringe D., Petsko G.A. What are pharmacological chaperones and why are they interesting? // J. Biol. – 2009. – № 8. – P. 80–83.

7. Yue L., Mazzone T. Endogenous adipocyte apolipoprotein E is colocalized with caveolin at the adipocyte plasma membrane // J. Lipid. Res. – 2011. – Vol. 52. – P. 489–498.

REFERENCES

1. Dergunov A.D. Role of apoprotein E in «conformation» pathologies and atherosclerosis // Biohimija. – 2006. – Т. 71, № 7. – С. 876–881.
2. Novikov G.V., Sivozhelezov V.S., Shajtan K.V. Functionally significant conformation dynamics of water-soluble proteins // Mol. biologija. – 2013. – Т. 47, № 1. – С. 167–180.
3. Titov V.N., Ameljushkina V.A., Rozhkova T.A., Kotkina T.I. Physical-chemical methods of diagnostics of hyperlipoproteinemia with detection of apolipoproteins and vector proteins concentration (lection 3) // Klin. lab. diagnostika. – 2008. – № 5. – С. 21–36
4. Titov V.N., Krylin V.V. Stress chaperone proteins, disorder of biological function of endoecology and biological reaction of excretion, inflammation and arterial pressure // Klin. lab. diagnostika. – 2010. – №5. – С. 20–36.
5. Bencells C., Benitez S., Ordonez-Llanos J. Immunochemical analysis of the electronegative LDL subfraction shows that abnormal N-terminal apolipoprotein B conformation is involved in increased binding to proteoglycans // J. Biol. Chem. – 2011. – Vol. 286, № 2. – P. 1125–1133.
6. Ringe D., Petsko G.A. What are pharmacological chaperones and why are they interesting? // J. Biol. – 2009. – № 8. – P. 80–83.
7. Yue L., Mazzone T. Endogenous adipocyte apolipoprotein E is colocalized with caveolin at the adipocyte plasma membrane // J. Lipid. Res. – 2011. – Vol. 52. – P. 489–498.

Сведения об авторах

Титов Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клинической биохимии липидного обмена Института клинической кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России

Амелюшкина Вера Алексеевна – врач-лаборант лаборатории клинической биохимии липидного обмена Института клинической кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России

Рожкова Татьяна Алексеевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Института клинической кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России

Котловский Михаил Юрьевич – кандидат медицинских наук, заместитель руководителя по науке Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 13)

Якименко Анна Владимировна – биолог Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (e-mail: Anna-419@mail.ru)

Курдюк Евгения Валентиновна – биолог Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Котловский Юрий Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Аксюткина Наталья Валерьевна – кандидат медицинских наук, врач-кардиолог, ассистент кафедры внутренних болезней ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Information about the authors

Titov Vladimir Nikolaevich – doctor of medical sciences, professor, head of laboratory of clinical biochemistry of lipid metabolism of Institute of Clinical Cardiology of Russian Cardiological Research Complex

Amelyushkina Vera Alekseevna – doctor-assistant of clinical biochemistry laboratory of lipid metabolism of Institute of clinical cardiology of Russian Cardiological Research Complex

Rozhkova Tatyana Alekseevna – candidate of medical sciences, senior research officer of the department of gerontology issues in cardiovascular diseases of Institute of Clinical Cardiology of Russian Cardiological Research Complex

Kotlovskiy Mikhail Yuryevich – candidate of medical sciences, deputy head of scientific researches of Central Research Laboratory of Krasnoyarsk State Medical University

Yakimenko Anna Vladimirovna – biologist of Central Research Laboratory of Krasnoyarsk State Medical University

Kurdoyak Evgeniya Valentinovna – biologist of Central Research Laboratory of Krasnoyarsk State Medical University

Kotlovskiy Yuriy Vasilyevich – doctor of medical sciences, professor, head of Central Research Laboratory of Krasnoyarsk State Medical University

Aksyutina Natalya Valeryevna – candidate of medical sciences, cardiologist, assistant of internal diseases department of Krasnoyarsk State Medical University

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ В «БЮЛЛЕТЕНЬ ВСНЦ СО РАМН»

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Настоящие Правила разработаны на основании требований Гражданского кодекса РФ, Закона РФ «Об авторском праве и смежных правах» от 09.07.1993 г. № 5351-1 с изменениями от 19 июля 1995 г. и 20 июля 2004 г., Закона РФ «О средствах массовой информации» от 27.12.1991 г. № 2124-1 с последующими изменениями, и регулируют взаимоотношения между издательством в лице редакционной коллегии «Бюллетеня ВСНЦ СО РАМН», в дальнейшем именуемой «Редколлегия», и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемый «Автор». Правила утверждены решением Президиума ВСНЦ СО РАМН № 6 от 29 ноября 2011 г.

Редколлегия «Бюллетеня ВСНЦ СО РАМН» просит внимательно ознакомиться с нижеследующими инструкциями по подготовке рукописей для публикации.

«Бюллетень ВСНЦ СО РАМН» публикует статьи по проблемам медико-биологической науки и практического здравоохранения, а также по смежным проблемам.

В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, сообщения из практики, лекции, информационные сообщения. Все представленные материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Рукопись статьи должна быть представлена в 2-х экземплярах, напечатана на одной стороне стандартного листа (шрифт Times New Roman 12 пт, межстрочный интервал «полуторный»). Размеры полей: левое – 30 мм, правое – 10 мм, верхнее и нижнее – каждое не менее 20 мм. В электронном виде статья представляется на CD или направляется прикрепленным файлом по электронной почте на адрес: scrrs.irk@gmail.com в форматах doc, docx или rtf.

