№ 3-4 (7) 2014

Вестник молодого учёного

Journal of Young Scientist

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издается с 2012 года, ежеквартально.

Учредитель:
Ставропольский государственный медицинский университет

Территория распространения:
Российская Федерация

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
ПИ № ФС77-49267
от 4 апреля 2012 года.

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНИТИ РАН и зарегистрирован в НЭБ (Научной электронной библиотеке) в базе данных РИНЦ (Российского индекса научного цитирования) на основании сублицензионного договора № 596-12/2012 от 21 декабря 2012 г.

E-mail:
vestnikm@stgma.ru

Ответственный редактор
Иваненко А. С.

Перевод:
Петросян В. С.
Джирова К. П.

Технический редактор
Рубцова Л. А.

Тираж: 650 экз.

Адрес редакции:
355017, Ставрополь, ул. Мира, 310

Телефоны:
(8652) 35-25-24; 35-32-29

Факс: (8652) 35-25-24

Главный редактор КОРОЙ П. В.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

АВАНЕСЯН ИННА БОРИСОВНА
кафедра русского языка

ГОРОБЕЦ ОЛЬГА СЕРГЕЕВНА
кафедра русского языка

ГРИШИЛОВА ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА
кафедра пропедевтики стоматологических заболеваний

ДЖИРОВА КРИСТИНА ПЛАТОНОВНА
кафедра иностранных языков

ДОЛГАЛЕВ АЛЕКСАНДР АНАТОЛЬЕВИЧ
кафедра ортопедической стоматологии

КОШЕЛЬ ЕЛЕНА МИХАЙЛОВНА
кафедра акушерства и гинекологии

КУДЖЕВА ФАТИМА АУЕСОВНА
кафедра госпитальной хирургии

КУЮМЧЕВА КРИСТИНА КОНСТАНТИНОВНА
кафедра акушерства и гинекологии

МИНАЕВ СЕРГЕЙ ВИКТОРОВИЧ
кафедра детской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии

МУРАВЬЕВА АЛЛА АНАТОЛЬЕВНА
кафедра детской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии

ОДИНЕЦ АЛЕКСЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ
кафедра дерматовенерологии и косметологии

ПЕТРОСЯН ВИКТОРИЯ СУРЕНОВНА
кафедра иностранных языков

ПОЛЯКОВА МАРИЯ БОРИСОВНА
кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины

САНЕЕВА ГАЛИНА АЛЕКСАНДРОВНА
кафедра эндокринологии, детской эндокринологии и диабетологии

ТИТОРЕНКО МАРИНА ВЛАДИМИРОВНА
кафедра инфекционных болезней с курсом фтизиатрии

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ВЕЛИКИЕ ИМЕНА 3
Сэмюель Вильсон

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

И. А. Викторова, Н. В. Коншу
СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРМОБИЛЬНОСТЬЮ СУСТАВОВ 4

Ж. А. Ганиева, С. Н. Мамаев
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ НА УРОВЕНЬ СЫВОРОТОЧНОГО ЭНДОТЕЛИНА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА 7

Г. Г. Ломоносова, Ю. Ю.Борисов
РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЖЕЛУДОЧНОЙ СЛИЗИ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ 10

Н. К. Слохова, И. Н. Тотров
ИЗМЕНЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДКА И ТОНКОЙ КИШКИ 13

М. С. Хестанова
КОРРЕКЦИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ОСЛОЖНЕННЫМИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ 16

Е. В. Филиппов
АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ В РЯЗАНСКОЙ ОБЛАСТИ (ИССЛЕДОВАНИЕ МЕРИДИАН-РО) 19

Р. Н. Шварц, М. Мухлисс, Т. Н. Панова
ДИНАМИКА ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ У БОЛЬНЫХ ИБС ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДНОЙ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА 23

ХИРУРГИЯ

Л. В. Фирсова, В. Г. Стуров, И. Б. Ковынев
НАРУШЕНИЯ КОНЕЧНОГО ЭТАПА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ГЕМАТОМЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИИ И ПАТОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА У ХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ 27

С. А. Пустий, С. А. Погосян, А. В. Мусаелян, К. А. Кильдишев, И. Азоидис, Ж. А. Эль Мустафа, М. А. Коготыжева, В. Н. Демьянова, П. Н. Мойсев
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОНООКСИД АЗОТА-СОДЕРЖАЩИХ ГАЗОВЫХ ПОТОКОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРИТОНИТА 33

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

И. А. Невзорова, А. И. Пашов, В. Г. Стуров
МАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ (ТРОМБОМОДУЛИН И ФАКТОР ВИЛЛЕБРАНДА) И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ САМОПРОИЗВОЛЬНОГО ВЫКИДЫША 36

СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

А. А. Хоменя, М. В. Вершинина, Ж. В. Павлова, Е. С. Козорезова, Н. С. Козорезова, А. Н. Никифорова
ПОДГОТОВКА СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ К ОКАЗАНИЮ ПОМОЩИ ПО ОТКАЗУ ОТ КУРЕНИЯ 42

ОБЗОР

Н. В. Багишева, Т. Л. Батищева, Н. А. Неганова, Ю. А. Неганова
ОТДЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ 45

М. С. Асхаков, Н. В. Чеботарева, В. В. Чеботарёв
ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЕКЦИОННЫХ УРЕТРИТОВ 50

ЛЕКЦИЯ

П. В. Корой
БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА. ЧАСТЬ I: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, СКРИНИНГ 56

НОВОСТИ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА ПРИ СТАВРОПОЛЬСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ 60

GREAT NAMES
Samuel Wilson

ORIGINAL RESEARCH
INTERNAL DISEASES

I.A. Viktorova, N.V. Konshu
STRATIFICATION OF THE RISK OF OSTEOARTHRITIS IN PATIENTS WITH FAMILIAL JOINT HYPERMOBILITY

J. A. Ganieva, S. N. Mamaev
EVALUATION OF THE EFFECT OF METHOTREXATE ON SERUM ENDOTHELIN LEVEL IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN COMBINATION WITH CORONARY HEART DISEASE

G. G. Lomonosova, Yu. Yu. Borisov
THE RHEOLOGICAL PROPERTIES OF GASTRIC MUCUS IN PATIENTS WITH PEPTIC ULCER

N. K. Slokhova, I. N. Totrov
BONE TISSUE CHANGES IN CHRONIC DISEASES OF THE STOMACH AND SMALL INTESTINE

M. S. Khestanova
CORRECTION OF BONE TISSUE MINERAL DENSITY IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE, COMPLICATED WITH CHRONIC HEART FAILURE

E. V. Filippov
ARTERIAL HYPERTENSION IN THE RYAZAN REGION (MERIDIAN-RO RESEARCH)

R. N. Schwarts, M. Mukhliss, T. N. Panova
THE DYNAMICS OF ECHOCARDIOGRAPHIC PATTERN IN PATIENTS WITH CORONARY DISEASE AFTER SURGICAL MYOCARDIAL REVASCULIZATION ACCORDING TO INITIAL CONTRACTILITY OF THE LEFT VENTRICLE

SURGERY

L. V. Firsova, V. G. Sturov, I. B. Kovynev
VIOLATIONS OF THE FINAL STAGE OF BLOOD COAGULATION IN CHILDREN WITH THE GEMATOMESENCHIMAL DYSPLASIA SYNDROME AND HEMOSTASIS PATHOLOGY IN SURGICAL PATIENTS

S. A. Pustyi, S. A. Pogosyan, A. V. Musaelyan, K. A. Kildishev, I. Azoidis, J. A. El Mustafa, M. A. Kogotyzheva, V. N. Demyanova, P. N. Moysev
EXPERIMENTAL STUDY OF THE USE OF NITROGEN MONOXIDE-CONTAINING GAS FLOWS IN COMPLEX TREATMENT OF PERITONITIS

OBSTETRIOS AND GYNECOLOGY

I. A. Nevzorova, A. I. Pashov, V. G. Sturov
MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION (THROMBOMODULIN AND VON WILLEBRAND FACTOR) AND THEIR CLINICAL SIGNIFICANCE IN WOMEN WITH HAZARD TO SPONTANEOUS MISCARRIAGE

SOCIAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH SERVICE

A. A. Khomenya, M. V. Vershinina, J. V. Pavlova, E. S. Kozorezova, N. S. Kozorezova, A. N. Nikiforova
PREPARING STUDENTS OF MEDICAL ACADEMY TO ASSIST IN SMOKING CESSATION

REVIEW

N. V. Bagisheva, T. L. Batishceva, N. A. Neganova, Yu. A. Neganova
CERTAIN ASPECTS OF THE PATIENTS MANAGEMENT WITH PULMONARY TUBERCULOSIS IN COMBINATION WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

M. S. Askhakov, N. V. Chebotaryova, V. V. Chebotaryov
CAUSATIVE AGENTS OF INFECTIOUS URETHRITIS

LECTURE

P. V. Koroy
WILSON'S DISEASE. PART I: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, CLINICAL MANIFESTATIONS, SCREENING

NEWS FROM DISSERTATIONAL COUNCIL OF STAVROPOL STATE MEDICAL UNIVERSITY

Сэмюель Вильсон (Samuel Alexander Kinnier Wilson), английский невропатолог, родился в 1878 году в штате Нью-Джерси (США). После смерти отца семья переезжает в Эдинбург, где в 1902 году он окончил университет. В 1903 году на стажировке в Париже работает под руководством ведущих невропатологов того времени Жозефа Бабинского и Пьера Мари. В 1920 году под его редакцией начинает выпускаться Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.

С. Вильсон посвящал все свое время работе, в некоторой степени честолюбиво и восторженно, что не может не удивлять современного начинающего врача. После выписки двух пациентов из стационара он держал под контролем их местонахождение. К его большому беспокойству один из них уехал в Швейцарию. Когда пациент умер, местный доктор послал С. Вильсону телеграмму. Он ни мгновения не колебался, поехал в Цюрих, провел вскрытие трупа и сделал результаты, которые подтвердили его теории.

Временами С. Вильсон дистанцировался от окружающих, но его ироническое чувство юмора и суждения иллюстрируются высказываниями, основанными на опыте:

Никогда не показывай своё удивление (*Never show surprise*);

Не говори больному одно и то же дважды (*Never say the same thing twice to a patient*);

Никогда не верь, что больной сказал правду о том, что ему на самом деле сказал другой врач (*Never believe what the patient said the doctor said*);

Будь решительным в своей нерешительности (*Be decisive in your indecision*);

Не обедай вместе со своим пациентом (*Never take a meal with your patien*t).

В 1912 году, будучи старшим ординатором национального госпиталя нервных заболеваний в Лондоне, С. Вильсон в журнале «Brain» опубликовал 211-страничную работу «Прогрессивная лентикулярная дегенерация: семейное заболевание нервной системы, ассоциированное с циррозом печени» (*Progressive lenticular degeneration: A familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver*), которая представляла собой часть диссертации для получения степени доктора медицины. Он предположил, что поражение мозга с развитием характерных экстрапирамидных расстройств является следствием заболевания печени. С. Вильсон верно заметил семейную природу заболевания, хотя сделал ошибочное утверждение, что патология не носит врожденный или наследственный характер. По его мнению, в основе патологических изменений лежит «патологический токсин», вырабатываемый цирротической печенью и нарушающий деятельность головного мозга. В своей работе он впервые использовал термин «экстрапирамидный», который стал общепринятым в неврологии, а также сфокусировал внимание на важность базальных ганглиев.

Ранее К. Вестфаль и А. Штрюмпель описали заболевание, которое по клиническому сходству с рассеянным склерозом получило название «псевдосклероз». Не найдя ожидаемых бляшек при вскрытии пациента, которого К. Вестфаль считал больным рассеянным склерозом, он описал её как неизвестную науке новую болезнь. А. Штрюмпель снова дал её описание и назвал «синдром Вестфаля-Штрюмпеля». В дальнейшем оказалось, что прогрессивная лентикулярная дегенерация и псевдосклероз являются разными формами одного и того же заболевания.

Спустя несколько лет была доказана наследственная природа заболевания, а в 1993 году был идентифицирован абнормальный ген. Скрупулёзно описанное С. Вильсоном заболевание впоследствии стало называться его именем (в русскоязычной литературе болезнью Вильсона-Коновалова).

Главный редактор журнала

УДК 612.75: 611. 018.2 – 007.17:616.08

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРМОБИЛЬНОСТЬЮ СУСТАВОВ

И. А. Викторова, Н. В. Коншу

ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России, Омск

Актуальность проблемы гипермобильности суставов (ГМС) и тесно связанного с ней синдрома гипермобильности суставов определяется не только распространенностью среди работоспособного населения, трудностями, возникающими при диагностике, но и высоким риском развития раннего остеоартроза (ОА) [4, 5, 9]. Распространенность гипермобильности суставов по литературным данным варьирует от 10 % до 57 % в зависимости от возраста, пола, расовой принадлежности обследуемых [1, 6]. Синдром гипермобильности суставов выделен в Международной классификации болезней 10 пересмотра, в рубрике «Системные поражения соединительной ткани», шифр М 35.7 – «Гипермобильный синдром разболтанности, излишней подвижности. Семейная слабость связок».

Дискутабельным является вопрос роли ГМС при остеоартрозе, в частности предрасполагает ли она к его преждевременному развитию? К настоящему времени накоплены факты, показывающие связь гипермобильности суставов и «суставных» заболеваний. ГМС считается фактором риска для остеоартроза, хотя исследования имеют крайне противоречивые результаты. Большинство авторов придерживаются мнения, что гипермобильность суставов является фактором риска развития ОА [2, 7, 10], однако другие исследования, посвященные их ассоциации, свидетельствуют о противоположном [3, 8]. Учитывая широкую распространенность ГМС, ее склонность к семейному наследованию, нерешенность вопроса взаимосвязи гипермобильности суставов и остеоартроза делает исследование актуальным.

Викторова Инна Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России; тел.: 89069900907; e-mail: vic-inna@mail.ru

Коншу Надежда Вячеславовна, аспирант кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России; тел.: 89609873030; e-mail: nadias@mail.ru

Целью исследования явилась попытка стратификации риска возникновения остеоартроза у пациентов с гипермобильностью суставов на основании клинических маркеров. Для реализации указанной цели были поставлены следующие задачи:

– на основании клинических данных выявить маркеры риска возникновения остеоартроза у пациентов с семейной гипермобильностью суставов;

– оценить тип прогрессирования остеоартроза у пациентов с семейной гипермобильностью суставов;

– разработать модель стратификации риска возникновения остеоартроза у пациентов с семейной гипермобильностью суставов.

Материал и методы. Клинические маркеры риска возникновения и оценка тяжести течения остеоартроза у пациентов с семейной гипермобильностью суставов определялись в исследовании «случай-контроль». Критерии включения: пациент с ГМС и документированным диагнозом ОА; письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании; отягощённый семейный анамнез (наличие у родственников с ГМС и ОА). Критериями исключения являлись другие ревматические заболевания и наличие в анамнезе травм или операций на суставах.

Для выявления клинических маркеров риска возникновения и определения тяжести течения остеоартроза у пациентов с семейной ГМС в исследование включен 61 пациент (54 женщины, 7 мужчин; средний возраст 50 лет (40; 61)). Группу контроля составили 60 пациентов (49 женщин, 11 мужчин; средний возраст 52 года (47; 63)) с диагнозом ОА без гипермобильности суставов.

Выяснялись жалобы, анамнез заболевания, особенности течения остеоартроза. Проводилась диагностика гипермобильности суставов (шкала Бейтона, опросник Хакима, Грехема), синдрома ГМС (Брайтонские критерии). Ревматические заболевания были исключены на предварительных этапах амбулаторного обследования.

Всем пациентам проводились тесты на выявление «синдрома Паганини»: активная обратимая ульнарная девиация II-V пальцев кисти за

счет отклонения в пястно-фаланговых и межфаланговых суставах; активное переразгибание II-V пальцев кистей; переразгибание запястно-пястного сустава I пальца; выступание ногтевой фаланги за ульнарный край ладони при фиксации большого пальца поперек ладони; пассивное приведение большого пальца к тыльной стороне кисти; активное сгибание в дистальных межфаланговых суставах II-V пальцев кистей; поперечное растяжение пальцев в противоположном направлении в пястно-фаланговых суставах в виде шпагата (тест проверяется попарно в II-III, III-IV пальцах кисти); пассивное поочередное укладывание III, IV, V пальцев кистей друг на друга; поворот руки на 360° в плечевом и локтевом суставах.

Рентгенологическое исследование пораженных суставов выполнялось в прямой и боковой проекции на цифровом рентгенологическом аппарате «Toshiba». Для диагностики стадий остеоартроза использовали критерии I. Kellgren и I. Lawrence. Определялась степень функциональной недостаточности суставов и тип прогрессирования заболевания в соответствии с рекомендациями ACR. Проводилось определение альгофункциональных индексов Lequesne и WOMAC, ВАШ.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 10. Статистическая значимость различий значений признаков в двух группах определялась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни (U). При сравнении категориальных переменных оценка значимости различия долей проводилась с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Для выявления взаимосвязей между переменными был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Статистическая значимость была зафиксирована на уровне $p < 0,05$. Для моделирования прогноза риска развития остеоартроза использовались деревья классификации. Для оценки качества построенных деревьев применялся ROC-анализ, определялась диагностическая чувствительность, специфичность, эффективность.

Результаты и обсуждение. Пациенты основной и контрольной группы были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела. Самой распространенной жалобой в двух группах была артралгия (100 %). Пациенты с ОА и ГМС чаще предъявляли жалобы на чувство нестабильности суставов в отличие от пациентов без гипермобильности суставов (χ^2=12,00; p=0,000). Группы значимо отличались по показателям альгофункциональных индексов: боли по ВАШ (U=1114,0, p=0,000), индексу Lequesne (U=1016,5, p=0,000), суммарному индексу WOMAC (U=1272,0, p=0,003), индексу боли (U=1123,0, p=0,000) и функциональной недостаточности по WOMAC (U=1420,5, p=0,033). Высокие значения альгофункциональных индексов характеризуют тяжесть течения остеоартроза, что наблюдалось у пациентов основной группы. В основной группе отмечено более раннее развитие ОА, возраст его начала составил 32 года (24; 42), тогда как в контрольной группе он был равен 45,5 лет (40; 49, U=704,0, p=0,000). Не отмечалось различий между группами больных при сравнении рентгенологических стадий остеоартроза (χ^2=7,39; p=0,060) и количества пораженных суставов (χ^2=0,56; p=0,986). В основной группе чаще встречался остеоартроз тазобедренных суставов (χ^2=7,73; p=0,005).

По типу течения остеоартроза также были выявлены значимые различия в группах. У пациентов с ОА и ГМС течение было быстропрогрессирующим (χ^2=51,09; p=0,000) с преобладанием функциональной недостаточности суставов III и II степени (χ^2= 15,19; p=0,000) по сравнению с пациентами без гипермобильности суставов. Поскольку тяжесть течения остеоартроза определяется типом прогрессирования, можно предположить, что у пациентов основной группы отмечалось более тяжелое течение заболевания.

Методом критерия χ^2 выявлено, что все тесты «синдрома Паганини» были характерны для пациентов с ОА и ГМС (χ^2=51,10; p=0,000). Наличие этих тестов, по мнению F. Schilling определяют лиц с ГМС, «склонных» к развитию ОА [10]. Симптом «щелкающих» суставов (бедра, пальцев, челюсти) встречался достоверно чаще у пациентов основной группы (χ^2=22,56; p=0,012). Обращает на себя внимание, что симптом «щелкающего» бедра отмечался у 70,5 % пациентов основной группы (χ^2=29,00; p=0,000). Наличие этого симптома, предположительно, является одним из значимых факторов риска возникновения остеоатроза. Ортопедические аномалии также часто встречались в основной группе: дисплазия тазобедренного сустава (χ^2=10,72; p=0,001), Х-образные ноги (χ^2=12,16; p=0,000), продольное плоскостопие (χ^2=11,65; p=0,006), поперечное плоскостопие (χ^2=8,55; p=0,003) и его осложнение – hallux valgus (χ^2=9,42; p=0,002).

При проведении корреляционного анализа по Спирмену в основной группе выявлена отрицательная связь средней силы (r_s= –0,62, p=0,000) между возрастом начала остеоартроза и степенью выраженности ГМС по Бейтон. Выявлена отрицательная корреляция функциональной недостаточности по WOMAC со степенью выраженности гипермобильности суставов (r_s = –0,47, p=0,000).

Для разработки модели стратификации риска возникновения остеоартроза у пациентов с гипермобильностью суставов был определен перечень показателей (n=137), вносящих вклад в различия между основной и контрольной

группами и проведена их интерпретация. Для выявления пациентов с гипермобильностью суставов, имеющих риск развития ОА, применялся метод дерева классификации с построением ROC-кривой и оценкой качества полученной модели. Разработанная модель стратификации риска возникновения остеоартроза у пациентов с ГМС позволяет выявлять больных с разными уровнями рисков развития заболевания. В группу очень высокого риска развития остеоартроза (99,8 %) входят пациенты с гипермобильностью суставов, дебютом суставных болей в возрасте до 38 лет и наличием четырех и более тестов «синдрома Паганини». В группу высокого риска развития ОА (69,6 %) отнесены больные с ГМС, дебютом суставных болей в возрасте 38 лет и более, наличием двух и более тестов «синдрома Паганини», а также пациенты с гипермобильностью суставов, дебютом суставных болей в возрасте до 38 лет и наличием менее четырех тестов «синдрома Паганини» (риск развития остеоартроза 47,1 %). В группу умеренного риска развития ОА (25,0 %) включены пациенты с ГМС, дебютом суставных болей в возрасте 38 лет и более, наличием менее двух тестов «синдрома Паганини» и симптомом «щелкающего» бедра. В группу низкого риска развития ОА (0,2 %) относятся больные с ГМС, дебютом суставных болей в возрасте 38 лет и более, наличием менее двух тестов «синдрома Паганини» и отсутствием симптома «щелкающего» бедра. Полученная модель обладает высокой чувствительностью (82,0 %), специфичностью (88,3 %), эффективностью (85,2 %) и качеством (AuROC 0,943).

Выводы

1. К клиническим маркерам риска возникновения остеоартроза у пациентов с семейной гипермобильностью суставов относятся возраст дебюта болезни 32 года, наличие более двух тестов «синдрома Паганини», симптома «щелкающего» бедра. Возраст дебюта остеоартроза негативно коррелирует с выраженностью гипермобильности суставов по Бейтон.

2. Остеоартроз у пациентов с семейной гипермобильностью суставов характеризуется быстропрогрессирующим типом течения и III степенью функциональной недостаточности суставов. Выраженность болевого синдрома у пациентов с остеоартрозом и гипермобильностью суставов более значима, на что указывают высокие показатели альгофункциональных индексов (боль по ВАШ, индекс Lequesne, суммарный индекс, индекс боли по WOMAC).

3. Разработана модель стратификации риска возникновения остеоартроза у пациентов с семейной гипермобильностью суставов, включающая четыре группы риска: очень высокий (99,8 %), высокий (69,6 %-47,1 %), умеренный (25,0 %), низкий (0,2 %) и обладающая высокой чувствительностью (82,0 %), специфичностью (88,3 %) и эффективностью (85,2 %). При очень высоком, высоком и умеренном риске развития остеоартроза обоснована целесообразность проведения исследования уровня в моче С-концевых телопептидов, образующихся при деградации коллагена II типа, для выявления ранних стадий остеоартроза и определения типа прогрессирования.

Литература

1. Беленький, А. Г. Гипермобильный синдром // Справочник поликлинического врача / А. Г. Беленький. – 2008. – № 1. – С. 4-7.
2. Гауэрт, В. Р. Влияние ряда факторов на развитие остеоартроза при СГМС // Научно-практическая ревматология. – 2000. – № 4. – С. 36-37.
3. Исаев, М. Р. Гипермобильность суставов: распространенность и некоторые клинические проявления / М. Р. Исаев // Научно-практическая ревматология. – 2003. – № 4. – С. 24-26.
4. Шостак, Н. А. Гипермобильный синдром: взгляд интерниста / Н. А. Шостак, Н. Г. Правдюк, Л. А. Котлярова // Современная ревматология. – 2012. – № 1. – С. 24-29.
5. Association of osteoarthritis, osteoarthritis biomarkers and articular hypermobility / H. C. Chen [et al.] // Osteoarthritis and Cartilage. – 2007. – Vol. 15. – P. 47.
6. Clinical profile of benign joint hypermobility syndrome from a tertiary care rheumatology centre in North India / G. Mullick [et al.] // Int. J. Rheum. Dis. – 2013. – Vol. 16, № 5. – P. 590-594.
7. Golightly, Y. M. General joint hypermobility and hip osteoarthritis: the Johnston county osteoarthritis project / Y. M. Golightly, A. E. Nelson // Osteoarthritis Cartilage. – 2012. – Vol. 20. – P. 182.
8. High hand joint mobility is associated with radiological CMC1 osteoarthritis: the AGES-Reykjavik study / H. Jonsson [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2009. – Vol. 17, № 5. – P. 592-595.
9. Seidel, M. F. Konstitutionelle Hypermobilität / M. F. Seidel, B. L. Wise, N. E. Lane // Orthopädie Unfallchirurgie. – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. 251-264.
10. Schilling, F. Die instabilität der Hand– und Fingergelenke bei der konstitutionellen Hypermobilität: Ein «Paganini – Syndrom» / F. Schilling // Akt. Rheumatol. – 2007. – Vol. 32. – P. 355-357.

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРМОБИЛЬНОСТЬЮ СУСТАВОВ

И. А. ВИКТОРОВА, Н. В. КОНШУ
Омская государственная медицинская академия, Омск

Гипермобильность суставов широко распространена среди молодого населения и является фактором риска развития остеоартроза. Проведено исследование «случай-контроль» по выявлению клинических маркеров риска возникновения остеоартроза и оценке типа прогрессирования у пациентов с семейной гипермобильностью суставов. Предложена модель прогноза риска возникновения остеоартроза у лиц с семейной гипермобильностью суставов и выделены лица с различным риском (очень высоким, высоким, умеренным, низким) возникновения остеоартроза.

Ключевые слова: гипермобильность суставов, семья, остеоартроз, синдром гипермобильности суставов, синдром Паганини

STRATIFICATION OF THE RISK OF OSTEOARTHRITIS IN PATIENTS WITH FAMILIAL JOINT HYPERMOBILITY

I.A. VIKTOROVA, N.V. KONSHU
Omsk State Medical Academy, Omsk

Joint hypermobility is common among young people and is a risk factor for osteoarthritis development. A case control study to identify clinical markers of osteoarthritis risk and evaluation of the progression type in patients with familial joint hypermobility is carried out. The prognosis model of the risk of osteoarthritis in patients with familial joint hypermobility is suggested and people with different risk (very high, high, moderate, low) of osteoarthritis are isolated.

Key words: joint hypermobility, family, osteoarthritis, joint hypermobility syndrome, Paganini syndrome

УДК616.127-005.8+616.72-002.77-085

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ НА УРОВЕНЬ СЫВОРОТОЧНОГО ЭНДОТЕЛИНА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Ж. А. Ганиева [1], С. Н. Мамаев [2]

[1] Республиканская клиническая больница, Махачкала
[2] Дагестанская государственная медицинская академия, Махачкала

Ревматоидный артрит (РА) является не только актуальной медицинской проблемой, но и имеет важное социальное значение, поскольку относится к достаточно распространённой группе ревматических заболеваний и ведет к ранней инвалидизации. Исследования последних лет демонстрируют высокое распространение сердечно-сосудистой патологии у пациентов с РА [1, 3, 4]. Накопленные к настоящему времени доказательства позволяют утверждать, что причиной высокой сердечно-сосудистой смертности при РА является прогрессирование атеросклероза и как следствие – развитие ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. На современном этапе широкое распространение получила гипотеза о значимой роли воспаления в атерогенезе, а также общности ряда звеньев патогенеза атеросклероза и РА [4]. Эндотелиальная дисфункция является одним из самых ранних маркеров атеросклероза, при котором нарушается баланс между гуморальными факторами, оказывающими потенциально защитное действие (оксид азота (NO), эндотелиальный фактор гиперполяризации, простагландин), и факторами, повреждающими стенку сосуда (эндотелин-1 (ЭТ-1), тромбоксан А2, супероксид-анион) [5].

Целью исследования явилось определение содержания ЭТ-1 в сыворотке крови больных РА в сочетании с ИБС и оценка динамики его уровней на фоне лечения метотрексатом.

Ганиева Жаннета Арслановна, врач ревматологического отделения ГБУ РД «Республиканская клиническая больница»; тел.: 89285864049; e-mail: zh.ganieva@mail.ru

Мамаев Сулейман Нураттинович, д.м.н., профессор, зав. каф. госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» Минздрава России; тел.: 89288765569; e-mail: hepar-sul-dag@mail.ru

Материал и методы. Было обследовано 128 пациентов, находившихся на стационарном лечении в ревматологическом и кардиологическом отделениях РКБ (г. Махачкала) с сентября 2011 года по февраль 2013 года. Больные были разделены на три группы. В первую группу вошли 48 пациентов РА (36 женщин, 12 мужчин, средний возраст 46,8±4,3 лет). Вторую группу составили 40 больных РА в сочетании с ИБС (32 женщины, 8 мужчин) в возрасте от 40 до 65 лет (средний возраст 48,3±1,6 лет). Третья группа была представлена 40 больными ИБС (28 женщин, 12 мужчин, средний возраст 50,4±1,3 лет). В контрольную группу вошли 25 здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту (16 женщин, 9 мужчин, средний возраст 45,2±2,8 лет).

Диагноз РА был верифицирован на основании критериев, предложенных Американской коллегией ревматологов (АКР) в 1987 году, и классификационных критериев РА ACR/EULAR (2010 г.) у больных с длительностью заболевания до трех лет. Диагноз ИБС был установлен в соответствии с критериями рабочей группы экспертов ВОЗ (1979 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В первой группе отмечалось преобладание женщин (75 % пациентов). Длительность заболевания составила от 1,5 до 25 лет (средняя продолжительность 9,7±7,5 лет). Положительные титры ревматоидного фактора (РФ) в крови были обнаружены у 62,5 % пациентов. По данным рентгенологического исследования I стадия была выявлена у 12,5 % человек, II стадия – у 37,5 % пациентов, III стадия – в 41,6 % случаев и IV стадия – у 8,3 % больных. Средняя сывороточная концентрация С-реактивного белка (СРБ) составила 26,4±1,3 мг/л. Степень активности РА с учётом индекса активности DAS28 (Disease Activity Score, оценка 28 суставов) была низкой у 4,1 % пациентов, умеренной у 33,3 % больных, высокой в 62,5 % случаев. Качество жизни больных по опроснику состояния здоровья HAQ (Health Assessment Questionnaire) было оценено в 2,46±0,3 балла.

В группе больных РА в сочетании с ИБС также преобладали женщины (80 % случаев). Длительность ИБС составила 5,3±2,5 лет. Клинические формы ИБС были представлены стенокардией напряжения II функционального класса (ФК) (50 % больных) человек, безболевой ишемией миокарда (25 % пациентов), нарушениями ритма по типу фибрилляции предсердий (15 % случаев), перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе (10 % обследованных).

Пациенты первой и второй групп были сопоставимы по клиническим проявлениям, степени активности, рентгенологической стадии и длительности РА.

Третья группа больных характеризовалась доминированием женщин (70 % случаев). Длительность ИБС составила 5,8±1,9 лет. В структуре заболевания наблюдались преимущественно стабильная стенокардия напряжения II функционального класса (67,5 % человек), постинфарктный кардиосклероз (20 % больных), нарушения ритма по типу фибрилляции предсердий (12,5 % пациентов).

Группа лечения была сформирована из 88 пациентов (48 больных РА и 40 больных РА в сочетании с ИБС), ранее включённых в первую и вторую группы. Оценка эффективности терапии метотрексатом (в дозе 15 мг) проводилась с учётом анализа динамики клинико-лабораторных данных.

В исследование не включались пациенты и лица контрольной группы, имеющие признаки инфекционных процессов, терминальные стадии сердечной, почечной, печеночной недостаточности, неконтролируемый сахарный диабет, злокачественные новообразования, нестабильную стенокардию напряжения, ИМ давностью до 6 месяцев.

Все больные первой группы, ранее получавшие в качестве базисной терапии метотрексат, прошли период «отмывки» в течение двух месяцев. Для пациентов (РА+ИБС и ИБС), получавших антиангинальную терапию (бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция), был установлен период «отмывки» длительностью две недели.

Всем больным проводилось клинико-лабораторное и инструментальное исследование, включавшее помимо объективного осмотра количественное определение содержания РФ, СРБ, изучение липидного спектра и уровня глюкозы в крови, рентгенографию суставов, регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), проведение холтеровского мониторирования ЭКГ и ультразвукового исследования сердца.

Для оценки поражения суставов использовали следующие клинические показатели: общую выраженность боли в суставах по оценке больного (ВАШ), число припухших суставов, число болезненных суставов, продолжительность утренней скованности. Активность РА оценивалась по индексу DAS28. Уровень РФ IgM (МЕ/мл) и СРБ (мг/л) определяли в сыворотке крови методом иммунонефелометрии.

Для исследования эндотелиальной функции определяли уровень ЭТ-1 в крови. Исследование сывороточной концентрации ЭТ-1 проводили иммуноферментным методом с использованием набора «Эндотелин 1-21» («Biomedica Medizinprodukte GmbH&co», Австрия) в медицинском центре «Гепар» г. Махачкала.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программы «Биостат», разработанной С. Гланцем, рассчитывали среднее арифметическое (M), его ошибку (m). Различия считались достоверными при уровне значимости $p<0,05$. Для определения взаимосвязи изучаемых параметров проводили ранговый корреляционный анализ. Характер корреляционных связей между группами данных определяли с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r).

Результаты и обсуждение. Уровни ЭТ-1 в крови были достоверно повышены во всех группах больных ($p<0,01$) по сравнению с группой контроля (9,8±2,4 фмоль/мл, 17,5±3,4 фмоль/мл, 7,6±2,2 фмоль/мл и 1,6±0,5 фмоль/мл соответственно).

Наибольшая концентрация медиатора была выявлена у больных РА в сочетании с ИБС (17,5±3,4 фмоль/мл).

У пациентов с РА и ИБС и у больных ИБС отмечен рост значений ЭТ-1 по мере нарастания тяжести ФК стенокардии напряжения: 15,9±0,2 фмоль/мл при I ФК, 17,3±0,6 фмоль/мл при II ФК и 18,1±1,7 фмоль/мл при III ФК ($p<0,05$).

При исследовании корреляционных связей между уровнем ЭТ-1 и клинико-лабораторными показателями активности РА установлено наличие достоверных связей с показателями индекса активности DAS28 ($r=0,9$, $p<0,01$), ВАШ ($r=0,8$, $p<0,01$), СОЭ ($r=0,33$, $p<0,05$), СРБ ($r=0,24$, $p<0,05$), серопозитивностью по РФ ($r=0,23$, $p<0,05$). Это указывает на определяющую роль активности РА в выраженности повреждения сосудистой стенки и в развитии эндотелиальной дисфункции. Полученные нами результаты не противоречат литературным данным [3, 5].

В настоящее время «золотым стандартом» среди базисных противовоспалительных препаратов остаётся метотрексат. Была изучена динамика уровня ЭТ-1 в крови у больных РА и РА в сочетании с ИБС на фоне терапии метотрексатом с целью уточнения его вазопротективных эффектов. В динамике лечения у больных РА отмечалось снижение ЭТ-1 на 43,5 % от исходного уровня ($p<0,01$). У пациентов с РА в сочетании с ИБС применение метотрексата способствовало уменьшению концентрации ЭТ-1 в крови на 27,8 % ($p<0,05$).

Наблюдение за показателями качества жизни у больных РА на фоне базисной терапии выявило, что у 20,8 % пациентов наблюдалось снижение показателя HAQ до 2,0±0,09 (на 18,6 % от исходных значений), у 10,4 % больных – до 2,2±0,07 (на 10,6 %), в 2 % случаев – до 1,97±0,08 (на 20 %), что указывает на повышение функциональной активности пациентов. В динамике трех месяцев наблюдения индекс HAQ остался на прежнем уровне у 66,7 % пациентов. На фоне терапии метотрексатом больных РА в сочетании с ИБС было зарегистрировано снижение показателя HAQ до 2,1±0,09 (на 24 %) у 12,5 % пациентов, до 2,3±0,07 (на 16,4 %) в 20 % случаев. У 67,5 % больных значимых изменений показателя HAQ не отмечалось.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о вазопротективной активности метотрексата, наиболее выраженной у больных РА без признаков поражения сердечно-сосудистой системы.

Выводы

1. У больных ревматоидным артритом с или без ИБС и у пациентов с ИБС наблюдается повышение содержания эндотелина-1 в крови по сравнению со здоровыми.
2. Установлена корреляция уровней эндотелина-1 с показателями клинико-лабораторной активности ревматоидного артрита, а также с функциональным классом стенокардии напряжения.
3. Терапия метотрексатом сопровождается снижением концентрации эндотелина-1 в крови у больных ревматоидным артритом и у пациентов с сочетанием ревматоидного артрита и ишемической болезни сердца, что свидетельствует о его вазопротективных свойствах.

Литература

1. Новикова, Д. С. Снижение кардиоваскулярного риска при ревматоидном артрите: двойная польза статинов / Д. С. Новикова, Т. В. Попкова, Е. Л. Насонов // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. – 2011. – №2. – С. 33-41.
2. Fietta, P. Atherogenesis in rheumatoid arthritis: the «Rheumatoid Vasculopathy»? / P. Fietta, G. Delsante // Acta. Biomed. – 2009. – Vol. 80. – P. 177-186.
3. Karlson, E. W. Biomarkers of inflammation and development of rheumatoid arthritis in women from two prospective cohort studies / E. W. Karlson, L. B. Chibnik, S. S. Tworoger [et. al.] // Arthr. Rheum. – 2009. – V. 60, № 3. – P. 641-652.
4. Ozbalkan, Z. An update on the relationships between rheumatoid arthritis and atherosclerosis / Z. Ozbalkan // Atherosclerosis. – 2010. – Vol. 212. – № 2. – P. 377-382.
5. Sandoo, A. The association between functional and morphological assessments of endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study [Electronic resource] / A. Sandoo // Arthritis Res. Ther. – 2013. – Vol. 15. – P. R107. URL: http://arthritis-esearch.com/content/15/5/R107. DOI:10.1186/ar4287.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ НА УРОВЕНЬ СЫВОРОТОЧНОГО ЭНДОТЕЛИНА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Ж. А. ГАНИЕВА, С. Н. МАМАЕВ
Дагестанская государственная медицинская академия, Махачкала

В статье представлены результаты исследования содержания эндотелина-1 в крови у больных ревматоидным артритом с различными проявлениями ишемической болезни

EVALUATION OF THE EFFECT OF METHOTREXATE ON SERUM ENDOTHELIN LEVEL IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN COMBINATION WITH CORONARY HEART DISEASE

J. A. GANIEVA, S. N. MAMAEV
Dagestan State Medical University, Makhachkala

The article presents the study results of content of endothelin-1 levels in patients with rheumatoid arthritis with various manifestations of coronary heart disease. Elevated endothelin-1 indicator in patients

сердца. Установлено повышение показателей эндотелина-1 у больных ревматоидным артритом и ревматоидным артритом в сочетании с ишемической болезнью сердца по сравнению с контролем. Выявлено достоверное снижение сывороточных уровней эндотелина-1 на фоне лечения ревматоидного артрита метотрексатом, свидетельствующее о вазопротективных свойствах препарата.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ишемическая болезнь сердца, патогенез, эндотелин-1

with rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis in combination with coronary heart disease compared with the controls is established. A significant decrease in serum levels of endothelin-1 during the treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate is revealed, that indicates vasoprotective properties of the drug.

Key words: rheumatoid arthritis, coronary heart disease, pathogenesis, endothelin-1

УДК 616.33-002.4-07:616.33.008.8

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЖЕЛУДОЧНОЙ СЛИЗИ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Г. Г. Ломоносова, Ю. Ю.Борисов

МАОУ ВПО «Краснодарский муниципальный медицинский институт высшего сестринского образования», Краснодар

По современным представлениям, конечным звеном патогенеза язвенной болезни является нарушение динамического равновесия между кислотно-пептической агрессией желудочного сока и резистентностью гастродуоденальной слизистой оболочки [3, 4, 6, 8, 11]. Существующие в литературе противоречия в оценке значения гиперсекреции кислоты и пепсина для происхождения и прогрессирования язвенной болезни объясняют интерес к изучению патогенетической роли «полома» защитных механизмов.

Одним из важнейших компонентов защиты слизистой оболочки является слизь, которая образует непрерывное водонерастворимое вискозное покрытие внутренней поверхности желудка и в вязкой растворимой форме содержится в его просвете [5, 9, 10]. Защитные свойства слизи тесно связаны с высокомолекулярными гликопротеинами (ГП), которые обеспечивают ее вязкость, высокую адгезивность и формирование водонерастворимых вязкоэластичных гелей [2, 10, 13]. Ослабление внутренней пространственной структуры слизистого геля приводит к ускорению обратной диффузии H^+-ионов и пепсина, снижению барьерной функции слизистой оболочки и тем самым способствует ее повреждению [1, 12, 13].

Вместе с тем о состоянии слизистого барьера желудка в клинике до сих пор судят лишь по содержанию белковых или углеводных компонентов ГП в желудочном соке или моче. Совершенно очевидно, что в аспирированном желудочном секрете содержится отторгнутая слизь, которая уже не выполняет своей защитной функции, а данные о ее составе и концентрации не позволяют судить о реальном состоянии нативного желудочного геля. Вместе с тем упруговязкие (реологические) свойства слизи, характеризующие внутреннюю структуру геля, степень полимеризации макромолекул ГП и, в конечном итоге, определяющие ее защитную роль, практически не изучены.

Целью исследования было изучение реологических свойств желудочной слизи у больных язвенной болезнью с учетом локализации язвы и состояния секреторной деятельности желудка. Реологические исследования проводили с использованием методических подходов, принятых в современной физико-химической механике для определения структурно-механических свойств высокомолекулярных полимеров [7].

Материал и методы. Обследовано 57 больных язвенной болезнью в возрасте от 16 до 67 лет: у 9 пациентов (5 мужчин, 4 женщины) язва локализовалась в теле желудка, у 48 обследованных (35 мужчин, 13 женщин) – в луковице двенадцатиперстной кишки. У большинства больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки была неосложненная форма заболе-

Ломоносова Галина Геннадьевна, ассистент кафедры терапии с курсом педиатрии МАОУ ВПО «Краснодарский муниципальный медицинский институт высшего сестринского образования»; тел.: 892884189957; e-mail: borisovyy@kmmivso.com

Борисов Юрий Юрьевич, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАЕ, зав. кафедрой терапии с курсом педиатрии МАОУ ВПО «Краснодарский муниципальный медицинский институт высшего сестринского образования»; тел.: 89183940292; e-mail: borisovyy@kmmivso.com

вания (37 пациентов), в 5 и 6 случаях имели место ушитая перфоративная язва и кровотечение из язвы в анамнезе соответственно. Контрольную группу составили 14 человек (6 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 17 до 48 лет без заболеваний органов пищеварения.

Секреторную деятельность желудка исследовали утром натощак через 12-14 ч после последнего приема пищи и не ранее чем через 24 ч после отмены всех медикаментозных средств. После удаления остатка голодного желудка в течение 30-60 мин откачивали базальный секрет, после чего изучали секреторную реакцию желудка в ответ на максимальную стимуляцию пентагастрином (6 мкг/кг массы тела). При анализе учитывали показатели базальной и пиковой выработки кислоты и пепсина за 1 час по общепринятым методикам.

Нерастворимую слизь выделяли из аспирированного базального желудочного сока центрифугированием в течение 30 мин со скоростью 3000 об/мин. При этом нерастворимые ГП оседают на дно пробирок и формируется гелевая структура, которая может рассматриваться в качестве модели нативного желудочного геля. Реологические свойства слизи изучали на прецизионном ротационном вискозиметре Rheotest-2 (Германия) с использованием системы конус-плита. Определяли предел упругости (τ, в дин/см^2) и два значения эффективной вязкости (η, в сП): при низкой скорости сдвига (D = 11,1 с$^{-1}$), когда структура геля еще не разрушена, и при высокой скорости сдвига (D = 4860 с$^{-1}$), когда его структура практически полностью разрушается. В ходе реологических исследований измерительную ячейку вискозиметра термостатировали при температуре 37 ^{o} С.

Материал обработан с помощью методов вариационной статистики с оценкой достоверности различий по t-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение. У больных язвенной болезнью упруговязкие свойства желудочной слизи были существенно снижены, при этом реологические показатели четко зависели от локализации язвы (табл.). У пациентов с дуоденальной язвой предел упругости слизи снижен в среднем в 1,5 раза, эффективная вязкость, измеренная при низкой скорости сдвига, снижена в 1,8 раза, а эффективная вязкость, измеренная при высокой скорости сдвига, уменьшена в 1,4 раза. Анализируемые реологические параметры варьировали в широком диапазоне. Так, предел упругости слизи был ниже 300 дин/см^2 у 44 % больных, эффективная вязкость ее неразрешенной структуры не превышала 1800 сП у 56 % пациентов, а сочетание этих изменений наблюдалось в 38 % случаев. В целом у 79 % больных с дуоденальной язвой наблюдалось сочетанное или изолированное снижение упруговязких свойств слизи. У лиц контрольной группы такие изменения встречались только в 7 % случаев.

Больные с язвой тела желудка характеризовались еще большим нарушением реологических свойств слизи: снижение предела упругости в среднем в 2 раза, эффективной вязкости неразрешенной структуры в 2,3 раза, эффективной вязкости разрушенной структуры в 1,5 раза. Снижение упругих свойств слизистого геля отмечено у 67 % пациентов, эффективной вязкости, измеренной при низкой скорости сдвига, выявлено во всех случаях. У больных с язвой тела желудка по сравнению с пациентами с дуоденальной язвой предел упругости слизистого геля был ниже на 33,1 %, эффективная вязкость нативной слизи – на 28,8 %, а число лиц с такими нарушениями – выше в 1,8 раза.

У больных с дуоденальной язвой параметры секреторной деятельности желудка были в среднем в 1,8-3,5 раз выше, чем в контроле. У пациентов с язвой тела желудка эти параметры были в 1,3-2,2 раза ниже, чем у здоровых и в 2,2-7,5 раз ниже, чем у больных с дуоденальной язвой, что соответствует данным литературы. Параллелизм изменений реологических свойств желудочной слизи и секреторной деятельности желудка отсутствовал. Так, у 27 % больных с дуоденальной язвой с гиперсекрецией кислоты в базальном периоде (выше 7 ммоль/ч у мужчин и более 5 ммоль/ч у женщин) и/или в ответ на максимальную стимуляцию пентагастрином (выше 0,45 ммоль/ч/кг) упруговязкие свойства слизи не были изменены. Вместе с тем у 89 % пациентов с дуоденальной язвой и у всех обследованных с язвой тела желудка с нормальными показателями секреции кислоты реологические параметры слизи были снижены. Следовательно, изменения упруговязких свойств слизи обладают самостоятельной патогенетической и диагностической значимостью.