Образец оформления рукописи статьи см. на сайтах: http://www.scrrs.ru/byulleten_vsnts_so_ramn, http://www.vsnr.ru/bulleten_pravila.htm.

Таблиц должно быть не более 3–4. При построении таблиц необходимо все пункты представлять отдельными строками. Буквы греческого алфавита в печатном варианте статьи должны быть подчеркнуты красным.

Иллюстрации выполняют в графических редакторах в виде чёрно-белых чётких файлов формата *.tif, *.jpg с разрешением не менее 300 × 300 dpi. Если необходима печать в цветном формате, это указывается в ходатайстве.

Рисунки следует выполнять компактно в целях экономии места. Наиболее удобны для типографского воспроизведения рисунки шириной в одну колонку (до 8 см), две колонки (до 16,5 см) или во весь лист (16,5×22 см). Рисунки необходимо представлять в отдельных файлах.

Графики и диаграммы следует представлять отдельными файлами в программах, в которых они были построены (Excel, Statistica, StatGraph и т.д.).

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть подпись руководителя учреждения, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов. К статье прилагаются сведения обо всех авторах (фамилия, имя, отчество, ученое звание, ученая степень, название учреждения, должность, полный почтовый адрес, контактные телефоны, адрес электронной почты).

Первая страница включает: УДК, инициалы и фамилии авторов, название статьи, полное название учреждения, а также резюме.

Резюме должно отражать цель, методы, результаты исследования. Объем резюме – не менее 400–500 знаков с пробелами. В резюме обязательно указываются важнейшие числовые данные, отражающие главные достижения работы, а также приводятся статистические критерии, доказывающие их значимость. Резюме завершают «ключевые слова» (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Далее следует перевод на английский язык предыдущей информации.

Далее следует перевод на английский язык предыдущей информации.

Обычно объем оригинальных статей – 8 страниц, научного обзора литературы – 12–15 страниц, кратких сообщений – 1,5 страницы.

Структура оригинальной статьи включает: введение – в нем формулируются цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации; материалы и методы – приводятся количественные и качественные характеристики обследованных (объектов исследования), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. Результаты следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В обсуждении выделяются новые и важные аспекты результатов исследования, могут быть включены обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Все аббревиатуры расшифровываются при первом упоминании в тексте.

Библиография

Список литературы составляется в алфавитном порядке (сначала работы отечественных авторов, затем – иностранных), печатается на отдельном листе (ЛИТЕРАТУРА). В тексте статьи библиографические ссылки

обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках в соответствии с нумерацией в списке литературы, При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции). Далее следует список литературы на английском языке (REFERENCES): все данные в каждом источнике переводятся на английский язык.

Рекомендуется в оригинальных статьях цитировать не более 15, а в обзорах – не более 50 источников.

Статья должна быть написана грамотно, текст, таблицы и другие материалы тщательно выверены. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, к рассмотрению не принимаются и возвращаются авторам на доработку. Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Правила рецензирования рукописей

Все поступившие работы рецензируются специалистами в области, соответствующей профилю поступившей статьи. При необходимости осуществляется научное рецензирование с участием нескольких специалистов. По результатам рецензирования авторам направляются отзывы рецензентов и просьба внести в работы исправления. После исправления работы рецензируются повторно, при несогласии автора с мнением рецензента – направляются на рецензию независимому специалисту. Результаты рецензирования обсуждаются на заседаниях редакционной коллегии, где принимается окончательное решение о публикации работы. Рецензии в обязательном порядке предоставляются авторам рукописей и по запросам экспертных советов в ВАК.

Авторские права и ответственность

Редколлегия не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами. Автор, направляя рукопись в Редколлегию, поручает Редколлегии обнародовать произведение посредством его опубликования в печати.

Редколлегия при использовании рукописи вправе снабжать ее любым иллюстрированным материалом, рекламой и разрешать это делать третьим лицам. Автор, направляя рукопись в Редколлегию, соглашается с тем, что Редколлегия переходит исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т.п.), в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод рукописи (материалов) на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала со статьей Автора в целях распространения, на переработку, на доведение до всеобщего сведения. Указанные выше права Автор передает Редколлегии без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.

Редколлегия вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов. Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редколлегии материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редколлегии Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии.

Редколлегия не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий. За Автором сохраняется право использования его опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных, преподавательских, целях. Права на рукопись считаются переданными Автором Редколлегии с момента подписания в печать номера журнала, в котором она публикуется. Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия Редколлегии, с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.

Правила публикации

Публикация статьи платная и составляет в 2014 году **2300 рублей** (до 8 страниц включительно), свыше – производится доплата **150 рублей за каждую страницу**. Бесплатная публикация статьи предоставляется аспирантам, если аспирант является единственным автором научной статьи.

В обязательном порядке при направлении статьи в редакцию журнала просим Вас подписывать у каждого автора договор на передачу исключительных прав на произведение в соответствии с Частью 4 Гражданского кодекса РФ. Без подписания этого документа статьи не рассматриваются и к публикации не принимаются.

Договор автора с издательством (заполняется и подписывается всеми авторами и отправляется письмом, даты в договоре и акте указываются с интервалом в 10 дней).