Итак, у пациентов с язвой тела желудка и в меньшей степени у больных с дуоденальной язвой существенно уменьшены упруговязкие свойства желудочной слизи. Каков же механизм этих структурных изменений? Ранее было показано, что вязкость ГП слизи зависит от наличия отрицательно заряженных групп, особенно N-ацетилнейраминовой кислоты, степени полимеризации субъединиц, образующих характерную структуру «ветряной мельницы» и определяющих их гель-формирующие свойства [10]. У больных язвенной болезнью (в большей степени при локализации язвы в желудке) существенно снижена продукция N-ацетилнейраминовой кислоты [9, 10], а состав желудочной слизи представлен низкомолекулярными ГП, которые не обладают гель-образующими свойствами [10]. Поскольку у части пациентов с дуоденальной язвой повышение секреторной деятельности желудка ассоциируется с нормальными показателями реологии слизи, а в случаях язвы тела желудка уровень пептической секреции даже снижен, увеличение содержания низкомолекулярных ГП в слизистом геле не может быть объяснено его пептическим перевариванием. Можно предположить, что нарушение структуры

геля является результатом дефекта биосинтеза ГП или повышенной его деградации со стороны слизистой оболочки.

Заключение. Таким образом, при язвенной болезни существенно снижены упруговязкие свойства желудочной слизи, а выраженность и частота реологических нарушений зависят от локализации язвы. Изменения реологических параметров слизи не имеют четкой связи с отклонениями показателей желудочной секреции кислоты и пепсина и встречаются значительно чаще последних, что свидетельствует об их самостоятельной патогенетической и диагностической значимости. Можно надеяться, что изучение реологических свойств желудочной слизи позволит углубить современные представления о роли повреждений слизисто-бикарбонатного барьера в ульцерогенезе и найти адекватные способы их коррекции.

Таблица

Показатели реологических свойств желудочной слизи и секреторной деятельности желудка у больных язвенной болезнью (X±m)

Группа обследованных	Реологические показатели слизи			Показатели желудочной секреции			
				в базальном периоде		в ответ на пентагастрин	
	τ, дин/см^2	η_1, сП	η_2, сП	ВК, мМ/ч	ВП, мг/ч	ВК, мг/ч/кг	ВП, мг/ч
Контроль (n=14)	544 ± 46,8	3210 ± 182,3	17,5 ± 1,92	2,6 ± 0,36	37,7 ± 3,8	0,24 ± 0,02	98,3 ± 7,1
Основная: больные с дуоденальной язвой (n=48)	354 ± 17,8*	1786 ± 75,8*	12,1 ± 0,36*	9,0 ± 0,52*	98,6 ± 6,9*	0,42 ± 0,03*	239,2 ± 17,6*
больные с язвой тела желудка (n=9)	266 ± 26,5*,**	1387 ± 88,6*,**	11,7 ± 1,17*	1,2 ± 0,38*,**	23,5 ± 5,4*,**	0,19 ± 0,02*,**	62,1 ± 16,3*,**

Примечание: τ – предел упругости слизистого геля желудка, η_1 – эффективная вязкость при низкой скорости сдвига (D=11,1 с$^{-1}$), η_2 – эффективная вязкость при высокой скорости сдвига (D=4860 с$^{-1}$), ВК – выработка кислоты, ВП – выработка пепсина.
* – p<0,05 по сравнению с контролем, ** – p<0,05 по сравнению с больными дуоденальной язвой.

Литература

1. Борисов, Ю. Ю. Состояние слизистого защитного барьера и секреторная деятельность желудка у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Ю. Ю. Борисов // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2; URL: http://www.science-education.ru/116-12525.
2. Борисов, Ю. Ю. Ферментовыделительная функция желудка и реологические свойства желудочного секрета у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Ю. Ю. Борисов // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7. – С. 237-240.
3. Горшков, В. А. Патогенетическое и диагностическое значение гиперсекреции кислоты в желудке при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / В. А. Горшков // Клин. мед. – 1980. – № 7. – С. 65-69.
4. Ивашкин, В. Т. Достижения и перспективы развития клинической гастроэнтерологии / В. Т. Ивашкин, С. И. Рапопорт, А. А. Шептулин // Клин. мед. – 2010. – № 4. – С. 17-21.
5. Маев, И. В. Кровоток и морфофункциональное состояние гастродуоденальной слизистой в разные фазы язвенной болезни / И. В. Маев, В. В. Горбань, Л. М. Салова // Тер. архив. – 2007. – Т. 79, № 8. – С. 57-62.
6. Салимова, Н. Д. Особенности взаимоотношения агрессивно-протективных факторов в слизистой гастродуоденальной зоны при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у подростков / Н. Д. Салимова // Врач-аспирант. – 2010. – Т. 43, № 6. – С. 49-53.
7. Фишер, А. А. Методика исследования реологических свойств желудочной слизи и ее диагностическая информативность / А. А. Фишер, Ю. Ю. Борисов // Лабораторное дело. – 1989. – № 5. – С. 29-32.
8. Циммерман, Я. С. Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения / Я. С. Циммерман // Клин. мед. – 2012. – Т. 90, № 8. – С. 11-18.
9. Allen, A. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin / A. Allen, G. Flemstrom // Am. J. Physiol. – Cell Physiol. – 2005. – Vol. 288, № 1. – P. 57-61.
10. Bell, A. E. Properties of gastric and duodenal mucus / A. E. Bell, L. A. Sellers, A. Allen // Gastroenterol. – 1985. – Vol. 88, № 1. – P. 269-280.
11. Drossman, D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process / D. A. Drossman // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130, № 5. – P. 1377-1390.
12. Grossman, M. I. Pertic ulcer: new therapies, new diseases / M. I. Grossman, J. H. Kurata, J. H. Rotter // Ann. Intern. Med. – 1981. – Vol. 95, № 5. – P. 609-627.
13. Younan, F. Changes in the structure of the mucous gel on the mucosal surface of the stomach in association with peptic ulcer disease / F. Younan, J. Pearson, A. Allen // Gastroenterology. – 1982. – Vol. 82, № 5. – P. 827-831.

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЖЕЛУДОЧНОЙ СЛИЗИ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Г. Г. ЛОМОНОСОВА, Ю. Ю.БОРИСОВ
Краснодарский муниципальный медицинский институт высшего сестринского образования, Краснодар

У 57 больных язвенной болезнью и 14 практически здоровых людей изучены реологические свойства желудочной слизи, а также показатели секреторной деятельности желудка в базальном периоде и в ответ на максимальную стимуляцию пентагастрином. Установлено, что при язвенной болезни существенно снижены упруговязкие свойства желудочной слизи, а выраженность и частота реологических нарушений зависят от локализации язвы. Изменения реологических параметров слизи не имеют четкой связи с отклонениями показателей желудочной секреции кислоты и пепсина и встречаются значительно чаще последних, что свидетельствует об их самостоятельной патогенетической и диагностической значимости.

Ключевые слова: желудочная слизь, реологические свойства, защитный барьер, язвенная болезнь

THE RHEOLOGICAL PROPERTIES OF GASTRIC MUCUS IN PATIENTS WITH PEPTIC ULCER

G.G. LOMONOSOVA, YU. YU. BORISOV
Krasnodar Municipal Medical Institute of Higher Nursing Education, Krasnodar

Rheological properties of gastric mucus, as well as indicators of gastric secretion in the basal period and in response to maximum stimulation by pentagastrin are studied in 57 patients with peptic ulcer and 14 healthy people. It is found that in patients with stomach ulcer the viscoelastic properties of gastric mucus are significantly reduced, and the severity and frequency of rheological disturbances depend on the ulcer location. The changes of rheological properties of mucus are not directly connected with the deviations of the indicators of gastric secretion of acid and pepsin, and are much more recent, reflecting their independent pathogenetic and diagnostic significance.

Key words: gastric mucus, rheological properties, protective barrier, peptic ulcer

УДК 616.3.616.7.616-08-039.11

ИЗМЕНЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДКА И ТОНКОЙ КИШКИ

Н. К. Слохова, И. Н. Тотров

ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ

В настоящее время всё большее распространение приобретает вторичный остеопороз, являясь осложнением различных заболеваний (эндокринных, гастроэнтерологических, гематологических, ревматологических) или имеющий ятрогенный характер [1, 2].

В связи с ростом частоты заболеваний желудочно-кишечного тракта среди населения возрастает необходимость изучения различных осложнений данной патологии, в том числе и причин нарушений минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и ее микроархитектоники при хронических гастритах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Некоторыми авторами выявлена взаимосвязь нарушений МПКТ с морфофункциональным состоянием слизистой оболочки желудка и тонкой кишки. Однако механизмы этих связей изучены недостаточно, в литературе имеются лишь единичные работы, описывающие снижение МПКТ в данной группе больных за счет снижения кишечного всасывания кальция, белка и других нутриентов [3, 4, 5].

Целью исследования явилось изучение состояния костной ткани у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Материалы и методы. В исследование включено 100 больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (46 больных язвенной

Слохова Наида Касполатовна, аспирант кафедры внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России;
тел.: 89188253652; e-mail: naidaslohova@mail.ru

Тотров Игорь Николаевич, д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России

болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и 54 больных хроническим гастритом), находившихся на лечении в клинической больнице Северо-Осетинской государственной медицинской академии. Средний возраст пациентов составил 57,91±1,43 лет. В качестве контрольной группы обследовано 30 практически здоровых лиц, идентичных по возрасту и полу.

Обследование больных состояло из сбора жалоб, анамнеза, объективных данных, клинических и биохимических анализов крови и мочи, эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), ультразвукового исследования брюшной полости. Диагнозы выставлялись на основании МКБ 10.

В исследование не включались больные с новообразованиями, сердечной недостаточностью II и III стадии, легочной недостаточностью II и более степени, хронической почечной недостаточностью, заболеваниями щитовидной железы, сахарным диабетом 1-го и 2-го типа.

Кровь для исследования у больных и здоровых брали утром натощак, до лечения.

У всех обследованных определялся уровень метаболита витамина D (25(OH)D3) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием стандартного набора реактива фирмы БиоХимМак на аппарате Alisei. Содержание кальция в крови определялось биохимическим методом. Изучение МПКТ проведено с помощью двухэнергетической абсорбциометрии на аппарате GeLunar, США. Оценивался Т-критерий в поясничном отделе позвоночника (L1-L4) и в проксимальном отделе бедренной кости. Согласно рекомендациям ВОЗ снижение МПКТ по Т-индексу более чем на одно стандартное отклонение (SD) рассматривается как остеопения, а более чем на 2,5 SD – как остеопороз.

Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью программ Microsoft Office Excel 2007 и SPSS 13.0 for Windows. С помощью стандартных методов вариационной статистики медико-биологического профиля рассчитывали следующие величины и критерии: среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m). Для оценки статистической значимости различий средних в случае двух выборок использован t-критерий (критерий Стьюдента). Различия считались достоверными при оценке при вероятности ошибке $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. У больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта содержание кальция в крови (2,32±0,03 ммоль/л) достоверно не отличалось от значений контроля (2,39±0,03 ммоль/л).

Концентрация витамина D в сыворотке крови (24,91±2,67 нмоль/л, $p<0,001$) у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта была достоверно ниже, чем у здоровых (57,08±2,37 нмоль/л), что свидетельствует о дефиците витамина D при патологии желудочно-кишечного тракта.

Изучение минеральной плотности костной ткани выявило достоверное снижение Т-критерия у больных в поясничном отделе позвоночника (-1,42±0,19, $p<0,001$) и в проксимальном отделе бедренных костей (-1,57±0,14, $p<0,001$) по сравнению со здоровыми (-0,12±0,02 и 0,22±0,09 соответственно).

Результаты исследования продемонстрировали высокую распространенность сниженной МПКТ в различных отделах скелета у больных с заболеваниями ЖКТ. Так, при хроническом гастрите остеопения в поясничном отделе позвоночника и в проксимальном отделе бедренной кости встречалась у 35 % и 52 % больных соответственно, что было значительно чаще, чем у здоровых (23,3 % и 13,3 % случаев). Остеопороз в поясничном отделе позвоночника и в проксимальном отделе бедренной кости был отмечен у 23 и 13 % больных соответственно, в группе контроля таких изменений МПКТ обнаружено не было (рис. 1).

Рис. 1. Распространенность нарушений МПКТ у больных хроническим гастритом.

При язвенной болезни остеопения была выявлена у 41 % больных в поясничном отделе позвоночника и у 59 % пациентов в проксимальном отделе бедренной кости, тогда как в контроле она была обнаружена в 23 % и в 13 % случаев соответственно. Остеопороз был диагностирован у 29 % больных в поясничном отделе позвоночника и у 24 % пациентов в проксимальном отделе бедренной кости (рис. 2).

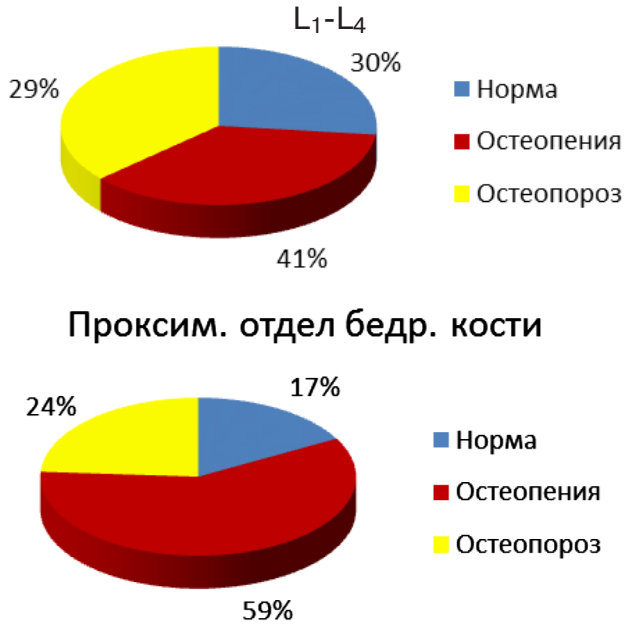

Рис. 2. Распространенность нарушений МПКТ у больных язвенной болезнью.

Как видно из данных рис. 1, 2, при хроническом гастрите снижение МПКТ по Т-критерию более чем на 1 SD отмечалось в 58 % случаев в поясничном отделе позвоночника и в 65 % случаев в проксимальном отделе бедренной кости. У больных с язвенной болезнью снижение МПКТ по Т-критерию более чем на 1 SD наблюдалось в 70 % случаев в поясничном отделе позвоночника и у 83 % обследованных в проксимальном отделе бедренной кости.

По-видимому, влияние язвенной болезни на метаболизм костной ткани более выражено, нежели течение хронического гастрита. Хронический гастрит и язвенная болезнь могут вызывать нарушения моторной активности желудочно-кишечного тракта, которые, в свою очередь, способствуют развитию синдрома нарушенного всасывания и дефицитных состояний.

Заключение. Таким образом, дефицит витамина D и низкие показатели МПКТ свидетельствуют о нарушении регуляции кальциевого гомеостаза у больных, страдающих хроническим гастритом и язвенной болезнью.

Литература

1. Беляева, Е. А. Остеопороз в клинической практике: от своевременного диагноза к рациональной терапии / Е. А. Беляева // Consilium medicum. – 2009. – Т 11. – № 2.
2. Верткин, Л. А. Остеопороз в практике семейного врача: что мы умеем? / Л. А. Верткин, А. В. Наумов, Л. Ю. Моргунов, Е. И. Горулева, О. С. Журавлева // Справочник поликлинического врача. – 2006. – Т. 4. – № 3.
3. Дроздов, В. Н. Дефицит витамина D в гастроэнтерологии / В. Н. Дроздов, Ю. В. Эмбутниекс // Фарматека. – 2008. – № 12.
4. Турбина, М. В. Нарушение минеральной плотности костной ткани и дефицит витамина D при воспалительных заболеваниях кишечника / М. В. Турбина, Е. А. Белоусова // Фарматека. – 2012. – № 20.
5. Хаустова, Т. Г. Дефицит кальция и витамина Д при хронических заболеваниях желудка и тонкой кишки / Т. Г. Хаустова, Т. В. Банина, Ю. Г. Мухина, Л. С. Шеплягина // Доктор.ру: электронный журнал. – 2008. – № 1.

ИЗМЕНЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДКА И ТОНКОЙ КИШКИ

Н. К. СЛОХОВА, И. Н. ТОТРОВ
Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ

Целью исследования явилось изучение состояния костной ткани у 100 больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (46 пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и 54 пациентов с хроническим гастритом), а также у 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу, возрасту. У всех обследованных изучались содержание метаболита витамина D и кальция в крови и минеральная плотность костной ткани. Отмечено достоверное снижение содержание витамина D в крови и уменьшение минеральной плотности костной ткани у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. При патологии желудочно-кишечного тракта имеются нарушения метаболизма костной ткани, связанные с дефицитом витамина D.

Ключевые слова: минеральная плотность костной ткани, витамин D, желудочно-кишечный тракт

BONE TISSUE CHANGES IN CHRONIC DISEASES OF THE STOMACH AND SMALL INTESTINE

N. K. SLOKHOVA, I. N. TOTROV
North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz

The aim of the study was to examine the state of bone tissue in 100 patients with diseases of the gastrointestinal tract (46 patients with gastric ulcer and duodenal ulcer and 54 patients with chronic gastritis), and 30 healthy people matched for sex and age. The content of the metabolite of vitamin D and calcium in the blood and bone tissue mineral density were studied in all patients. There was a significant decrease in the amount of vitamin D in their blood and a decrease in bone tissue mineral density in patients with diseases of the gastrointestinal tract. In the pathology of the gastrointestinal tract there are disorders of bone tissue metabolism associated with a deficiency of vitamin D.

Key words: bone mineral density, vitamin D, gastrointestinal tract

УДК: 616.12-008.46; 616.71

КОРРЕКЦИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ОСЛОЖНЕННЫМИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

М. С. Хестанова

ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ

Остеопороз (ОП) – это хроническое мультифакторное системное прогрессирующее заболевание скелета или клинический синдром при других болезнях, характеризующийся снижением минеральной плотности и изменением качества костной ткани из-за нарушения микроархитектоники, что приводит к снижению прочности кости и высокому риску переломов [1, 3, 4, 7]. Проблема остеопороза обусловлена социально-экономическими последствиями в виде переломов периферических костей и позвонков [2, 8].

По этиопатогенезу ОП делят на первичный и вторичный. Первичный остеопороз развивается как самостоятельный процесс, носящий системный характер. Вторичный остеопороз, в последнее время привлекающий к себе все большее внимание [5], как правило, имеет фоновую первопричину и обычно является осложнением различных заболеваний, либо развивается вследствие лечения основной патологии [9, 14].

В последнее время в зарубежной и отечественной литературе широко обсуждается вопрос общности некоторых патогенетических аспектов остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [10]. Связь между ССЗ и ОП существует не только в процессе старения. В настоящее время имеются доказательства, свидетельствующие о существовании корреляции между ССЗ и остеопоротическими переломами независимо от возраста [12, 13].

Вопросы состояния костной ткани и обоснованного использования препаратов для профилактики и лечения остеопороза у больных с сердечно-сосудистой патологией являются весьма актуальными в настоящее время.

Целью исследования явилась коррекция минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, осложненными хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Хестанова Мадина Сергеевна, аспирант кафедры внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России;
тел.: 89188384030; e-mail: mad4649@yandex.ru

Материал и методы. Обследовано 114 больных (59 мужчин, 55 женщин) с хронической сердечной недостаточностью, развившейся на фоне гипертонической болезни (ГБ) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) (средний возраст – 67,79±1,05 лет), находившихся на лечении в кардиологическом отделении клинической больницы Северо-Осетинской государственной медицинской академии. Средний возраст пациентов не различался в зависимости от пола. Критериями исключения были сопутствующие заболевания эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта, почек, системные заболевания соединительной ткани.

Контрольную группу составили 34 практически здоровых человека (16 мужчин, 18 женщин), идентичных по полу и возрасту (средний возраст – 64,56±1,72 лет).

Диагноз ХСН ставился на основании комплекса исследований, включающего сбор жалоб и анамнеза, объективные данные, клинические и биохимические анализы крови и мочи, ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ, исследование глазного дна. Стадия и функциональный класс ХСН определялись в соответствии с классификацией ХСН Общества специалистов по сердечной недостаточности 2002 года.

Изучение МПКТ у всех обследованных было проведено с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате DPX-NT GeLunar, США. Оценка состояния костной ткани проводилась с учетом минимальной величины Т-критерия (стандартное отклонение от пика костной массы). В группе мужчин до 50 лет и женщин до наступления менопаузы также учитывался Z-критерий (стандартное отклонение от возрастной нормы). Для остеоденситометрической диагностики использовались критерии ВОЗ и рекомендации Международного общества клинической денситометрии (ISCD), согласно которым T>-1,0 SD соответствует норме, -2,5<T≤-1,0 SD – остеопении, T≤-2,5 SD – остеопорозу. Показатели Z>-2,0 SD характеризовали минеральную плотность костной ткани в пределах ожидаемых показателей для возрастной группы, а значения

Z≤-2,0 SD определяли плотность костной ткани ниже ожидаемых значений по сравнению с возрастной нормой.

Кальциевый гомеостаз изучался путем определения уровней общего кальция (Ca) и витамина D в сыворотке крови. Содержание витамина D в крови оценивалось иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов реактивов фирмы «IDS» (Великобритания) на иммуноферментном анализаторе «Victor2». Определение сывороточных значений общего Ca проводилось на биохимическом анализаторе Furuno CA-400.

Полученные результаты обрабатывали с использованием пакета программ «STATISTICA 6.1». Статистическая обработка полученных при исследовании данных проводилась по общепринятым критериям вариационно-статистического анализа с вычислением средних величин (M), ошибки средней арифметической (m). Для оценки статистической значимости различий средних величин в случаях двух выборок использовался t-критерий (критерий Стьюдента). Различия считались достоверными при вероятности ошибки p<0,05.

Результаты и обсуждение. Результаты остеоденситометрического исследования в различных зонах скелета показали, что распространенность остеопенического синдрома у больных в шейке бедра, зоне Варда, вертеле и L1-L4 позвонках была выше, чем у здоровых (60,5 %, 64 %, 27,2 %, 57 % и 32,4 %, 47,1 %, 11,8 %, 58,8 % соответственно).

У больных с ХСН минеральная плотность костной ткани снижалась во всех обследованных участках скелета согласно Т-критерию, причем наиболее низкие ее показатели выявлены в области шейки бедра в сравнении с контролем (-1,28±0,14 SD и -0,66±0,23 SD соответственно, p<0,05). Снижение минеральной плотности костной ткани в шейке бедра при хронической сердечной недостаточности является риском развития переломов.

Дополнительно у мужчин до 50 лет и женщин до наступления менопаузы (n = 5) был проведен анализ МПКТ по Z-критерию. Полученные результаты колебались в пределах от 0,9 до -1,6 SD.

Содержание общего Ca в сыворотке крови в группе больных с ХСН (2,38±0,01 ммоль/л) не отличалось от соответствующих показателей у здоровых (2,43±0,03 ммоль/л, p>0,05).

Анализ уровней общего кальция в крови у больных с ХСН в зависимости от плотности костной ткани показал, что в случаях нормальной МПКТ наблюдалось достоверное снижение его сывороточных величин (2,37±0,03 ммоль/л) по сравнению с контролем (2,47±0,04 ммоль/л, p<0,05). Полученные данные отражают лабильность содержания кальция в крови, зависящую от проявлений ХСН. Низкие показатели Ca у больных с нормальной минеральной плотностью костной ткани являются причиной дальнейшего прогрессирующего снижения плотности кости.

В целом, у пациентов с ХСН отмечались более низкие уровни витамина D (36,73±1,55 нмоль/л) в крови по сравнению со здоровыми (42,99±2,62 нмоль/л, p<0,05), что указывает на наличие гиповитаминоза D у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, осложненными ХСН.

При раздельном рассмотрении больных ХСН с остеопенией (35,73±2,22 нмоль/л, p<0,05) и остеопорозом (33,09±2,33 нмоль/л, p<0,01) регистрировались более низкие значения витамина D в крови, чем в контроле. Данные результаты отражают влияние витамина D на состояние минеральной плотности костной ткани при хронической сердечной недостаточности на фоне ИБС и ГБ.

Таким образом, патологический континуум при хронической сердечной недостаточности затрагивает кальций-регулирующие системы организма с последующим развитием остеопенического синдрома. Гиподинамия, энцефалопатия и другие факторы, имеющиеся при ХСН, значительно повышают риск развития переломов. Несомненна и возрастная лепта в прогрессировании снижения МПКТ у этой категории пациентов. В целом, у больных с сердечно-сосудистой патологией имеются предпосылки для переломов, которые отягощают прогноз основного заболевания или могут играть решающую роль в дальнейшей судьбе пациента.

Бесспорна необходимость проведения превентивных мероприятий в этом направлении, однако обоснованный комплекс показаний для профилактики развития остеопороза у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями до настоящего времени четко не определен.

Имеется большой арсенал медикаментозных средств, корректирующих минеральную плотность костной ткани. Препаратами первой линии являются бисфосфонаты, которые в значительной мере улучшают состояние кости, но их применение при сердечно-сосудистой патологии сопряжено с риском манифестации фибрилляции предсердий [11]. Исходя из результатов исследования, для коррекции состояния костной ткани нами был выбран препарат кальцемин адванс, имеющий в своем составе, помимо витамина D и кальция, микроэлементы, необходимые для улучшения мышечного тонуса и координации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Эффективность кальцемина адванс изучалась у 60 больных с ХСН II А стадии, у которых по данным остеоденситометрии определялся остеопенический синдром (Т-критерий≤-1,0 SD). Пациенты были рандомизированы на две подгруппы: получавшие в комплексном лечении коррекцию МПКТ (15 женщин, 15 мужчин, средний возраст – 64,32±3,54 лет) и не получавшие

кальцемин адванс (15 женщин, 15 мужчин, средний возраст – 65,18±2,65 лет). Длительность заболевания в обеих группах была в пределах от 5 до 15 лет. Больные наблюдались на стационарно-амбулаторном режиме кардиологического отделения клинической больницы Северо-Осетинской государственной медицинской академии. Всем пациентам в динамике терапии выполнялись общеклинические анализы крови и мочи.

В первой подгруппе лечение завершили 22 обследованных, 8 больных выбыли из исследования ввиду нерегулярного приема препарата.

Спустя шесть месяцев коррекционной терапии препаратом кальцемин адванс наблюдался прирост минеральной плотности костной ткани, который составил 2 % в шейке бедра, 3 % в области Варда, 0,2 % в вертеле и 4 % в L1-L4 позвонках. У больных, не имевших коррекции МПКТ в комплексной терапии, потеря костной массы составила -2,8 % в шейке бедра, -0,1 % в области Варда, –0,7 % в вертеле и –1,5 % в L1-L4 позвонках.

Необходимо подчеркнуть, что на фоне проведенного лечения у больных с ХСН значительно уменьшились жалобы на ухудшение координации движений и способности к концентрации, шаткость и головокружение при ходьбе, что снижает риск падений, а, следовательно, уменьшается и риск возникновения переломов. При применении кальцемина адванс выявлена его хорошая переносимость. Что касается содержания 400 МЕ витамина D в суточной дозе, то было доказано [6], что даже такие дозы витамина D в сочетании с кальцием снижают риск развития переломов.

Заключение. Прирост минеральной плотности костной ткани у больных, получавших комплексное лечение, и отсутствие нежелательных явлений в течение периода применения свидетельствуют о безопасности и эффективности сочетания кардиальной терапии и антиостеопоротической профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дыдыкина, И. С. Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение / И. С. Дыдыкина, Л. И. Алексеева // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 3. – С. 13-17.
2. Зазерская, И. Е. Применение стронция ранелата в терапии постменопаузального остеопороза / И. Е. Зазерская, Л. В. Кузнецова // Проблемы эндокринологии. – 2011. – Т. 57. – № 2. – С. 46-51.
3. Медоева, А. С. «Состояние костной ткани при некоторых ревматических заболеваниях» / А. С. Медоева, И. Н. Тотров, З. В. Хетагурова // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2012. – Т. XIV. – № 22. – С. 58-64.
4. Торопцова, Н. В. Лечение остеопороза: опыт применения алендроната / Н. В. Торопцова // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18. – № 2. – С. 86-89.
5. Тотров, И. Н. Ремоделирование костной ткани у больных ревматоидным артритом / И. Н. Тотров, А. С. Медоева, З. В. Хетагурова [и др.] // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2011. – Т. XIII. – № 20. – С. 176-180.
6. Abrahamsen, B. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe / B. Abrahamsen // BMJ. – 2010. – Vol. 340. – P. 54-63.
7. Dennison, E. M. Programming of osteoporosis and impact on osteoporosis risk / E. M. Dennison, N. C. Harvey, C. Cooper // Clin. Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 56 (3). – P. 549-555.
8. Pfeilschifter, J. Osteoporosis – current diagnostics and therapy / J. Pfeilschifter // Med. Klin. (Munich). – 2009. – Vol. 104 (8). – P. 632-641.
9. Polymeris, A. Secondary osteoporosis – an endocrinological approach focusing on underlying mechanisms / A. Polymeris, K. Michalakis, V. Sarantopoulou // Endocr. Regul. – 2013. – Vol. 47 (3). – P. 137-148.
10. Reyes-García, R. Cardiovascular disease and bone metabolism / R. Reyes-García, P. Rozas-Moreno, M. Muñoz-Torres // Endocrinol. Nutr. – 2011. – Vol. 58 (7). – P. 353-359.
11. Sharma, A. Risk of serious atrial fibrillation and stroke with use of bisphosphonates: evidence from a meta-analysis / A. Sharma, S. Chatterjee, A. Arbab-Zadeh [et al.] // Chest. – 2013. – Vol. 144 (4). – P. 1311-1322.
12. Sinnott, B. Coronary calcification and osteoporosis in men and postmenopausal women are independent processes associated with aging / B. Sinnott, I. Syed, A. Sevrukov [et al.] // Calcif. Tissue. Int. – 2006. – Vol. 78 (4). – P. 195-202.
13. Stojanovic, O. I. Association between atherosclerosis and osteoporosis, the role of vitamin D / O. I. Stojanovic, M. Lazovic, M. Lazovic [et al.] // Arch. Med. Sci. – 2011. – Vol. 7 (2). – P. 179-188.
14. Walker-Bone, K. Recognizing and treating secondary osteoporosis / K. Walker-Bone // Nat. Rev. Rheumatol. – 2012. – Vol. 8 (8). – P. 480–492.

КОРРЕКЦИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ОСЛОЖНЕННЫМИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

М. С. ХЕСТАНОВА
Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ

Целью исследования явилось изучение коррекции минеральной плотности костной ткани у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, осложненными хронической сердечной недостаточностью. Обследовано 114 больных с хронической сердечной недостаточностью, из которых 60 пациентов с остеопеническим синдромом были рандомизированы на две подгруппы: получавшие и не получавшие коррекцию минеральной плотности костной ткани препаратом кальция и витамина D (кальцемин адванс). Комплексная терапия с применением препарата кальцемин адванс обеспечивала прирост минеральной плотности костной ткани. У пациентов, не получавших коррекционную терапию, отмечалось прогрессирование снижения плотности кости. Использование комбинированного препарата кальцемин адванс у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, осложненными хронической сердечной недостаточностью является эффективным и безопасным средством профилактики остеопороза.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, минеральная плотность костной ткани, остеопения, остеопороз, витамин D, кальцемин адванс

CORRECTION OF BONE TISSUE MINERAL DENSITY IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE, COMPLICATED WITH CHRONIC HEART FAILURE

M. S. KHESTANOVA
North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz

The aim of the study was to examine the correction of bone tissue mineral density in patients with cardiovascular disease, complicated with chronic heart failure. 114 patients with chronic heart failure were studied, of which 60 patients with osteopenic syndrome were randomized into two groups: receiving and not receiving the correction of bone tissue mineral density by calcium and vitamin D (Calcemin Advance). Combined therapy with the use of the drug Calcemin Advance provided a gain in bone tissue mineral density. In patients who did not receive remedial therapy the progressed reduction in bone density was noticed. The use of a combined preparation Calcemin Advance in patients with cardiovascular diseases, complicated with chronic heart failure is effective and safe in osteoporosis prevention.

Key words: chronic heart failure, bone tissue mineral density, osteopenia, osteoporosis, vitamin D, Calcemin Advance

УДК 616.12-008.331.1:631.95

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ В РЯЗАНСКОЙ ОБЛАСТИ (ИССЛЕДОВАНИЕ МЕРИДИАН-РО)

Е. В. Филиппов

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Рязань

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. Однако в мире частота АГ вариабельна – от 3,4 % в Индии среди сельского населения до 72,5 % в Польше среди женщин [1]. Первичная артериальная гипертензия составляет 85-95 % всех случаев заболевания.

В США среди лиц старше 20 лет 77,9 миллионов человек имеют АГ, то есть каждый третий взрослый страдает этой болезнью [2]. По данным American Heart Association (AHA), количество пациентов с артериальной гипертензией увеличится к 2030 году на 8,4 %, что составит 41,1 % всего взрослого населения страны. В 2010 году АГ стала причиной 63 119 смертей (18,8 % общей смертности) в США [2].

Целью исследования было изучение распространенности и лечения артериальной гипертензии в Рязанской области, а также влияния поведенческих факторов риска на прогноз пациентов в регионе.

Материалы и методы. МЕРИДИАН-РО (Эпидемиологическое исследование состояния здоровья и поведенческих факторов риска у населения Рязанской области) проводилось как открытое проспективное кросс-секционное исследование совместно с ГНИЦ профилактической медицины Минздрава России.

В исследование включались лица 25-64 лет на момент обследования, подписавшие информиро-

Филиппов Евгений Владимирович, к.м.н, доцент кафедры госпитальной терапии, ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел: 84912768402; e-mail: dr.philippov@gmail.com

ванное согласие. Им проводилось анкетирование по стандартизированному опроснику, ЭКГ, измерение эндотелиальной функции с помощью аппарата «Ангиоскан» компании ООО «Ангиоскан-Электроникс», измерение АД, ЧСС, объема талии, роста, веса, забор биообразцов для определения биохимического профиля риска, комплексная оценка риска с помощью адаптированной для Российской Федерации шкалы SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation).

Рандомизация

Первый этап. Из всех поликлиник, обслуживающих население г. Рязани, случайным образом были отобраны четыре.

Второй этап. В каждой поликлинике случайным образом были выбраны врачебные участки (по 6 в каждой поликлинике) с населением в среднем 1500 (1200-1700) человек.

Третий этап. На каждом участке была произведена пошаговая рандомизация (улица, дом, квартира) с шагом 20. Таким образом, с одного участка в исследование было отобрано 75-80 человек. В каждой квартире как возможный участник исследования расценивался только один человек 25-64 лет. Отбор производился по дню и месяцу рождения, независимо от года рождения. Отбирался тот человек, который родился позже (по дате рождения).

Для обследования сельского населения было отобрано село Захарово и две деревни, расположенные рядом. Среди всего сельского населения и прилегающих территорий было случайным образом выбрано 600 человек в возрасте 25-64 лет для возможного участия в исследовании.

Отклик на обследование был более 80 %.

Артериальная гипертензия

Диагноз артериальной гипертензии устанавливался, если систолическое АД (САД) при измерении было более 140 мм рт. ст. или диастолическое АД (ДАД) – более 90 мм рт. ст. или если пациент принимал препараты по поводу повышенного АД в течение последних 14 дней.

АД измерялось сидя, после 5 минут отдыха. В случае, если процедуре измерения АД предшествовала значительная физическая или эмоциональная нагрузка, период отдыха увеличивался до 15-30 мин. За 1 час исключалось употребление кофе и крепкого чая, курение исключалось за 30 минут.

Статистический анализ

Значения представлены в виде описательной статистики при доверительном интервале (ДИ) 95 %. Сравнение выборок производилось с помощью U-критерия Манна-Уитни, медианного критерия или хи-квадрат при $p<0,05$.

При оценке относительного риска использовалась модель риска или модель Mantel-Haenszel. Все тесты проводились с помощью двухсторонних критериев при 95 % ДИ.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics 20.0 и Microsoft Excel 2011.

Результаты и обсуждение.

Описание выборки

В исследование МЕРИДИАН-РО было включено 1622 человека (1220 представителей городского и 402 – сельского населения), из которых 42,6 % были мужчины, 53,8 % – женщины.

Согласно данным, полученным из исследования МЕРИДИАН-РО, распространенность артериальной гипертензии в Рязанской области (типичном регионе Центрального федерального округа) среди лиц 25-64 лет составила 45,9 %, среди городского населения – 49,3 %, среди сельского – 44,8 %. С возрастом количество пациентов с АГ увеличивалось (рис. 1) и к 60 годам достигало 62,9 % у мужчин и 63,2 % у женщин.

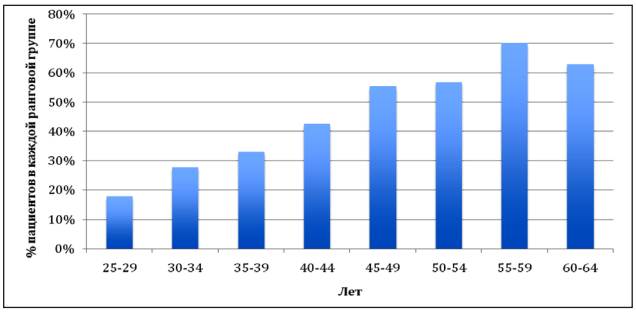

Рис. 1. Распределение пациентов с АГ по возрастным рангам.

Различий по половому составу групп среди сельского и городского населения выявлено не было (табл. 1). В группе городского населения отмечены более низкие значения САД и ДАД и более

Таблица 1

Сравнительные характеристики пациентов с АГ в зависимости от места постоянного проживания

Фактор	Сельское население		Городское население		Значимость
	Среднее	95% ДИ	Среднее	95% ДИ	
Возраст, лет	47,9	46,5-49,3	47,5	46,3-48,5	0,968
САД, мм рт. ст.	141,8	138,8-144,7	135,4	133,2-137,7	0,001*
ДАД, мм рт. ст.	90,4	88,7-92,0	83,6	83,6-86,1	0,0001*
ЧСС, уд/мин	74,1	72,5-75,8	73,6	72,5-74,7	0,702
ИМТ, кг/м^2	32,5	31,6-33,4	31,4	30,8-32,0	0,035*
Состояние здоровья по шкале EQ-5D	58,9	56,1-61,6	61,1	59,6-62,6	0,155
Тревога/депрессия[1], %	66,7	-	64,6	-	0,341
Ожирение, %	63,6	-	56,6	-	0,085
Курение[1], %	33,6	-	35,6	-	0,291
Злоупотребление солью[1], %	39,9	-	40,3	-	0,923
Злоупотребление алкоголем[1], %	1,0	-	4,4	-	0,026*
Сахарный диабет, %	8,1	-	13,7	-	0,038*
Эндотелиальная дисфункция, %	85,5	-	89,9	-	0,123

[1] По данным опросника; * изменения значимы ($p<0,05$) по критерию U Манна-Уитни.

частая встречаемость лиц, злоупотребляющих алкоголем и имеющих сахарный диабет. Среди городского и сельского населения отмечалась высокая распространенность тревоги/депрессии, ожирения и эндотелиальной дисфункции.

Предварительные данные из исследования ЭССЕ-РФ показали, что распространенность артериальной гипертензии среди представительной выборки в возрасте 25-64 лет из 9 областей России составила 44 % [3]. Частота АГ в разных регионах была различной: минимальной – в Санкт-Петербурге (35,9 %) и максимальной – в Воронежской области (56,1 %). Ее встречаемость среди мужчин была выше, чем у женщин (p<0,001). Частота АГ была выше у сельских жителей по сравнению с городским населением как среди мужчин (51,8 % и 47,5 % соответственно, p<0,02), так и среди женщин (42,9 % и 40,2 % соответственно, p<0,05). С возрастом частота АГ увеличивалась более чем в 3 раза – с 18,3 % среди лиц 25-34 лет до 74,5 % среди лиц 55-64 лет [3].

Таким образом, распространенность АГ в Рязанской области соответствует средним значениям по России.

Поведенческие факторы риска

Согласно исследованию МЕРИДИАН-РО наиболее важными факторами кардиоваскулярного риска были избыточная масса тела и ожирение, курение, неблагоприятный липидный спектр крови и повышенный С-реактивный белок.

Частота ожирения в сельской местности среди трудоспособного населения 25-64 лет составила 47,5 %, в городе – 40,5 % (табл. 2). Было продемонстрировано, что основным механизмом развития ожирения является неправильное пищевое поведение.

Таблица 2

Распространенность избыточной массы тела и ожирения в Рязанской области в зависимости от места проживания (по данным МЕРИДИАН-РО)

Фактор	Село		Город		Значимость
	Значение	%	Значение	%	
Вес (кг)	82,0		79,8		0,036*
Окружность талии (см)	96,0		92,1		0,0001*
ИМТ (кг/м^2)	30,3		28,9		0,001*
Ожирение	191	47,5	494	40,5	0,013*

Распространенность курения составила 34,6 %. Количество курящих женщин равнялось 22,7 %, у мужчин курение зарегистрировано в 48,5 % случаев. С возрастом отмечалось уменьшение курящих женщин, тогда как у мужчин такой динамики не наблюдалось (рис. 2).

Дислипидемии и повышенные маркеры воспаления также являются «большими» факторами риска. В исследовании выявлено, что повышение общего холестерина более чем на 5 ммоль/л и/или липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) более чем на 2,5 ммоль/л наблюдалось у 84,1 % обследованных, что было больше, чем в странах Евросоюза и США [2, 4]. При этом количество лиц с «более атерогенным» липидным спектром

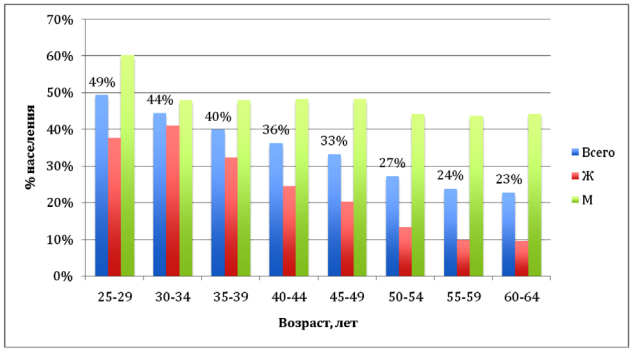

Рис. 2. Распределение курящих по возрастным категориям в зависимости от пола.

было большим в сельской местности, чем в городе (89,6 % против 82,3 %, p<0,001). Уровни С-реактивного белка более 5,0 мг/л отмечены у 65,9 % обследованных в селе и у 56,7 % в городе (p<0,001). Одной из первых интервенций у лиц с дислипидемиями должна быть модификация диеты и изменение пищевого поведения.

Распределение по шкале Heart SCORE

Для определения тактики лечения все пациенты должны быть стратифицированы по шкале Heart SCORE. Россия является территорией высокого риска. По данным МЕРИДИАН-РО количество лиц трудоспособного возраста с высоким риском (>5 %) составило 19,3 % и увеличивалось с возрастом, достигая в группе 60-64 года 57,6 % случаев (рис. 3). Лица с высоким риском достоверно чаще обращались за медицинской помощью (в амбулаторное звено, вызывали скорую медицинскую помощь) и имели больше госпитализаций за последний год (рис. 4).

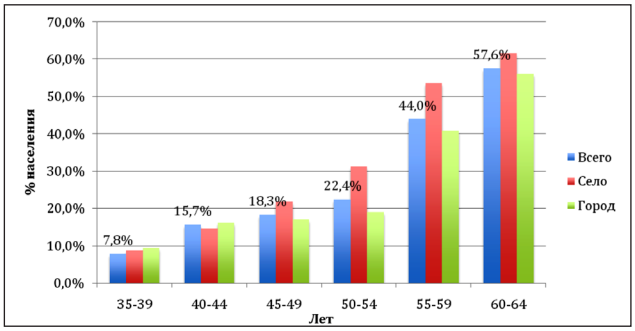

Рис. 3. Распределение высоких степеней риска (высокий+очень высокий) в зависимости от возраста.

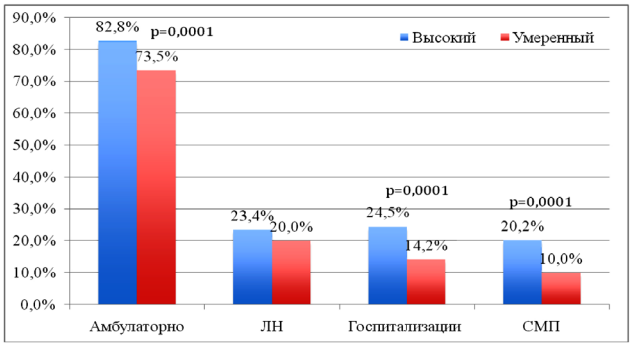

Рис. 4. Обращения за медпомощью в зависимости от высокого (≥5 %) или умеренного (<5 %) риска по Heart SCORE (ЛН – лист нетрудоспособности, СМП – скорая медицинская помощь).

Лечение АГ

В России количество пациентов, принимающих антигипертензивные препараты (АГП), довольно большое и достигает 67,1 % у женщин и 62,4 % у мужчин [3]. В Рязанской области количество лечащихся пациентов составило 82,1 % случаев, однако 18,4 % больных принимали нерекомендованные препараты, а 17,9 % обследованных препараты, повышающие АД (например, нестероидные противовоспалительные средства).

Частота назначений различных групп препаратов в России и Рязанской области, как одном из типичных регионов Центрального федерального округа, представлена на рис. 5 и 6. Отмечается высокий уровень назначения ингибиторов АПФ, бета-блокаторов и диуретиков как в России, так и Рязанской области.

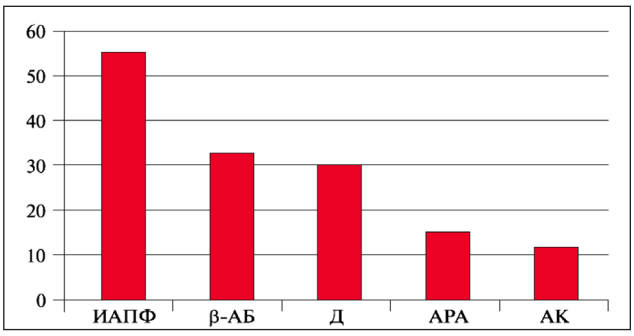

Рис. 5. Частота назначения АГП по классам в России [5] (ИАПФ – ингибиторы АПФ, β-АБ – β-адреноблокаторы, Д – диуретики, АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина, АК – антагонисты кальция).

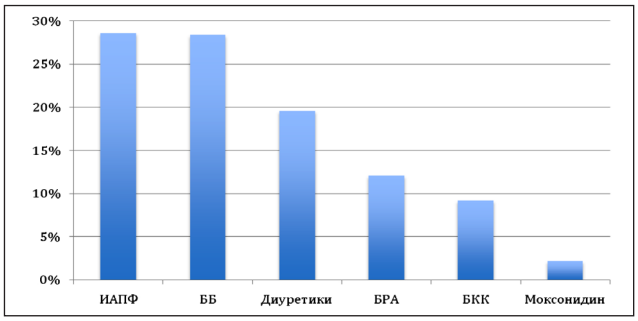

Рис. 6. Частота назначения АГП по классам в Рязанской области (ИАП – ингибиторы АПФ, ББ – β-адреноблокаторы, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, БКК – блокаторы кальциевых каналов).

Преимущество при лечении АГ имеют комбинации различных групп препаратов или фиксированные комбинации. В нашем исследовании они использовались в 41,1 % случаев. Наиболее часто используемые комбинации антигипертензивных препаратов представлены на рис. 7. Традиционно комбинация ингибитор АПФ + диуретик является наиболее назначаемой на протяжении более 10 лет.

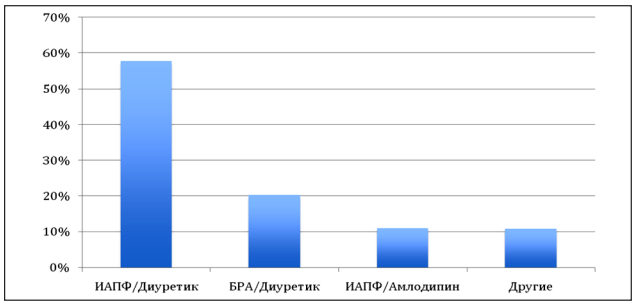

Рис. 7. Частота использования различных фиксированных комбинаций у пациентов с АГ в Рязанской области.

Следует отметить, что критерием успеха терапии АГ является достижение целевого АД. Как показало исследование ЭССЕ-РФ, АД контролировали только $^1/_3$ женщин и 14,4 % мужчин. В городе контроль АД был лучше, чем в сельской местности. В Рязанской области среди трудоспособного населения АД менее 140/90 мм рт. ст. было у 49,7 % в городе и у 39,4 % в селе. Такой показатель эффективности лечения является средним в мире. Например, в Китае он составляет 28,8 % [5], а в Канаде достигает 65,8 % [6].

Заключение. Распространенность артериальной гипертензии в Рязанском регионе несколько больше, чем в России, и характеризуется более высоким процентом достижения целевого АД. Несмотря на это, $^1/_3$ пациентов имеют высокий и очень высокий 10-летний фатальный риск, что диктует необходимость внедрения активных профилактических мер для максимально возможного его снижения.

В лечении артериальной гипертензии отмечается низкий (недостаточный) процент использования фиксированных комбинаций. Среди препаратов наиболее часто используются ингибиторы АПФ, диуретики и бета-блокаторы, которые в настоящее время являются препаратами выбора в большинстве клинических ситуаций у пациентов с артериальной гипертензией.

Литература

1. Kearney, P. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review / P. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds [et al.] // J. Hypertens. – 2004. – Vol. 22. – P. 11-19.
2. Lloyd-Jones, D. Heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association / D. Lloyd-Jones, R. J. Adams, T. M. Brown [et al.] // Circulation. – 2014. – Vol. 129. – P. e28-e292.
3. Бойцов, С. А. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ / С. А. Бойцов, Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова [и др.]. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 4-14.
4. Оганов, Р. Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: руководство / Р. Г. Оганов [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 216 с.

5. Gu, D. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China / D. Gu, K. Reynolds, X. Wu [et al.] // Hypertension. – 2002. – Vol. 40. – P. 920-927.
6. Joffres, M. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischemic heart disease mortality: a cross-sectional study / M. Joffres, E. Falaschetti, C. Gillespie // BMJ Open. – 2013. – Vol. 3.: e003423. doi:10.1136/bmjopen-2013-003423

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ В РЯЗАНСКОЙ ОБЛАСТИ (ИССЛЕДОВАНИЕ МЕРИДИАН-РО)

Е. В. ФИЛИППОВ
Рязанский государственный медицинский университет, Рязань

Артериальная гипертензия является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. Целью исследования явилось изучение распространенности и лечения артериальной гипертензии в Рязанской области, а также влияния поведенческих факторов риска на прогноз пациентов в регионе. В исследование МЕРИДИАН-РО было включено 1622 человека в возрасте 25-64 лет. В Рязанской области распространенность артериальной гипертензии была несколько больше, чем в России, и составила 45,9 %. Наиболее важными факторами кардиоваскулярного риска были избыточная масса тела и ожирение, курение, неблагоприятный липидный спектр крови и повышенный С-реактивный белок. Количество лечащихся пациентов достигало 82,1 %, однако 18,4 % принимали нерекомендованные препараты, а в 17,9 % случаев – препараты, повышающие АД. В Рязанском регионе определялся более высокий процент достижения целевого АД, однако 1/3 пациентов имели высокий и очень высокий 10-летний фатальный риск. В терапии отмечался низкий процент использования фиксированных комбинаций.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пациенты высокого риска, факторы риска, эпидемиология

ARTERIAL HYPERTENSION IN THE RYAZAN REGION (MERIDIAN-RO RESEARCH)

E. V. FILIPPOV
Ryazan State Medical University, Ryazan

Arterial hypertension is one of the most common cardiovascular disease. The aim of the study was to investigate the prevalence and treatment of arterial hypertension in the Ryazan region, as well as the impact of behavioral risk factors on the prognosis of patients in the region. The study MERIDIAN-RO included 1622 people aged 25-64 years. In the Ryazan region the prevalence of arterial hypertension was 45.9 % that is slightly higher than in Russia. The most important cardiovascular risk factors were overweight and obesity, smoking, unfavorable lipid profile and elevated C-reactive protein. The number of patients reached 82.1 %, but 18.4 % were taking non-recommended drugs, and 17.9 % – drugs that increase blood pressure. In the Ryazan region there was higher percentage of achieving target blood pressure, but 1/3 of the patients had high and very high 10-year fatal risk. The therapy had a low percentage of use of fixed combinations.

Key words: arterial hypertension, high-risk patients, risk factors, epidemiology

УДК 616.1-005.4-073. 97:616.124

ДИНАМИКА ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДНОЙ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Р. Н. Шварц, М. Мухлисс, Т. Н. Панова

ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань

Шварц Роман Николаевич, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89093750789; e-mail: sam_tbl@list.ru

Мурад Мухлис, ординатор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89171988051

Панова Тамара Николаевна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 890211221767; e-mail: tamara-panova@yandex.ru

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает оставаться наиболее частой причиной смертности, инвалидности и экономических потерь в современном индустриальном обществе. Так, по данным экспертов за период с 2000 по 2011 гг. ИБС лидировало среди причин смертности населения, как мира в целом (12,8 % [6]), так и в России в частности (29,2 %).

Реваскуляризация миокарда является одним из наиболее эффективных методов лечения больных с различными формами ИБС [1, 3, 7]. Целью выполнения аортокоронарного шунтирования (АКШ) является устранение симптомов ИБС (стенокардии, аритмии, сердечной недостаточности), предотвращение острого инфаркта миокарда, улучшение качества и увеличение продолжительности жизни. Однако, наряду с широким применением в клинике операции коронарного шунтирования все более серьезную проблему стал представлять возврат стенокардии у пациентов в отдаленные сроки после операции [1-4], приводящий к утяжелению клинической картины. Таким больным может потребоваться повторная операция аортокоронарного шунтирования [7]. Таким образом, симптоматическое улучшение происходит лишь у 62-73 % пациентов, а пятилетняя выживаемость пациентов после выполнения оперативного вмешательства составляет 80-91 % [10]. Но это официальные данные, а по собственным наблюдениям мы видим, что даже при улучшении клинической картины и уровня качества жизни у пациентов после АКШ зачастую ухудшается ультразвуковая картина при эхокардиоскопии (ЭХО-КС).

Целью исследования явилось проведение сравнительной оценки динамики Эхо-КГ показателей в зависимости от исходной сократительной способности левого желудочка у больных ИБС в течение первых пяти лет после операции АКШ.

Материал и методы. В исследование было включено 69 мужчин с ИБС в возрасте от 47 до 75 лет с длительностью заболевания от 5 до 25 лет. Пациенты были разделены на две подгруппы: с нормальной (≥ 55 %) и низкой фракцией выброса левого желудочка по Тейхольцу.

Всем больным проводилась ЭХО-КС до операции и ежегодно в динамике 5 лет наблюдения. Оценивались следующие показатели: конечный диастолический (КДР) и систолический (КСР) размеры и объемы (КДО и КСО соответственно), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), ударный объем (УО), фракция выброса по Тейхольцу (ФВ). Рассчитывались показатели ремоделирования сердца, рекомендованные Американской Ассоциацией Эхокардиоскопии (2008), такие как индекс миокарда (ИМ), относительная толщина стенок левого желудочка (ОТС), индекс конечного диастолического диаметра (иКДД), минутный объем крови (МОК).

Статистический анализ проводился при помощи пакета программ Statistica 7.0. Учитывая распределение признаков в группах отличное от нормального (тест Шапиро-Уилка), использовались непараметрические методы представления [Me (LQ;UQ)] и сравнения данных (тест Вилкоксона). Уровень нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий был принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Основные структурно-функциональные изменения в сердце в подгруппе с нормальной ФВ отражены в табл. 1, 2; с низкой ФВ – в табл. 3,4.

Таблица 1

Структурно-функциональные изменения левых отделов сердца после операции АКШ у пациентов с исходно нормальной фракцией выброса левого желудочка

Показатель	До операции (n=52)	Через 1 год (n=42)	Через 2 года (n=35)	Через 3 года (n=29)	Через 4 года (n=22)	Через 5 и более лет (n=9)
КДР	55,0 [53,2; 58,0]	55,8 [54,0; 58,0]	55,8 [54,0; 59,0]	55,0 [52,9; 57,9]	57,1 [54,5; 61,0]	60,0 [57,0; 60,7]
КСР	37,0 [35,2; 39,0]	39,0 [37,0; 41,2]	39,0 [37,9; 41,0]	39,0 [37,0; 41,5]	41,0 [38,0; 45,0]	45,3 [39,0; 46,3]
МЖП	11,0 [10,1; 11,3]	10,5 [10,0; 11,1]	10,5 [9,6; 11,0]	10,4 [9,6; 11,0]	10,0 [9,5; 11,0]	10,5 [10,0; 10,8]
ЗСЛЖ	11,0 [10,2; 11,4]	10,8 [10,0; 11,0]	10,5 [10,0; 11,0]	10,5 [10,0; 11,2]	10,4 [10,0; 11,1]	10,5 [10,0; 11,0]
ИМ	123,4 [107,7; 133,8]	116,3 [107,7; 130,5]	114,0 [106,9; 127,8]	110,4 [105,5; 123,6]	116,6 [111,1; 135,0]	115,8 [111,6; 137,9]
ОТС	0,39 [0,37; 0,41]	0,38 [0,35; 0,40]	0,38 [0,35; 0,40]	0,37 [0,35; 0,40]	0,36 [0,33; 0,39]	0,36 [0,34; 0,37]
иКДД	2,80 [2,65; 2,94]	2,82 [2,62; 2,94]	2,78 [2,66; 3,03]	2,77 [2,65; 2,93]	2,89 [2,80; 3,13]	2,81 [2,73; 2,94]
КДО	147,4 [136,5; 166,6]	152,4 [141,3; 166,6]	152,4 [141,3; 173,2]	147,4 [134,8; 165,9]	160,7 [144,4; 186,9]	180,0 [160,0; 184,8]
КСО	58,1 [51,4; 65,7]	65,9 [58,1; 75,1]	65,9 [61,6; 74,2]	65,9 [58,1; 76,4]	74,0 [62,0; 92,4]	93,9 [65,9; 98,8]
УО	93,4 [83,6; 105,1]	86,8 [78,5; 96,6]	86,9 [74,3; 95,4]	81,5 [72,9; 92,2]	84,5 [76,0; 102,1]	86,0 [80,9; 92,3]
ФВ	61,9 [58,9; 64,2]	56,4 [53,2; 60,6]	57,1 [50,5; 60,4]	56,2 [50,5; 57,3]	55,2 [49,0; 58,0]	51,3 [46,6; 53,4]
МОК	6,55 [5,60; 7,90]	6,09 [5,21; 7,30]	5,54 [5,03; 7,10]	5,99 [5,11; 6,51]	5,83 [4,95; 6,53]	5,50 [5,01; 7,09]

Таблица 2

Сравнительная оценка достоверности отличий (критерий p теста Вилкоксона) в группе с исходно нормальной фракцией выброса левого желудочка

	КДР	КСР	МЖП	ЗСЛЖ	ИМ	ОТС
До операции – через 1 год после операции	0,3643	0,0001	0,0030	0,0452	0,0790	0,0056
Через 1 год – через 2 года после операции	0,4386	0,2850	0,5699	0,2904	0,4279	0,3130
Через 2 года – через 3 года после операции	0,7764	0,1330	0,1698	0,9246	0,8446	0,4997
Через 3 года – через 4 года после операции	0,0284	0,4008	0,6744	0,9165	0,2411	0,2026
Через 4 года – через 5 лет после операции	0,4631	0,9165	0,8927	0,8551	0,4631	0,2489
До операции – через 2 года после операции	0,5326	0,0002	0,0081	0,0125	0,1740	0,0076
До операции – через 3 года после операции	0,5011	0,0005	0,0005	0,0223	0,0098	0,0021
До операции – через 4 года после операции	0,0129	0,0001	0,0217	0,0137	0,9353	0,0005
До операции – через 5 лет после операции	0,2626	0,0109	0,3105	0,8590	0,8590	0,1731
	иКДД	КДО	КСО	УО	ФВ	МОК
До операции – через 1 год после операции	0,3823	0,3134	0,0001	0,1195	0,0001	0,0670
Через 1 год – через 2 года после операции	0,4849	0,5009	0,3187	0,9425	0,7731	0,6139
Через 2 года – через 3 года после операции	0,7946	0,8313	0,1989	0,4724	0,0936	0,6791
Через 3 года – через 4 года после операции	0,0284	0,0284	0,3270	0,0687	0,4413	0,9594
Через 4 года – через 5 лет после операции	0,4631	0,4631	0,9164	0,2489	0,4631	0,3454
До операции – через 2 года после операции	0,5553	0,5214	0,0002	0,0039	0,0001	0,0192
До операции – через 3 года после операции	0,5165	0,4279	0,0005	0,0013	0,0001	0,0530
До операции – через 4 года после операции	0,0143	0,0096	0,0001	0,0424	0,0002	0,0666
До операции – через 5 лет после операции	0,2076	0,3270	0,0109	0,0152	0,0077	0,0382

Таблица 3

Структурно-функциональные изменения левых отделов сердца после операции АКШ у пациентов с исходно низкой фракцией выброса левого желудочка

Показатель	До операции (n=17)	Через 1 год (n=16)	Через 2 года (n=12)	Через 3 года (n=7)	Через 4 года (n=5)
КДР	59,0 [55,9; 63,0]	59,5 [56,3; 62,5]	59,6 [56,8; 65,1]	62,1 [59,1; 70,4]	62,1 [53,0; 64,0]
КСР	45,0 [40,3; 47,6]	45,4 [40,7; 48,5]	46,2 [41,7; 50,0]	47,6 [44,3; 60,0]	50,0 [37,0; 50,0]
МЖП	9,5 [9,0; 11,4]	9,4 [8,8; 11,0]	9,6 [7,0; 11,2]	9,5 [8,8; 10,7]	9,5 [8,5; 9,5]
ЗСЛЖ	11,3 [10,1; 12,3]	10,3 [9,6; 11,5]	11,0 [10,6; 11,3]	10,3 [9,6; 11,2]	10,0 [9,5; 10,2]
ИМ	137,3 [108,6; 160,5]	128,1 [107,3; 139,3]	135,6 [116,8; 145,5]	142,1 [136,8; 146,3]	131,4 [124,9; 136,8]
ОТС	0,34 [0,32; 0,38]	0,33 [0,30; 0,40]	0,31 [0,29; 0,41]	0,30 [0,25; 0,37]	0,30 [0,30; 0,38]
иКДД	3,07 [2,85; 3,28]	3,03 [2,77; 3,31]	3,13 [2,86; 3,39]	3,43 [2,67; 3,71]	3,26 [3,09; 3,59]
КДО	173,2 [153,0; 201,2]	176,6 [155,6; 197,6]	176,9 [158,4; 216,7]	194,7 [173,9; 258,7]	194,7 [135,3; 208,5]
КСО	92,5 [71,3; 105,4]	94,2 [72,9; 110,2]	98,4 [77,6; 118,5]	105,4 [89,1; 120,0]	118,2 [58,1; 118,2]
УО	83,9 [73,4; 98,8]	79,9 [74,7; 93,0]	86,1 [76,8; 91,5]	87,7 [82,9; 93,1]	77,2 [76,5; 90,3]
ФВ	47,3 [45,2; 52,0]	47,2 [37,1; 55,4]	45,5 [42,3; 53,1]	45,1 [30,4; 54,1]	43,3 [39,3; 57,1]
МОК	6,61 [4,64; 7,21]	6,18 [5,40; 7,30]	6,17 [5,18; 7,11]	5,80 [5,40; 6,58]	5,42 [4,96; 5,56]

Таблица 4

Сравнительная оценка достоверности отличий (критерий p теста Вилкоксона) в группе с низкой фракцией выброса левого желудочка

	КДР	КСР	МЖП	ЗСЛЖ	ИМ	ОТС
До операции – через 1 год после операции	0,4380	0,3655	0,0703	0,1055	0,0980	0,0879
Через 1 год – через 2 года после операции	0,7598	0,6566	0,3739	0,4755	0,6566	0,6566
Через 2 года – через 3 года после операции	0,2489	0,6002	0,2489	0,4631	0,3454	0,7532
До операции – через 2 года после операции	0,7221	0,7837	0,2026	0,5633	0,4328	0,1361
До операции – через 3 года после операции	0,3980	0,6121	0,3980	0,4990	0,6121	0,8658
До операции – через 4 года после операции	0,5002	0,8927	0,4652	0,0431	0,1380	0,0431
	иКДД	КДО	КСО	УО	ФВ	МОК
До операции – через 1 год после операции	0,4691	0,5014	0,2553	0,6417	0,4691	0,8361
Через 1 год – через 2 года после операции	0,7213	0,7989	0,7221	0,5937	0,7897	0,5937
Через 2 года – через 3 года после операции	0,2489	0,2489	0,4631	0,6002	0,7532	0,7532
До операции – через 2 года после операции	0,7221	0,7897	0,5829	0,9375	0,7537	0,6379
До операции – через 3 года после операции	0,3980	0,4990	0,6121	0,8658	0,3105	0,7353
До операции – через 4 года после операции	0,5002	0,5002	0,8927	0,1380	0,5002	0,1380

Из представленных данных следует, что у пациентов с исходно нормальной ФВ на первом году после АКШ достоверно увеличиваются КСР (до операции – 37,0 [35,2; 39,0] мм, через год после операции – 39,0 [37,0; 41,2] мм, p=0,0001), КСО (58,1 [51,4; 65,7] мл и 65,9 [58,1; 75,1] мл соответственно, p=0,0001), что при отсутствии достоверных изменений КДР и КДО (p=0,3643 и 0,3134 соответственно) приводит к уменьшению ФВ (61,98 [58,9; 64,2] % и 56,4 [53,2; 60,6] % соответственно, p=0,0001). При этом уменьшается толщина МЖП (11,0 [10,1; 11,3] мм и 10,8 [10,0; 11,0] мм соответственно, p=0,0030). Отсутствие ухудшения клинической картины вероятно связано с отсутствием достоверных изменений минутного объема крови (p=0,0670).

При детальном изучении ежегодной динамики большинства показателей (1-2 года после операции, 2-3 года после операции и т.д.) достоверных отличий не выявлено. Однако на четвертом году после оперативного лечения достоверно увеличивается иКДД (2,77 [2,65; 2,93] через 3 года после АКШ и 2,89 [2,80; 3,13] через 4 года после операции, p=0,0284).

При изучении динамики показателей ЭХО-КС у пациентов с исходно нормальной ФВ через 1-5 лет наблюдения по сравнению с исходными данными видно, что появившиеся на первом году изменения не исчезают в последующие годы. Более того, начиная со второго года после операции, достоверно увеличиваются КСР, КСО и уменьшается УО. При этом прогрессивно ухудшается ФВ.

У пациентов с исходно низкой ФВ достоверных изменений в динамике эхокардиографических показателей выявлено не было.

Заключение. У пациентов с нормальной фракцией выброса сразу после операции увеличиваются размеры полости левого желудочка, а, начиная со второго года после оперативного лечения, ухудшается и его сократительная способность (увеличение КСО, снижение УО и ФВ). У пациентов с исходно низкой фракцией выброса изменений в показателях ЭХО-КС не отмечается.

Литература:

1. Ардашев, В. Н. Послеоперационное течение ишемической болезни сердца у больных, перенесших различные виды реконструктивных операций на коронарных сосудах / В. Н. Ардашев, Ю. А. Данилов, В. Т. Карташов // Клиническая медицина. – 2003. – Т. 81. – № 12. – С. 76-82.
2. Бабунашвили, А. М. Коронарная ангиопластика и стентирование у пациентов старше 80 лет: особенности процедуры и непосредственные и отдаленные результаты / А. М. Бабунашвили, Д. П. Дундуа, Д. С. Карташов [и. др.] // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2013. – № 35. – С 23b.
3. Бокерия, Л. А. Отдаленные результаты хирургической реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца молодого возраста / Л. А. Бокерия, С. А. Вищипанов, О. А. Коваленко [и. др.] // Анналы хирургии. – 2012. – № 1. – С. 24-28.
4. Бокерия, Л. А. Отдаленные результаты аортокоронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста / Л. А. Бокерия, М. А. Керен, Л. Г. Енокян // Анналы хирургии. – 2012. – № 2. – С. 15-21.
5. Бубнова, М. Г. Реваскуляризация миокарда при стабильной коронарной болезни сердца: показания, реабилитация и лекарственная терапия согласно современным рекомендациям / М. Г. Бубнова, Д. М. Аронов // Кардиосоматика. – 2011. – № 2. – С. 35-42.
6. Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения № 310 от июля 2013 г.
7. Коваленко, О. А. Тактика хирургического лечения ишемической болезни сердца с рецидивом стенокардии после ранее перенесенного стентирования коронарных артерий / О. А. Коваленко, А. К. Ирасханов // Анналы хирургии. – 2011. – № 5. – С. 15-17.
8. Крюков, Н. Н. Ишемическая болезнь сердца (современные аспекты клиники, диагностики, лечения, профилактики, медицинской реабилитации, экспертизы) / Н. Н. Крюков, Е. Н. Николаевский, В. П. Поляков. – Самара. – 2010. – 651 С.
9. Рекомендации по реваскуляризации миокарда. Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов EACTS) // Рациональная Фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – приложение к № 3.
10. Cameron, A. Re-operation for coronary artery disease / A. Cameron, H. G. Kemp, G. E. Green //Circulation. – 1988. – Vol. 78 (suppl I). – I. 158-162.

ДИНАМИКА ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ У БОЛЬНЫХ ИБС ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДНОЙ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Р. Н. ШВАРЦ, М. МУХЛИСС, Т. Н. ПАНОВА
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань

Целью исследования явилось проведение сравнительной оценки динамики Эхо-КГ показателей в зависимости от исходной сократительной способности левого желудочка у больных ише-

THE DYNAMICS OF ECHOCARDIOGRAPHIC PATTERN IN PATIENTS WITH CORONARY DISEASE AFTER SURGICAL MYOCARDIAL REVASCULIZATION ACCORDING TO INITIAL CONTRACTILITY OF THE LEFT VENTRICLE

R. N. SCHWARTS, M. MUKHLISS, T. N. PANOVA
Astrakhan State Medical University, Astrakhan

The aim of the study was a comparative assessment of the dynamics of echocardiography parameters depending on the initial contractility of the left ventricle in patients with coronary heart

мической болезнью сердца (ИБС) в течение пяти лет после аорто-коронарного шунтирования. 69 больным ИБС с нормальной и низкой фракцией выброса левого желудочка выполнялась Эхо-КГ, и рассчитывались показатели ремоделирования сердца до и в динамике 1-5 лет наблюдения после аорто-коронарного шунтирования. У пациентов с исходно низкой фракцией выброса отрицательной динамики эхокардиографических показателей за пять лет наблюдения после операции отмечено не было. У больных с нормальной фракцией выброса, начиная с первого года после аорто-коронарного шунтирования, достоверно увеличивались конечный систолический размер, конечный систолический объем, со второго года появлялось уменьшение ударного объема, фракции выброса левого желудочка и толщины межжелудочковой перегородки, с четвертого года после оперативного лечения достоверно увеличивался индекс конечного диастолического диаметра. Фракция выброса прогрессивно ухудшалась в течение всего периода наблюдения.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, эхокардиография

disease (CHD) within five years after coronary artery bypass grafting. 69 patients with coronary artery disease with normal and low left ventricular ejection fraction was performed echocardiography and cardiac remodeling parameters were calculated before and in the dynamics of 1-5 years follow-up after coronary artery bypass grafting. Patients with initially low ejection fraction didn't have negative dynamics of echocardiographic parameters during five years follow-up after surgery. In patients with normal ejection fraction, starting with the first year after coronary artery bypass surgery, there was significantly increased end-systolic dimension, end-systolic volume, from the second year appeared a decrease in stroke volume, left ventricular ejection fraction and ventricular septal thickness, from the fourth year after surgery the index of end-diastolic diameter was significantly increased. Ejection fraction was becoming progressively worse throughout the observation period.

Key words: ischemic heart disease, coronary artery bypass surgery, echocardiography

УДК 616.151.5-007.17-053.2/.7-616-053.2

НАРУШЕНИЯ КОНЕЧНОГО ЭТАПА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ГЕМАТОМЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИИ И ПАТОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА У ХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Л. В. Фирсова [1], В. Г. Стуров [2], И. Б. Ковынев [2]

[1] ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница», Иркутск
[2] ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск

Свертывание крови – многоступенчатый, поликомпонентный процесс, в котором участвуют ряд сериновых протеаз, а также неферментные белки – мессенджеры и акселераторы, обеспечивающие взаимодействие плазменных факторов свертывания на матрице фосфолипидных мембран [1, 3, 20]. Конечный этап свертывания крови (гемокоагуляции) характеризуется каскадом биохимических процессов, заключающихся в метаболизме фибриногена, его связи с компонентами и кофакторами системы фибринолиза, образованию конечных продуктов деградации фибрина-фибриногена, активации фактора XIII (плазменной трансглутаминазы) и, в конечном итоге, приводящие к образованию консолидированного (нерастворимого) фибрина [2, 3, 22]. Также выявлена взаимосвязь фибриногена и компонентов соединительной ткани [11, 19].

Установлено, что молекулы фибриногена и фибрина имеют высокое сродство к коллагену, волокна которого опосредуют взаимодействие клеток с молекулами клеточной адгезии, в частности с αVβ3-интегрином. Последние исследования показали, что фибрин может выполнять связывающую роль между коллагеном I типа и

Фирсова Лариса Викторовна,
врач-гематолог отделения онкологии
ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница»;
e-mail: mveto@mail.ru

Стуров Виктор Геннадьевич, д. м. н.,
врач-гематолог-гемостазиолог Медицинского Консультативного Центра ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ;
e-mail: sturov@mail.ru

Ковынев Игорь Борисович, д. м. н.,
профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и терапии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ;
e-mail: kovin-gem@mail.ru

клетками [26]. Доказано, что фибриноген и коллаген, как элементы внеклеточного матрикса, в состоянии оказать прямое влияние на дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток и на остеогенез. Исследованиями на двумерных (2D) монослойных культурах обнаружено, что фибриноген, наряду с фибронектином, является фактором наибольшего влияния на остеогенез и осаждение кальция [25]. Таким образом, фибрин/фибиноген и коллаген, являясь важнейшими протеинами межклеточного матрикса, взаимодействуют с клеточными и внеклеточными структурами синергично. Все это является причиной часто наблюдаемой в клинической практике педиатра и гематолога сцепленности признаков дисплазии соединительной ткани и тромбо-геморрагических нарушений, характерных для дисфибриногенемии (ДФГ) [24]. Одним из примеров такой связи может быть гематомезенхимальная дисплазия.

Геморрагические гематомезенхимальные дисплазии (ГМД) – группа наследственных геморрагических диатезов, в основе которых лежат как нарушения развития и структуры соединительной ткани, так и сопряженные с ними нарушения системы гемостаза. К ним относятся синдром Элерса-Данлос, синдром Марфана и юношеский кифосколиоз, синдром Квика (сочетание телеангиэктазии с дефицитом фактора Виллебранда), синдром отсутствия лучевой кости, тромбоцитопатии и дефицита X фактора свертывания крови, болезнь Хержманского-Пудлака (пигментные и мезенхимальные нарушения в сочетании с отсутствием в тромбоцитах плотных гранул) и др. [4, 12, 13]. Кроме геморрагических форм в клинике выделяются и малоизученные, но манифестно протекающие тромботические варианты ГМД, требующие особого внимания к данной категории пациентов, особенно на фоне хирургической патологии [12, 14].

Некоторые варианты ДФГ являются неотъемлемыми «спутниками» ГМД, при которой аномалия конечного этапа свертывания крови, наряду с более или менее выраженной дисфункцией сосудисто-тромбоцитарного компонента гемостаза и клиническими признаками синдрома мезенхимальной дисплазии (СМД), могут создавать ярко выраженную (нередко полиморфную) картину геморрагического диатеза и требовать активной коррекционной терапии [4, 12]. Дети с СМД часто страдают хирургическими болезнями: изменениями костного скелета – деформациями грудной клетки, болезнями позвоночника, деформацией конечностей, врожденными пороками развития бронхолегочной системы, сердца, брюшной стенки, почек, мочеточников, толстой кишки, офтальмопатиями, болезнями ЛОР-органов, требующими оперативного лечения [5, 6, 8]. Учитывая то, что нарушения гемостаза могут быть проявлениями тромбофилии, дисфибриногенемии, коагулопатии со снижением уровня различных факторов свертывания, тромбоцитопатии со снижением агрегации тромбоцитов или с гиперагрегацией последних, и клинически выражаться, как повышенной кровоточивостью, так и возникновением тромбозов, необходимо детальное обследование и выявление таких больных во избежание осложнений в различных периодах хирургического вмешательства [15-18].

При изучении широкого списка литературных источников сложилось мнение, что нет единого понимания и суждения о вариантах гемостатических нарушений и методах их коррекции у детей с СМД и хирургическими болезнями. До настоящего времени отсутствуют исследования по оценке клинической эффективности коррекции нарушений гемостаза у данной группы больных в различные операционные периоды.

Цель исследования: исследовать характер и структуру патологии конечного этапа свертывания у детей с синдромом мезенхимальной дисплазии с фоновой хирургической патологией.

Материал и методы. Клиническая часть исследования выполнена на основе анализа результатов обследования и лечения детей, госпитализированных в стационар Иркутской государственной областной детской клинической больницы (ИГОДКБ) с 2004 по 2009 год. За указанный период в клинике наблюдалось 109 детей в возрасте от 1 года до 18 лет с синдромом мезенхимальной дисплазии, имевших патологию системы гемостаза и хирургические заболевания. Среди пациентов наблюдалось 69 мальчиков (63,3 %) и 40 девочек (36,7 %). Все дети были разделены на две базисные группы. В первую группу (*группу лечения (ГЛ))* вошли 53 больных, у которых по данным анамнеза, физикальных, клинических и лабораторных симптомов одновременно с хирургической патологией были выявлены признаки синдрома мезенхимальной дисплазии, нарушения в системе свертывания. Они получали пред-, интра– и послеоперационную терапию, корректирующую коагулологические нарушения. Во вторую группу (*группу клинического сравнения (ГКС))* включены 56 детей, имевших в анамнезе интра– и послеоперационные гемостазиологические осложнения в связи с недиагностированными на предоперационном этапе нарушениями системы свертывания. *Контрольная группа* представлена 20 здоровыми детьми и подростками (в возрасте 8-17 лет), проходившими плановую консультацию гематолога в предоперационном периоде (перед проведением плановых хирургических вмешательств), у которых отсутствовали клинические проявления СМД и не выявлялось значимых нарушений в системе свертывания крови. При детальном клиническом обследовании у них не были обнаружены симптомы явной либо скрытой (пробы жгута, щипка) кровоточивости, признаки дисплазии соединительной ткани, изменения капилляров в зоне Киссельбахового сплетения, у девочек-подростков – продолжительные и/или обильные менструации.

Развернутый гематологический анализ крови проводился на гематологическом анализаторе

XT-2000i SYSMEX (Швейцария). Определение агрегационной функции тромбоцитов осуществлялось на агрегометре HELENA AggRAM (Великобритания) под действием основных индукторов агрегации – АДФ, коллагена, ристоцетина, арахидоновой кислоты. Унифицированные методы исследования коагуляционного гемостаза выполнены на коагулометрах STA-R Evolution (Франция), DADE BEHRING BFT II (Германия), ACL-200 (Италия), STA-R Evolution (Франция), на спектрофотометре ROKI согласно существующим рекомендациям [7]. Иммунометрический анализ проводился на аппарате NICOCARD (Дания). На детектирующем термоциклере ДТ-96 (Россия) определялись генетические полиморфизмы, ассоциируемые с риском развития тромбофилии: гена бета-цепи фибриногена (FGB) – полиморфизм c.-467G>A, гена бета-цепи фибриногена (FGB) – полиморфизм c.-156 G>T, гена протромбина F2 – полиморфизм C. 97G>A, гена тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3) – полиморфизм c.176T>C, гена коагуляционного фактора V – полиморфизм c.1601G>A, «мутация Лейдена», гена интегрина альфа-2 (ITGA2) – полиморфизм c.750C>T, гена тромбоцитарного гликопротеина 1b (GP1BA) – полиморфизм VNTR c.1234_1272del39/ins39, гена тромбоцитарного гликопротеина 1b (GP1BA) – полиморфизм c.482C>T, гена ингибитора тканевого плазминогена PAI1, гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) – полиморфизм c.665 C>T, гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) – полиморфизм c.1286A>C), гена метионинсинтазы (MTR) – полиморфизм c.2756A>G, гена редуктазы метионинсинтазы (MTRR) – полиморфизм c.66A>G. Определялся уровень гомоцистеина в плазме и количество С-реактивного белка (СРБ) – маркера эндотелиолиза.

Полученные результаты лабораторного обследования у обследованных послужили основой для формирования группы клинического контроля (практически здоровые с отсутствием клинически значимых гемостазиологических дефектов).

Результаты и обсуждение. Клинические проявления СМД у детей с хирургическими болезнями включали различные признаки соединительнотканной дисплазии (согласно принятым Национальным рекомендациям) [9]; причем у большинства пациентов обнаружено сочетание 5 и более признаков мезенхимальной дисплазии. У подавляющего числа обследованных обеих групп превалировали признаки дисфункции покровных коллагенов (I и III типов), преобладали замедление заживления ран, мышечная гипотония, висцеральный спланхоптоз, в частности нефроптоз, тенденция к гиперэластичности кожи, ангиоэктазии, гипермобильность шарнирных суставов мелкого и среднего калибра, скелетные аномалии в виде деформации позвоночника, грудной клетки, конечностей, задержка физического развития. Выявлялись различные соединительнотканные микроаномалии: эпикант, гетерохромия радужной оболочки глаз, гипертелоризм глаз, экзофтальм, энофтальм; мягкие, деформированные ушные раковины, низко расположенные уши, большие торчащие уши, третий тип мочки уха, гипоплазия мочки; низкий рост волос на лбу, затылке; диастема, неправильный рост зубов, дополнительные зубы, неправильный прикус, уздечка верхней губы, короткая уздечка языка; гипертелоризм сосков (у мужского пола); политемия, клинодактилия, синдактилия, олигодактилия, брахидактилия, сандалевидная щель и др. Болезни мочевыводящей системы и почек нередко сочетались с диспластическими пороками развития (удвоение лоханок, дистопия, кистозные образования и др.).

Изменения в иммунограмме присутствовали у 64,2 % детей группы лечения и у 66,1 % пациентов группы клинического сравнения.

Проанализированы 58 клинико-инструментальных признаков/нозологических форм наиболее часто встречающихся при СМД. К ним были отнесены различные аномалии развития сердечно-сосудистой системы (54 %); органов зрения (3 %); ЛОР-органов (4 %); нервной системы (18 %); желудочно-кишечного тракта (42 %); бронхолегочной системы (12 %); мочевыделительной системы (32 %); эндокринной системы (9 %); иммунной системы (6 %); опорно-двигательного аппарата (42 %); репродуктивной системы (7 %). Мультисистемные проявления СМД встречались более чем у 70 % пациентов. Определение степени выраженности синдрома мезенхимальной дисплазии у конкретного пациента проводилось по сумме баллов (критерии P. Beighton [19]). Тяжесть состояния больных СМД определялась четырьмя основными составляющими: степенью выраженности внешних проявлений соединительнотканной дисплазии, характером малых аномалий развития внутренних органов и систем, течением ассоциированной хронической соматической или психоневрологической патологии, метаболическими нарушениями, отражающими состояние обмена соединительной ткани.

Проведенное комплексное клинико-лабораторное обследование пациентов позволило установить характер нарушений в системе гемостаза, на основании которого дети были распределены на ряд нозологических групп. Учитывая то, что ГМД представляет собой уникальную аномалию развития организма человека, которая характеризуется неоднозначной клинической симптоматикой, и как следствие, отсутствием четких диагностических критериев, разделение на группы носило условный характер – по преобладанию более выраженного нарушения в определенном звене свертывания, так как характер патологии гемостаза часто являлся сочетанным. Такой широкий диапазон нарушений свертывания объяснялся сочетанием генетически обусловленных аномалий коллагена с генетически обусловленными нарушениями компонентов системы гемостаза.

У всех больных с проявлениями гематомезенхимальной дисплазии доминировали сочетанные нарушения: у 28,4 % детей группы клинического сравнения и у 24,8 % детей группы лечения. Жалобы, обусловленные патологическими изменениями в системе свертывания у детей с ГМД, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Клинические проявления нарушений свертывания у пациентов с гематомезенхимальной дисплазией

Нарушения системы гемостаза	ГКС (n = 56)		ГЛ (n = 53)	
	абс.	%	абс.	%
Рецидивирующие носовые кровотечения (epistaxis)	35	50,9	27	62,5
Кровотечения со слизистой полости рта, кишечные, из мочевыводящих путей, из пупочной ранки, ЖКТ, меноррагии, внутрисуставные кровотечения	12	7,6	4	21,5
Кровотечения после экстракции и смены зубов	7	7,5	4	12,5
Кровотечения после травматического эпизода, порезов, ранок, мест инъекций	10	24,5	3	16,1
Кровотечения послеоперационные (швы, раны, дренаж, носоглоточные)	40	22,6	2	71,4
Появление гематом и/или экхимозов в послеоперационной области	9	15,1	8	16,1
Кровотечение во время операции	10	9,4	5	17,9
Отсроченные кровотечения	1	7,5	4	1,8
Легкое появление экхимозов, их длительное «цветение»	25	45,3	24	44,6
Появление петехиальной сыпи	7	7,5	4	12,5
Появление гематом	9	11,3	6	16,1
Замедленная регенерация кожи	4	1,9	1	7,1
Снижение уровня тромбоцитов	2	1,9	1	3,6
Кровоизлияния в головной мозг в анамнезе	5	5,7	3	8,9
Тромботический эпизод в анамнезе	2	1,9	1	3,6

Диагностика нарушений в фибринолитическом звене системы гемостаза осуществлялась по разработанному автором диагностическому алгоритму [15]. При снижении уровня фибриногена, удлинении тромбинового времени, смешанном типе кровоточивости, а также наличии тромбогенного риска проводилось определение времени лизиса эуглобулиновых сгустков/XIIa-зависимый фибринолиз; при нормальном уровне фибриногена в плазме определялась активность фактора XII, плазминогена. Тесты второго уровня включали исследование активности XIII фактора, определение ингибитора тканевого активатора фибриногена (PAI 1), α_2-антиплазмина и выполнялись при нормальных показателях скрининговых тестов коагулограммы, но при наличии у больного геморрагического синдрома. С той же диагностической целью проводились тесты с ядовыми гетерогенными коагулазами, как скрининговые (с ядом гюрзы или гадюки Рассела), так и подтверждающие (лебетокс/эхитоксовый тесты).

Диагноз дисфибриногенемии установлен у 9 пациентов (8,3 %). Для более детального анализа состояния конечного этапа гемокоагуляции у этих больных были проведены тесты с ядами щитомордника обыкновенного (анцистродоновый), эфы многочешуйчатой (эхитоксовый) и гюрзы обыкновенной (лебетоксовый). У 6 больных (5,5 %) имелись выраженные нарушения в ядовых тестах (анцистродоновый тест, эхитоксовый тест). Случаи ДФГ с геморрагическим компонентом у большинства больных в течение нескольких лет расценивались врачами как различного рода тромбоцитопатии, в связи, с чем была необходима детальная дифференциальная диагностика данных нарушений гемостаза. Высокая частота дисфибриногенемии у обследованных пациентов может быть связана со значительной распространенностью синдрома ГМД как в российской популяции, так и среди детского населения Западной и Восточной Сибири [12, 16].

Нарушение конечного этапа свертывания, как преимущественное нарушение системы гемостаза, выявлено у 16 детей (14,7 %). У трех детей (2,7 %) с нарушением конечного этапа свертывания имела место фоновая недостаточность активности фактора XIII, что, вероятно, способствовало еще большей дестабилизации процесса фибрино-/фибриногеногенеза и нарушению барьерной функции эндотелия и являлось одной из причин развития геморрагических эквивалентов. На этапе первичной диагностики, то есть при использовании «стандартного» набора коагулологических тестов, подобного рода нарушения зачастую не обнаруживались и не верифицировались.

Вторичные дисфибриногенемии на фоне поражения печени (хронические, в том числе аутоиммунные и лекарственные, гепатиты, циррозы, опухолевый процесс, септическое поражение печени, ДВС-синдром) не рассматривались.

Современная гемостазиология основывается на активном исследовании генетических предикторов развития тромботических осложнений, в том числе у пациентов с СМД. Наследственные генетические полиморфизмы и мутации генов определяют аномальное строение молекул фибриногена, коллагеновых волокон и их клеточных рецепторов [21, 23].

В нашем исследовании впервые проведен комплексный анализ патологических сдвигов в системе гемостаза, выявленных у данного контингента больных с тромбогенными аллельными ДНК-полиморфизмами, позволившими уточнить и верифицировать структуру тромбофилических сдвигов у пациентов с СМД и нарушениями конечного этапа процесса гемокоагуляции. Результаты генетического скрининга представлены в табл. 2.

Таблица 2

Структура и частота тромбогенных мутаций/полиморфизмов у пациентов с дисфибриногенемиями и нарушениями конечного этапа свертывания

Показатель	Пациенты		
	ДФГ	Нарушения конечного этапа свертывания	Дефицит активности F XIII
Всего пациентов	9	16	3
Гомозиготные мутации PTG (F2 – полиморфизм c.97G>A)	0	0	0
Гетерозиготные мутации PTG (F2 – полиморфизм c.97G>A)	2 (22,2 %)	1 (6,25 %)	0
F5 – полиморфизм c.1601G>A, «мутация Лейдена», гетерозиготный	1 (11,1 %)	2 (12,5 %)	0
Гомозиготные мутации ингибитора активатора плазминогена PAI-I	3 (33,3 %)	5 (33,3 %)	2 (66,6 %)
Гетерозиготные мутации ингибитора активатора плазминогена PAI-I	3 (33,3 %)	4 (25 %)	1 (33,3 %)
Гомозиготные мутации генов фолатного цикла (MTHFR – полиморфизм c.665 C>T, MTHFR – полиморфизм c.1286A>C, MTR – полиморфизм c.2756A>G, MTRR – полиморфизм c.66A>G) с нормальным уровнем гомоцистеина	9 (100 %)	14 (87,5 %)	3 (100 %)
Гомозиготные мутации генов фолатного цикла с гипергомоцистеинемией	3 (33,3 %)	9 (56,2 %)	0
Гетерозиготные мутации генов фолатного цикла (MTHFR – полиморфизм c.665 C>T, MTHFR – полиморфизм c.1286A>C, MTR – полиморфизм c.2756A>G, MTRR – полиморфизм c.66A>G)	9 (100 %)	16 (100 %)	3 (100 %)
Гомозиготные мутации в генах тромбоцитарного гликопротеина 1b (GP1BA – полиморфизм VNTR c.1234_1272del39/ins39)	2 (22,2 %)	4 (25 %)	1 (33,3 %)
Гетерозиготные мутации гена тромбоцитарного гликопротеина 1b (GP1BA – полиморфизм c.482C>T)	3 (33,3 %)	3 (18,7 %)	2 (66,6 %)
Гомозиготные мутации гена тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3 – полиморфизм c.176T>C)	3 (33,3 %)	4 (25 %)	1 (33,3 %)
Гетерозиготные мутации гена тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3 – полиморфизм c.176T>C)	5 (55,5 %)	10 (62,5 %)	1 (33,3 %)
Гомозиготные мутации гена интегрина альфа-2 (ITGA2 – полиморфизм c.759C>T)	2 (22,2 %)	4 (25 %)	1 (33,3 %)
Гетерозиготные мутации гена интегрина альфа-2 (ITGA2 – полиморфизм c.759C>T)	2 (22,2 %)	5 (33,3 %)	1 (33,3 %)
Гомозиготные мутации гена β-цепи FGB (полиморфизм c.-156 G>T)	2 (22,2 %)	5 (33,3 %)	0
Гетерозиготные мутации гена β-цепи FGB (полиморфизм c.-156 G>T)	1 (11,1 %)	3 (18,7 %)	1 (33,3 %)
Гомозиготные мутации гена β-цепи FGB (полиморфизм c.-467G>A)	1 (11,1 %)	2 (12,5 %)	1 (33,3 %)
Гетерозиготные мутации гена β-цепи FGB (полиморфизм c.-467G>A)	1 (11,1 %)	1 (6,25 %)	1 (33,3 %)

Выявленные генетические предикторы развития тромботических состояний указывают на высокую частоту (87,5-100 % случаев) обнаружения комбинированных тромбогенных полиморфизмов у пациентов с СМД (полиморфизмы в генах фолатного цикла, тромбоцитарных GP, определяющие связь тромбоцитов с функциональными центрами молекулы фибриногена). Реже (в 33,3 % случаев) обнаруживались маркеры аномалии фибринолиза – полимофизмы в гене PAI-1 (особенно гомозиготные варианты), свидетельствующие о нарушении чувствительности аномального фибриногена к плазмину. Лишь у трети пациентов с подтвержденными ДФГ (в объеме выполненных тестов) установлено гомозиготное носительство полиморфизмов в β-цепи FGB (156 G>T). Данное обстоятельство подтверждает, что у пациентов с СМД чаще выявляются структурно-функциональные аномалии фибриногена и комбинированные тромбогенные полиморфизмы, усугубляющие тромбогенный сценарий развития фоновой патологии, что, несомненно, должно учитываться при подготовке пациентов к хирургическому вмешательству.

Заключение. Дети с мезенхимальной дисплазией на фоне хирургической патологии составляют группу риска по развитию геморрагических и тромботических осложнений, в том числе обусловленных нарушениями гемостаза в конечном звене свертывания. При использовании специальных методов исследования нарушения в системе гемостаза обнаруживаются в следующем соотношении: превалирующие изменения коагуляционного гемостаза у 53,2 % детей, патологические сдвиги тромбоцитарного гемостаза у 19,3 % больных, тромбогенные нарушения и патология конечного этапа свертывания в 27,5 % случаев. Стандартная гемостазиограмма не позволяет выявить аномальные состояния в виде дисфункции тромбоцитов, умеренного снижения активности факторов свертывания, тромбофилических нарушений и изменений в конечном звене свертывания. Усовершенствованный нами диагностический алгоритм у детей с гематомезенхимальной дисплазией на фоне хирургической патологии обеспечивает качественную оценку гемостатических нарушений в 100 % случаев и позволяет профилактировать осложнения в периоперационных периодах, уменьшить сроки послеоперационной госпитализации и существенно улучшить послеоперационнную реабилитацию данной категории пациентов.

Литература

1. Баркаган, З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган . М., 2002. – 240 с.
2. Баркаган, З. С. От больного к открытию: традиционный путь распознавания ранее неизвестных болезней и компонентов биологических систем / З. С. Баркаган // Тер. архив. – 2004. – Т. 76, № 7. – С. 92-96.
3. Зубаиров, Д. М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования / Д. М. Зубаиров. Казань, 2000. – 364 с.
4. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани: рук. для врачей / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова . СПб, 2009. – 704 с.
5. Котов, И. И. Лечение паховой грыжи ассоциированной с дисплазией соединительной ткани / И. И. Котов, Е. Г. Ершов // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2007. – Т. 17, № 1. – С. 546-547.
6. Кулешова, О. Н. Роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани в развитии патологии позвоночника, сочетающейся с ювенильной глаукомой и миопией / О. Н. Кулешова, А. М. Зайдман, Т. Н. Садовая, Е. Б. Лукша // Хирургия позвоночника. – 2008. – № 1. – С. 27-31.
7. Момот, А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики / А. П. Момот. – СПб, 2009. – 208 с.
8. Неймарк, М. И., Момот А. П., Зиновьева И. Е. Профилактика венозного тромбоэмболизма фраксипарином у больных, перенесших большие ортопедические операции на нижних конечностях / М. И. Неймарк, А. П. Момот, И. Е. Зиновьева // Гематол. трансфузиол. – 2007. – Т. 52, № 3. – С. 9-13.
9. Рекомендации ВНОК по лечению наследственных нарушений (дисплазии) струтуры и функции соединительной ткани, Москва, 2008.
10. Стуров, В. Г. Наследственные дисфибриногенемии: современное состояние проблемы клинико-лабораторной диагностики и направленной терапии / В. Г. Стуров, А. В. Чупрова, А. Р. Антонов, С. Я. Анмут // Гематол. трансфузиол. – 2005. – Т. 50, № 5. – С. 35-40.
11. Стуров, В. Г. Конечный этап свертывания крови в норме и при патологии / В. Г. Стуров, А. В. Чупрова, А. Р. Антонов // Патологическая физиол. эксперимент. тер. – 2007. – № 2. – С. 26-29.
12. Стуров, В. Г. Нарушения конечного этапа свертывания крови при синдроме мезенхимальной дисплазии клинико-лабораторные и структурно-функциональные аспекты: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. Г. Стуров. Новосибирск, 2008.
13. Суханова, Г. А. Клиника, диагностика и коррекция геморрагических и тромботических синдромов при мезенхимальных дисплазиях: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Г. А. Суханова. Барнаул, 2004.
14. Суханова, Г. А. Мезенхимальные дисплазии: новые сочетания нарушений гемостаза. В кн.: Проблемы патологии системы гемостаза / Г. А. Суханова, Е. Ф. Котовщикова, Е. И. Буевич, А. П. Момот [и др.] // Бийск, 2007. – С. 225-228.
15. Фирсова, Л. В. Нарушения гемостаза у детей с хирургической патологией на фоне мезенхимальной дисплазии / Л. В. Фирсова, С. Ю. Умнова, О. П. Толмачева, С. В. Ованесян [и др.] // Бюлл. Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2008. – Т. 61, № 3. – С. 171-173.
16. Фирсова, Л. В. Проявления гематомезенхимальной дисплазии у детей с хирургической патологией / Л. В. Фирсова // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – Т. 85, № 2. – С. 88-92.
17. Фирсова, Л. В. Сравнительный анализ течения интра– и послеоперационных периодов у детей с гематомезенхимальной дисплазией и хирургической патологией / Л. В. Фирсова, В. Н. Стальмахович // Бюлл. Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – Ч. 1. – № 1. – С. 163-167.
18. Фирсова, Л. В. Диагностика тромбофилических нарушений у детей с хирургической патологией и гематомезенхимальной дисплазией / Л. В. Фирсова, В. Н. Стальмахович // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 109, № 2. – С. 123-125.
19. Beighton, R. Inherited disorders of sceleton, Churchill livigstone / R. Beighton. Edinburg, 1988. – P. 403-433.
20. Blomback, B. Fibrinogen and fibrin – proteins with complex roles in hemostasis and thrombosis / B. Blomback // Thromb. Res. – 1996. – Vol. 83 (1). – P. 1-75.
21. DeLoughery, T. G. Coagulation abnormalities and cardiovascular disease / T. G. DeLoughery // Curr. Opin. Lipidol. – 1999. – Vol. 10 (5). – P. 443-448.
22. Doolittle, R. Fibrinogen and fibrin / R. Doolittle // Ann. Rev. Bioch. – 1984. – Vol. 53. – P. 195-229.
23. Lane, D. A. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease / D. A. Lane, P. J. Grant // Blood. – 2000. – Vol. 95 (5). – P. 1517-1532.
24. Liao, Z. Pathogenesis study of inherited dysfibrinogenemia / Z. Liao, S. Xu, H. Tang [et al.] // Zhonghua. Yi. Xue. Za. Zhi. – 2014. – Vol. 94 (10). – P 742-746.
25. Linsley, C. The effect of fibrinogen, collagen type I, and fibronectin on mesenchymal stem cell growth and differentiation into osteoblasts / C. Linsley, B. Wu, B. Tawil // Tissue Eng. Part A. – 2013. – Vol. 19 (11-12). – P. 1416-1423.
26. Reyhani, V. Fibrin binds to collagen and provides a bridge for αVβ3 integrin-dependent contraction of collagen gels / V. Reyhani, P. Seddigh, B. Guss, R. Gustafsson [et al.] // Biochem. J. – 2014. – Vol. 460. – P. 46-48.

НАРУШЕНИЯ КОНЕЧНОГО ЭТАПА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ГЕМАТОМЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИИ И ПАТОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА У ХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Л. В. ФИРСОВА, В. Г. СТУРОВ, И. Б. КОВЫНЕВ
Иркутская государственная областная детская клиническая больница, Иркутск
Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

Представлены результаты исследования конечного этапа свертывания крови у детей с синдромом системной мезенхимальной дисплазии на фоне хирургической патологии. Большинство изменений связаны с наличием в кровотоке аномальных фибриногенов (дисфибриногенемиями). Установлено, что геморрагические и тромботические проявления синдрома системной мезенхимальной дисплазии служат высоким риском развития интра- и постоперационных осложнений и требуют адекватной предоперационной верификации и патогенетической коррекции. Исследована частота носительства тромбофилических ДНК-полиморфизмов у пациентов с диспластическими синдромами.

Ключевые слова: мезенхимальная дисплазия, дисфибриногенемия, хирургические осложнения

VIOLATIONS OF THE FINAL STAGE OF BLOOD COAGULATION IN CHILDREN WITH THE GEMATOMESENCHIMAL DYSPLASIA SYNDROME AND HEMOSTASIS PATHOLOGY IN SURGICAL PATIENTS

L. V. FIRSOVA, V. G. STUROV, I. B. KOVYNEV
Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk
Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

The results of investigation of the final stage of blood coagulation in children with systemic mesenchymal dysplasia syndrome on the background of surgical pathology are presented. The most of the changes are associated with the presence of abnormal fibrinogens in blood flow (dysfibrinogenemia). It was found that the hemorrhagic and thrombotic manifestations of systemic mesenchymal dysplasia syndrome serve as high risk factors of intra- and postoperative complications and require adequate preoperative verification and pathogenetic correction. The carriage frequency of thrombophilic DNA polymorphisms in patients with dysplastic syndromes is studied.

Key words: mesenchymal dysplasia, dysfibrinogenemia, surgical complications

УДК 616.331-002:546.17

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОНООКСИД АЗОТА-СОДЕРЖАЩИХ ГАЗОВЫХ ПОТОКОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРИТОНИТА

С. А. Пустий, С. А. Погосян, А. В. Мусаелян, К. А. Кильдишев, И. Азоидис, Ж. А. Эль Мустафа, М. А. Коготыжева, В. Н. Демьянова, П. Н. Мойсев

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

Пустий Сергей Андреевич, аспирант кафедры факультетской хирургии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;тел.: 89614982969

Погосян Сирануш Арменаковна, студентка педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89283215620; e-mail: siranush2211@mail.ru

Мусаелян Ашот Владиславович, студент лечебного факультета ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89624434544; e-mail: musaelyan-vladis@bk.ru

Кильдишев Константин Андреевич, студент педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89624414834

Азоидис Иоаннис, студент лечебного факультета ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89283777467

Эль-Мустафа Жемила Абдаллахи, студентка педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Коготыжева Мадина Аслановна, студентка педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89283152303

Демьянова Валерия Николаевна, аспирант кафедры факультетской хирургии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;

тел.: 89187571738; e-mail: demyanova80@rambler.ru

Мойсев Павел Нукзарович, аспирант кафедры факультетской хирургии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89620019664

Несмотря на прогресс и успехи современной хирургии, перитонит продолжает оставаться самым частым и опасным осложнением острых хирургических заболеваний органов брюшной полости. По данным ведущих отечественных и зарубежных клиник, летальность при данной патологии за последние десятилетия не имеет тенденции к снижению и колеблется от 20-30 % до 50-70 % [1, 2, 6].

В последние годы большой прогресс в лечении различных форм хирургической инфекции был достигнут в связи с внедрением нового направления – терапии экзогенным монооксидом азота (NO-терапии) [2-6]. Открытие во второй половине XX века газообразного монооксида азота (NO) явилось крупнейшим событием в биологии и медицине из-за его свойств. Монооксид азота оказывает антибактериальное действие, стимулирует фагоцитарную активность, улучшает регенерацию, местный иммунитет, повышает чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам [2, 4].

Использование экзогенного монооксида азота в комплексном лечении перитонита может стать одним из перспективных направлений в клинической практике.

Целью исследования явилось получение экспериментального подтверждения эффективности и обоснование оптимальных режимов применения экзогенного монооксида азота в санации брюшной полости при перитоните.

Материалы и методы. В работе были использованы следующие методы:

1. Экспериментальный – моделирование перитонита у крыс-самцов линии Wistar по методу Блинкова Ю.Ю. с соавторами, 2007 г.

2. Морфологический – исследование гистопрепаратов: печень, селезенка, стенка тонкой и толстой кишки, большой сальник.

3. Бактериологический: изучение динамики качественного состава выпота брюшной полости в условиях эксперимента.

Экспериментальный перитонит воспроизводился на крысах, затем формировалась закрытая лапаростома с санациями брюшной полости монооксид азота-содержащим газовым потоком (NO-СГП) на 1, 3, 5 сутки. NO-СГП генерировался аппаратом «Плазон», разработанным в НИИ ЭМ МГТУ им. Н.Э. Баумана в сотрудничестве с НИЦ ММА им. И. М. Сеченова.

Осуществлялась оценка макроскопических изменений брюшной полости и бактериологический контроль.

Животные были разделены на группы:

1 группа – обработка брюшной полости NO-СГП в течение 6 секунд на 1 см^2 (10 животных);

2 группа – обработка брюшной полости NO-СГП в течение 18 секунд на 1 см^2 (10 животных);

3 группа – обработка брюшной полости NO-СГП в течение 30 секунд на 1 см^2 (10 животных);

4 группа – санация брюшной полости 0,05 % водным раствором хлоргексидина (10 животных);

5 группа – обработка интактной брюшной полости NO-СГП в течение 18 секунд на 1 см^2 (10 животных).

Результаты и обсуждение. В первой группе наблюдался менее выраженный спаечный процесс по сравнению с другими группами, у 70 % животных регресс воспалительных изменений наступал к 4 суткам. У 90 % животных стерильность отделяемого из брюшной полости достигалась к 6 суткам, одно животное погибло от продолжающегося перитонита.

Во второй и третьей группах отмечались выраженный спаечный процесс и тенденция к формированию межпетлевых абсцессов. Наблюдалась прямая зависимость степени спайкообразования от продолжительности воздействия NO-СГП. В этих группах погибли 100 % крыс, в среднем, на 4-6 сутки с сохраняющимися макроскопическими признаками перитонита и положительными результатами бактериальных посевов отделяемого из брюшной полости.

В четвертой группе регистрировалась наименее выраженная склонность к спайкообразованию, но воспалительные изменения, гнойный выпот и положительные результаты бактериологического исследования отделяемого из брюшной полости сохранялись до 8 суток. Крысы погибали от перитонита на 6-8 сутки. Погибло 100 % животных.

В пятой группе выявлено выраженное спайкообразование, парез кишечника; на третьи сутки у 80 % животных развивался асептический серозный перитонит. Гибели животных в данной группе не зарегистрировано.

Заключение. Проведенное исследование подтверждает эффективность применения монооксид азота-содержащего газового потока в санации брюшной полости при экспериментальном перитоните. Наиболее эффективный режим воздействия – обработка брюшной полости NO-СГП в течение 6 секунд на 1 см^2. Обработка брюшной полости монооксид азота-содержащим газовым потоком обладает более выраженным антибактериальным эффектом по сравнению с химическими агентами (0,05 % водный раствор хлоргексидина).

Литература

1. Ерюхин, И. А. Хирургические инфекции / И. А. Ерюхин, Б. Р. Гельфанд, С. А. Шляпников. – Руководство. С-Пб.: Питер, 2003. – 864 с.

2. Марахонич, Л. А. Использование воздушно-плазменных и NO-содержаших газовых потоков в военно-полевой хирургии / Л. А. Марахонич, В. И. Москаленко, А. В. Пекшев. – В кн: «Инфекция в хирургии – проблема современной медицины». Сборник тезисов 3-й Всеармейской конференции с международным участием. М., 2002, 30 окт.-1 ноября, 2002. – С. 20-21.
3. Суздальцев, И. В. Экспериментальное обоснование применения экзогенного монооксида азота в хирургическом лечении острого холецистита / И. В. Суздальцев, В. С. Боташева, П. Н. Мойсев, В. Н. Демьянова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3. – С.372-376.
4. Шулутко, А. М. Изучение влияния экзогенного оксида азота, генерируемого аппаратом «Плазон» на рост микроорганизмов in vitro / А. М. Шулутко, И. В. Ряпис, Ю. А. Крюгер, А. Н. Кузнецов // В кн: «NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине». Москва, 2001. – С.43-45.
5. Суздальцев, И. В. Применение воздушно-плазменного потока монооксида азота в санации желчного пузыря при двухэтапном лечении острого холецистита у герон-тологических больных / И. В. Суздальцев, П. Н. Мойсев, В. Н. Демьянова, С. А. Пустий, Л. В. Лукинова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9. – С. 744-746.
6. Суздальцев, И. В. Применение монооксида азота-содержащего газового потока в санации интраабдоминальных абсцессов при их чрезкожном дренировании под ультразвуковым наведением / И. В. Суздальцев, А. Г. Бондаренко, В. Н. Демьянова, П. Н Мойсеев [и др.] // Мед. вестник Северного Кавказа. – 2013. – № 2. – С. 82-84.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОНООКСИД АЗОТА-СОДЕРЖАЩИХ ГАЗОВЫХ ПОТОКОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРИТОНИТА

С. А. ПУСТИЙ, С. А. ПОГОСЯН,
А. В. МУСАЕЛЯН, К. А. КИЛЬДИШЕВ, И. АЗОИДИС,
Ж. А. ЭЛЬ МУСТАФА, М. А. КОГОТЫЖЕВА,
В. Н. ДЕМЬЯНОВА, П. Н. МОЙСЕВ
Ставропольский государственный
медицинский университет, Ставрополь

Целью исследования явилось получение экспериментального подтверждения эффективности и обоснование оптимальных режимов применения NO-содержащих газовых потоков в санации брюшной полости при перитоните. Экспериментальный перитонит воспроизводился на 50 крысах, затем формировалась закрытая лапаростома с санациями брюшной полости NO-содержащими газовыми потоками на 1, 3, 5 сутки. Подтверждена большая эффективность применения NO-содержащих газовых потоков в санации брюшной полости при экспериментальном перитоните с экспозицией 6 секунд/см^2 брюшины по сравнению с химическими агентами.

Ключевые слова: перитонит, экзогенный монооксид азота, санация брюшной полости, аппарат «Плазон», NO-содержащий газовый поток

EXPERIMENTAL STUDY OF THE USE OF NITROGEN MONOXIDE-CONTAINING GAS FLOWS IN COMPLEX TREATMENT OF PERITONITIS

S. A. PUSTYI, S. A. POGOSYAN,
A. V. MUSAELYAN, K. A. KILDISHEV, I. AZOIDIS,
J. A. EL MUSTAFA, M. A. KOGOTYZHEVA,
V. N. DEMYANOVA, P. N. MOYSEV
Stavropol State Medical University,
Stavropol

The aim of the study was to obtain experimental confirmation of the effectiveness and justification of optimal modes of application NO-containing gas flow in the abdominal cavity sanation with peritonitis. Experimental peritonitis was reproduced on 50 rats, and then a closed laparostomy with abdominal cavity sanation by NO-containing gas flow on 1, 3, 5 day. Great efficacy of NO-containing gas flows in the abdominal cavity sanation during experimental peritonitis with 6 seconds exposure/cm^2 of peritoneum compared with chemical agents is confirmed.

Key words: peritonitis, exogenous nitric oxide, abdominal cavity sanation, device “Plason», NO-containing gas flow

УДК 618.344-036:616.13-002:618.39-021.3

МАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ (ТРОМБОМОДУЛИН И ФАКТОР ВИЛЛЕБРАНДА) И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ САМОПРОИЗВОЛЬНОГО ВЫКИДЫША

И. А. Невзорова [1], А. И. Пашов [1], В. Г. Стуров [2]

[1] ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ, Красноярск
[2] ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск

Самопроизвольным абортом заканчивается до 15 % подтвержденных беременностей, что приводит не только к медицинским, но и к демографическим потерям – в РФ не рождается более 200 000 желанных детей. В этой ситуации, как правило, развивается системная эндотелиальная дисфункция, активируется провоспалительный ответ и индуцируется протромбогенный потенциал крови, что служит причиной нарушения процессов имплантации, плацентации, созревания плода и плаценты [1].

По мнению проф. В.Е. Радзинского [2], «невынашивание беременности и другие репродуктивные потери в современном акушерстве следует рассматривать как универсальный, интегрированный ответ женского организма на любое неблагополучие в состоянии здоровья беременной, плода, окружающей среды и многих других факторов». Согласно общепринятому определению, при наличии двух и более выкидышей подряд речь идет о привычном невынашивании беременности (ПНБ). В современном акушерстве одной из важнейших проблем до сих пор остается самопроизвольное прерывание беременности, особенно на ранних сроках. В нашей стране принято различать ранние (от момента зачатия до 12 недель) и поздние потери беременности (от 13 до 21 недель беременности). Ранние потери беременности составляют практически 85 % всех потерь. В первом триместре беременности огромное значение отводится адекватному развитию и дифференцировке трофобласта, а также воздействию гуморальных факторов материнской системы, в том числе коагуляционных, и функции самого трофобласта, обладающего потенциалом регулировать свертывающую систему [3-5, 7, 8, 15, 16, 18, 19].

Угрожающий аборт – одно из наиболее частых осложнений беременности. Кровянистые выделения в первом и втором триместрах являются отражением проблем в процессах имплантации и плацентации. Угрожающий аборт проявляется тянущими болями внизу живота и в пояснице, скудными кровянистыми выделениями из половых путей. Тонус матки повышен, шейка матки не укорочена, внутренний зев закрыт, тело матки соответствует сроку беременности. При ультразвуковом исследовании регистрируется сердцебиение плода.

Высокая частота акушерских и перинатальных осложнений в первом триместре беременности при угрожающем самопроизвольном выкидыше диктует необходимость более глубокого изучения данной проблемы [1, 3, 15].

Важнейшими факторами, провоцирующими и запускающими процесс самопроизвольного прерывания беременности, являются те или иные нарушения в системе гемостаза, в частности наличие тромбофилии. Концепция о роли тромбофилических состояний в патогенезе осложнений беременности, таких как синдром потери плода, гестозы, преждевременная отслойка плаценты, повторные тромбозы, позволила обосновать новые подходы к эффективной профилактике хорошо известных гравидарных осложнений. Существенной особенностью данных превентивных мероприятий является необходимость их осуществления, начиная с предгравидарного этапа и ранних сроков беременности. Это связано с тем обстоятельством, что патогенетические эффекты генетической тромбофилии и/или антифосфолипидных антител, гипергомоцистеинемии начинают осуществляться непосредственно с периода гестации: момента имплантации, инвазии трофобласта и, в дальнейшем, плацентации [9, 11].

Одним из важных механизмов в процессе развития тромбофилии, провоцирующей репродук-

Невзорова Ирина Анатольевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ; тел.: 89048918888; e-mail: Iren2208.85@list.ru

Пашов Александр Иванович, д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ; тел.: 89135339669; e-mail: pachov@mail.ru

Стуров Виктор Геннадьевич, д. м. н., профессор РАЕ, врач-гематолог, гемостазиолог Медицинского консультативного центра ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; тел.: 89139492285; e-mail: sturov@mail.ru

тивные потери, является нарушение в системе протеина С (РС). РС является проферментом, который активируется тромбином и фактором Ха в комплексе с фосфолипидами и ионами Ca^{2+}. Данный процесс усиливается под влиянием протеина S и специфического белка – тромбомодулина, который способен ослаблять прокоагулянтный эффект тромбина в отношении факторов свертывания VIII и V. Тромбомодулин (ТМ) экспрессируется в основном на поверхности эндотелиальных клеток, а также нейтрофилов, моноцитов и, частично, макрофагов. Также он частично синтезируется мегакариоцитами, благодаря чему содержится в тромбоцитах [13]. Совместно с тромбином он активирует РС. Одним из его свойств является также способность ингибировать апоптоз. Под воздействием ТМ и связанного с ним тромбина РС переходит в активное состояние (АРС), чему способствует кофактор – протеин S [6, 14].

Попытки обнаружить высокоспецифичные маркеры при угрозе аборта предпринимались неоднократно, однако частота угрозы аборта не имеет тенденцию к снижению и остается на достаточно высоком уровне. Тем не менее, поиск специфических маркеров угрозы аборта продолжается, что связано с попыткой найти показатели, обладающие высокой прогностической ценностью. В литературе остаются отрывочными и зачастую противоречивыми данные о значимости динамического уровня тромбомодулина как маркера эндотелиальной дисфункции у беременных пациенток I и II триместра с угрозой самопроизвольного выкидыша, что и определило цель исследования.

Материалы и методы. Работа выполнена на базе отделения патологии беременности ранних сроков № 3 МБУЗ ГКБ № 4 г. Красноярска (главный врач А. П. Фокина). Выполнение исследования проводилось на основании положительного решения госпитального этического комитета и после получения письменного информированного согласия обследуемых пациентов.

Для выполнения поставленной цели проводилось исследование концентрации тромбомодулина и vWF в крови у 60 пациенток I и II триместров беременности (средний возраст 26,5±0,86 лет). Группу контроля составили 30 женщин аналогичных сроков гестации с физиологически протекающей беременностью. В анамнезе у пациенток основной группы имелось от 2 до 5 эпизодов потерь беременности в I и II триместрах беременности. Из исследования были исключены женщины, имеющие тяжелую соматическую патологию и хронические заболевания в стадии декомпенсации (в том числе болезни печени, легких, почек и сердечно-сосудистой системы), сахарный диабет, тяжелые формы гипотиреоза. В комплекс обязательного обследования больных, наряду с клиническими и коагулологическими исследованиями, входило выявление содержания тромбомодулина и vWF в плазме крови.

Кровь для исследования забирали из локтевой вены в пластиковую пробирку, содержащую 3,8 % раствор цитрата натрия, соотношение объемов крови и цитрата натрия 9:1. Кровь центрифугировали при 3000-4000 об./мин в течение 15 минут. В результате получали бедную тромбоцитами плазму, которую переносили в другую пробирку, где хранили до проведения исследования. Не допускался анализ плазмы, имеющей сгустки, гемолиз, избыток цитрата натрия и полученной более двух часов назад. Замороженные образцы плазмы хранились при температуре от -16 до -20 ^{o}C не более 1 месяца.

Определение содержания тромбомодулина в крови выполнялось на спектрофотометре Stat Fax 3000 AWARNESS (США) методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием реактива «Human sCD141 ELISA CD141 ELISA KIT» производства Diaclon (Франция). vWF оценивался с помощью агрегометра «ChronoLog» (США) с использованием набора фирмы Dade Behring (Германия). Полученные значения тромбомодулина укладывались в референтный диагностический предел для данного диагностического набора в диапазоне от 0.62 до 20 нг/мл. Активность vWF выражалась в % (диапазон нормальных вариаций 85-135 %).

Статистическая обработка данных выполнена на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Statsoft) for Windows. При математической обработке цифровых данных оценивались следующие показатели: нормальное распределение, в зависимости от показателей которого применялись параметрические (t-критерий Стьюдента, дисперсионный анализ) или непараметрические критерии (критерий Пирсона – χ^2, U-критерий Манна-Уитни, метод углового преобразования Фишера – φ, критерий Краскела-Уоллиса, критерий ранговых значений Вилкоксона). Статистически достоверными считали различия, уровень значимости которых был $p<0,05$. При статистической оценке различий связанных выборок использовался парный t-критерий Стьюдента и его непараметрический аналог – критерий МакНемара (χ^2). Рассчитывались показатели непараметрической статистики, осуществлялось сравнение полученных данных по методу Колмогорова-Смирнова, проводились дисперсионный и корреляционный анализы.

Результаты и обсуждение. Одним из важнейших методов диагностики дисфункции эндотелия является оценка содержания в крови различных веществ, образующихся в эндотелиальном матриксе сосудов. Однако далеко не все показатели имеют одинаковую диагностическую ценность, поскольку значительная часть маркеров функционального состояния эндотелия, кроме эндотелиоцитов, образуется также и в других клетках. К высокоспецифичным маркерам дисфункции эндотелия относится тромбомодулин. Он является гликопротеином в составе мембраны эндотелия и клеточным рецептором для тромбина. Превращая протеин С в активную форму,

он выполняет антикоагулянтную функцию [3, 4, 7, 8, 12, 15-17, 19].

В таблице 1 представлены показатели концентрации тромбомодулина у обследованных женщин с угрозой самопроизвольного выкидыша (СПВ).

Таблица 1

Концентрация молекул адгезии и адгезии тромбоцитов у женщин с угрозой СПВ и здоровых беременных (средние значения переменных ± ДИ95%)

Показатели	Основная группа с угрозой СПВ		Контрольная группа (здоровые беременные)	
	I триместр (n=26)	II триместр (n=4)	I триместр (n=16)	II триместр (n=13)
Срок гестации на момент исследования (недели)	6,7±0,6 [4; 10]	14 [14]	9,8±1,08 [6; 12]	17,4±2,04 [13; 25]
Тромбомодулин (нг/мл)	4,6±1,3 ** [0; 11,1]	6,6±4,7 * [3,4; 10,6]	7,8±2,2 [0,1; 13,6]	7,2± 2,7 [0,8; 13,5]
Фактор Виллебранда (%)	112,8±5,9 * [103; 132]	124,2±13,7 [95; 147]	74,6 ±21,1 [26; 109]	116,5±12,6 [96; 154]
Адгезия тромбоцитов к коллагену (%)	24,5±6,1 ** [12; 36]	29,8±3,6 [18; 24]	18,3± 4,7 [7; 26]	26,5±2,8 [17; 25]

Примечание: в квадратных скобках указаны минимальные и максимальные значения показателя в подгруппе; * – p<0,05 – различия достоверны в сравнении с группой контроля; ** – p<0,001 – различия достоверны в сравнении с группой контроля.

Как следует из данных таблицы, содержание тромбомодулина в крови имело тенденцию к повышению лишь с ростом гестации. Отмечается увеличение концентрации тромбомодулина в основной группе (СПВ) во II триместре беременности по отношению к I триместру. В контрольной группе уровни тромбомодулина оставались постоянными и практически не коррелировали с гестационным сроком. Показатели активности адгезивного протеина (vWF) у беременных с угрозой СПВ в I триместре были достоверно выше по сравнению с группой контроля в I триместре. Согласно данным многочисленных исследований, концентрация vWF прогредиентно повышается, начиная с 10-12 недели беременности, то есть с периода плацентации [11, 16].

Исходя из данных, представленных на рис. 1, можно заключить, что содержание тромбомодулина коррелирует со сроком гестации лишь на ранних сроках беременности и только у пациенток основной группы. У больных контрольной группы уровни ТМ в крови оставались практически постоянными на протяжении всего срока беременности, лишь незначительно повышаясь на сроке 22-26 недель. Показатели фактора Виллебранда существенно повышались у женщин основной группы с риском развития СПВ, а в группе контроля, сохраняясь в пределах гравидарных референтных показателей (85-200 %), прогрессивно повышались, начиная со II триместра. Это свидетельствует о наращивании адгезивного потенциала эндотелия с нарастанием гестационного срока.

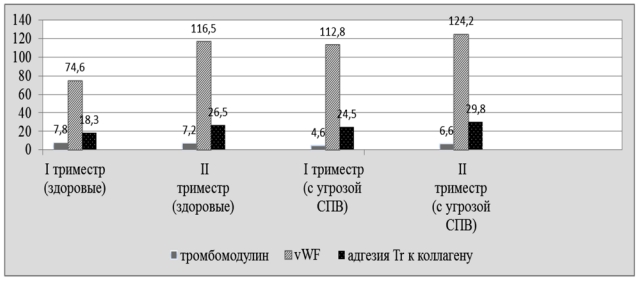

Рис. 1. Динамика концентрации тромбомодулина, фактора Виллебранда и степень адгезивности тромбоцитов при угрозе СПВ в зависимости от гестационного срока.

Данный факт свидетельствует о повышении адгезивных свойств тромбоцитов и эндотелия при угрозе отслойки плодного яйца, что было подтверждено оценкой степени адгезии тромбоцитов к коллагену (как матриксу эндотелиальной интимы). Проведенные исследования демонстрируют положительную корреляцию степени клеточно-эндотелиальной адгезии с активностью vWF в плазме у беременных с риском СПВ. Из этого следует, что vWF имеет тенденцию к прогредиентному повышению параллельно увеличению гестационного срока и ассоциируется с повышенной угрозой аборта, возникающей во втором триместре беременности. Несомненно, что усиление адгезивного потенциала трофобласта и эмбриона в ранние сроки гестации и плаценты в поздние гравидарные сроки создает неблагоприятный фон для тромбообразования сосудах эндометрия и потенцирует риск репродуктивных потерь.

Таким образом, повышение уровня тромбомодулина и активности vWF свидетельствует об усилении тромбогенности эндотелия матки, снижении антитромботического потенциала трофобласта и развивающегося эмбриона (за счет нарушения тромбин-индуцированной активации протеина С) и является прогностически неблагоприятным для риска преэмбрионических и поздних репродуктивных потерь у беременных высокой группы риска. Несвоевременная диагностика тромбофилии и коррекция нарушений гемостаза являются причиной развития эндотелиоза и осложнений беременности. Патогенетически обоснованным является своевременное применение дезагрегантов (в том числе гепариноидов – как блокаторов тромбоцитарной адгезии), низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и ангиопротекторов в комплексной профилактике синдрома потери плода.

На рис. 2 представлена схема воздействия

НМГ на процессы имплантации и инвазии трофобласта. Показано, что антикоагулянтные и негемостазиологические эффекты гепарина определяют его важную роль в инициальных гравидарных периодах, в частности, позволяют обеспечить эффективное течение преэмбрионической стадии, что способствует пролонгированию и вынашиванию беременности, особенно у пациенток, страдающих тромбофилиями [20, 22].

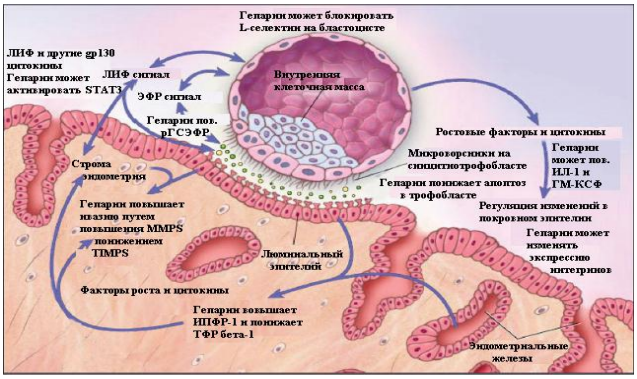

Рис. 2. Роль низкомолекулярных гепаринов в процессах имплантации бластоцисты [20].

Одним из перспективных направлений антикоагулянтной терапии репродуктивных потерь может быть применение НМГ группы эноксапарина натрия [21]. Препарат Гемапаксан (компании Италфармако, Италия) является чистым эноксапарином натрия и по клиническому эффекту полностью сопоставим с широко используемым в клинике Клексаном (компания Sanofi Aventis, Франция) и его европейским аналогом Lovenox (фирма Novartis, Дания). В отличие от них он имеет более низкую стоимость, что отчасти характеризует его фармако-экономические преимущества. Препарат Гемапаксан представляет собой гепарин с низкой молекулярной массой с высокой анти-Ха активностью (100 МЕ/мг) и низкой анти-IIа активностью (28 МЕ/мг). Эноксапарин натрия не увеличивает время кровотечения, а в профилактических дозах он не вызывает заметного изменения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Препарат не влияет ни на агрегацию тромбоцитов, ни на связывание фибриногена с тромбоцитами, тем самым, не вызывая реактивную гиперагрегацию тромбоцитов в ответ на применение НМГ в терапевтических дозах [22, 23].

Весьма рациональным сочетанием признана комбинация Эноксапарина натрия или иного НМГ с препаратами микронизированного прогестерона. Это сочетание оправдано в программах предгравидарной терапии, а также ведении беременных высокой группы риска по синдрому привычного невынашивания беременности ассоциированного с тромбофилическими состояниями, в том числе антифосфолипидным синдромом (АФС) (табл. 2). Важнейшими факторами патогенетического воздействия антифосфолипидных антител (АФА) на эндотелиальный матрикс эндометрия и плаценты являются следующие:

Таблица 2

Патогенетическое обоснование комбинации микронизированного прогестерона и низкомолекулярного гепарина в терапии тромбофилических состояний при беременности

Низкомолекулярный гепарин + микронизированный прогестерон		
Фертильный цикл	***I триместр беременности***	***II-III триместры беременности***
Коррекция гормональных нарушений (восстановление концентрации эндогенного прогестерона)	Поддержка желтого тела	Коррекция системы гемостаза в условиях гравидарной гиперкоагуляции
Повышение продукции PIBF, обеспечивающего нейро-эндокринную основу пролонгирования беременности	Обеспечение оптимальных условий для инвазии трофобласта	Профилактика патологических процессов, лежащих в основе осложнений беременности
Стимуляция выработки ассимметричных антител, повышение синтеза Th2, снижение активности NK, повышение продукции TNF-α	Антагонизм тромботическим и нетромботическим эффектам АФА	Профилактика фето-плацентарной недостаточности, улучшение показателей маточно-плацентарного кровотока
Создание благоприятных условий для имплантации яйцеклетки и адгезии цитотрофобласта	Подавление анти-ХГЧ эффекта АФА, повышение продукции эндогенных гонадотропинов	Профилактика синдрома задержки внутриутробного развития плода

Примечание: АФА – антифосфолипидные антитела, NK – натуральные киллеры, PIBF – прогестерон-ингибирующий блокирующий фактор, TNFα – фактор некроза опухоли-α, Th2 – Т-хелперы II типа.

– повышенная экспрессия антител к b2-гликопротеину-1, протромбину;

– снижение уровня прогестерон-ингибирующего фактора (PIBF);

– эндогенный дефицит прогестерона, спровоцированный ингибирующим действием АФА на синтез хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и снижением уровня PIBF;

– продукция антител к гонадотропину (анти-ХГЧ-антитела);

– дисбаланс в системе регуляции эндогенных тромбоцитарных антиагрегантов – комплекса «тромбоксан A_2-простациклин», приводящий к усилению экспрессии мембранных тромбоцитарных гликопротеинов (GP) на поверхности эндотелия;

– снижение продукции t-PA в сосудистой интиме, способствующее индуцированию локального ослабления санационного резерва фибринолитического каскада;

– дисбаланс в системе «протеин С-тромбомодулин», приводящий к угнетению прокоагулянтой активности протеинов C/S.

Указанные состояния закономерно приво-

дят к развитию диссеминированной дисфункции эндотелия, провоцируя развитие артериальных тромбозов. Учитывая тот факт, что в патогенезе АФС имеют места и нетромботические эффекты антифосфолипидных антител, профилактическое применение лекарственной формы прогестерона позволяет пролонгировать беременность и защитить плод и плаценту от неблагоприятного действия аутоантител. Наиболее безопасным и эффективным является применение препаратов натурального прогестерона, получаемого из растительного сырья диоженина. В РФ зарегистрированы две формы препаратов микронизированного прогестерона, являющиеся биоэквивалентыми: Утрожестан и Ипрожин. Растительные формы прогестерона, в отличие от синтетических (дюфастон), имеют микронизированную форму, что повышает биодоступность и эффективность препарата и позволяет применять как перорально, так и вагинально.

При угрозе СПВ рекомендуется ежедневное интравагинальное использование микронизированного прогестерона по 2-3 капсулы в день на протяжении 12 недель (чаще до 20-22 недели). В ряде случаев рекомендуется пролонгировать курс приема прогестерона вплоть до 25-30 недели беременности в комбинации с аспирином в дозе 75-80 мг/сутки во II и до середины III триместра и НМГ на протяжении всего периода гестации и в течение 10 дней после родов под контролем уровня РФМК и D-димеров, что существенно снижает риск позднего выкидыша и преждевременных родов [2, 10, 11, 16, 23, 24]. Микронизированный прогестерон обычно используется во вторую фазу менструального цикла (с 16-го по 25-й день), длительность терапии не менее двух месяцев до планирования беременности. В период беременности у женщин с отягощенным акушерским анамнезом по синдрому потери плода применение прогестерона обязательно до 20-24 недели в пероральной и интравагинальной формах. При наличии клинических показаний прогестероновая «поддержка» у пациенток высокой группы акушерского риска может быть пролонгирована вплоть до 3-го триместра (34-36 неделя), при этом разрешается применение препарата только в виде вагинального способа доставки [25].

Прогестероновая «поддержка» весьма эффективна у пациенток с тромбофилиями в курсе предгравидарной терапии в комбинации с НМГ и аспирином, а также с антиоксидантами, фолиевой кислотой и витаминами. Также эффективен микронизированный прогестерон и при бесплодии, связанном с недостаточностью желтого тела и необходимостью поддержки лютеиновой фазы при применении методов ЭКО. В циклах ЭКО препарат вводят в удвоенной дозе, начиная со дня инъекции ХГЧ до 12-й недели беременности [11, 23, 25, 26]. Применение новой формы микронизированного прогестерона Ипрожин экономически более выгодно в сравнении с Утрожестаном [24-26].

Заключение. Увеличенное содержание тромбомодулина в крови и повышенная активность vWF у женщин с угрозой самопроизвольного выкидыша свидетельствуют об усилении тромбогенности эндотелия матки, снижении антитромботического потенциала трофобласта и развивающегося эмбриона, что может неблагоприятно отражаться на прогнозе репродуктивных потерь. До настоящего времени отсутствуют утвержденные отечественные рекомендации по антикоагулянтной терапии во время беременности в виду отсутствия сравнительных исследований по эффективности различных доз фракционированных и высокомолекулярных гепаринов, что является целью дальнейших исследований в этой области.

Литература

1. Сидельникова, В. М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок / В. М. Сидельникова, А. Г. Антонов // М., ГЭОТАР-Медиа. – 2009.
2. Радзинский, В. Акушерский риск. Максимум информации – минимум опасности для матери и младенца / В. Е. Радзинский, С. А. Князев, И. Н. Костин // М.: Эксмо, 2009. – 288 с.
3. Зайнулина, М. С. Маркеры дисфункции эндотелия и тромбофилии в диагностике ПОНРП / М. С. Зайнулина // Журнал акушер. – 2003. – Т. 2. – С. 36-42.
4. Зайнулина, М. С. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе плацентарной недостаточности / М. С. Зайнулина // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2005. – Т.4, № 2. – С. 9-16.
5. Кирющенков, П. А. Патогенетическое обоснование тактики ведения отслойки хориона и плаценты на ранних сроках беременности / П. А. Кирющенков, Д. М. Белоусов, О. С. Александрина // Гинекология. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 36-39.
6. Кузник, Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Чита: Экспресс издательство. – 2010. – 832 С.
7. Кудряшева, О. В. Эндотелиальный гемостаз: система тромбомодулина и её роль в развитии атеросклероза и его осложнений / О. В. Кудряшева, Д. А. Затейщиков, Б. А. Сидоренко // Кардиология. – 2000. – Т. 40, №8. – С.65-70.
8. Лупинская, З. А. Эндотелий сосудов основной регулятор местного кровотока / З. А. Лупинская // Вестник КРСУ. – 2003. – № 7. – С. 1-6.
9. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии: Рук. для врачей / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе и др. // М.: «Триада-Х», 2008. – 152 с.
10. Сидельникова, В. М. Привычная потеря беременности / В. М. Сидельникова // М.: «Триада-Х», 2005. – 303 с.
11. Макацария, А. Д. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической практике: молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: рук. для врачей / А. Д. Макацария, В. О. Би-

цадзе, С. В. Акиньшина // М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 1064 с.
12. Скворцова, М. Ю. Профилактика репродуктивных потерь и осложнений гестации у пациенток с невынашиванием беременности / М. Ю. Скворцова, Н. М. Подзолкова // Гинекология. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 40-42.
13. Esmon, C. T. The discovery of thrombomodulin / C. T. Esmon, W. G. Owen. // J. Thromb. Haemost. – 2004. – Vol. 2, №2. – P. 209-213.
14. Stenflo, J. The complex between activated protein C and protein C inhibitor: a clinically useful indicator of aortic aneurysms? / J. Stenflo, M. Kjellberg, K. Strandberg [et al.] // Blood. Cells. Mol. Dis. – 2006. – № 5. – P. 23-27.
15. Подзолкова, Н. М. Невынашивание беременности / Н. М. Подзолкова, М. Ю. Скворцова // М., 2010. – 48 С.
16. Brenner, B. Thrombophilia in pregnancy and its role in abortion / B. Brenner // Women's Health. – 2005. – Vol. 1. – P. 35-38.
17. Grandone, E. Antithrombotic prophylaxis during pregnancy in women with deficiency of natural anticoagulants / E. Grandone, V. De Stefano, E. Rossi [et al.] // Blood. Coagul. Fibrinolysis. – 2008. – Vol. 19. – P. 226-230.
18. Simioni, P. Thrombophilia and gestational VTE / P. Simioni // Thromb. Res. – 2009. – Vol. 123, S.2. – P. 41-44.
19. Lykke, J. A. First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy / J. A. Lykke, K. L. Dideriksen, O. Lidegaard [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 115, № 5. – P. 935-944.
20. Nelson, S. The potential role of heparin in assisted conception / S. Nelson, I. Greer // Hum. Repr. Update. – 2008. – Vol. 14. – P. 623-645.
21. ACOG Committee Opinion No. 276: Safety of Lovenox in Pregnancy // Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 100, № 4. – P. 845-846.
22. Kutteh, W. H. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone / W. H. Kutteh // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1996. – Vol. 174, № 5. – P. 1584-1589.
23. Figueiró-Filho, E. A. Usefulness of a scoring system on perinatal outcomes in pregnant women with thrombophilia in the effectiveness of an enoxaparin-based intervention / E. A. Figueiró-Filho, V. M. de Oliveira, I. Breda, L. R. Coelho, C. M. Ferreira [et al.] // Rev. Bras. Ginecol. Obstet. – 2012. – Vol. 34, № 10. – P. 459-465.
24. Szekeres-Bartho, J. Progesterone and non-specific immunologic mechanisms in pregnancy / J. Szekeres-Bartho, G. Par, L. Szereday, C. Y. Smart, I. Achatz // Am. J. Reprod. Immunol. – 1997. – Vol. 38, № 3. – P. 176-182.
25. Никогосян, Д. М. Применение микронизированного прогестерона для снижения риска преждевременных родов / Д. М. Никогосян, Л. И. Мальцева, Е. Ю. Юпатов // Практическая медицина. – 2012. – № 9. – С. 24-27.
26. Vitzthum, V. J. A prospective study of early pregnancy loss in humans / V. J. Vitzthum, H. Spielvogel, J. Thornburg, B. West // Fertil. Steril. – 2006. – Vol. 86, № 2. – P. 373-379.

МАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ (ТРОМБОМОДУЛИН И ФАКТОР ВИЛЛЕБРАНДА) И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ САМОПРОИЗВОЛЬНОГО ВЫКИДЫША

И.А. НЕВЗОРОВА, А.И. ПАШОВ, В.Г. СТУРОВ
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск
Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

Самопроизвольным абортом заканчивается до 15 % беременностей, что приводит не только к медицинским, но и демографическим потерям – в РФ не рождается более 200 000 желанных детей. В исследование были включены 30 пациенток I и II триместра беременности с угрозой аборта и 30 женщин с физиологическим течением беременности. Выявлена прогностическая и диагностическая значимость содержания тромбомодулина и фактора Виллебранда в крови и адгезии тромбоцитов у женщин с угрозой самопроизвольного выкидыша.

Ключевые слова: невынашивание беременности, самопроизвольный выкидыш, угрожающий самопроизвольный выкидыш, эндотелиальная дисфункция

MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION (THROMBOMODULIN AND VON WILLEBRAND FACTOR) AND THEIR CLINICAL SIGNIFICANCE IN WOMEN WITH HAZARD TO SPONTANEOUS MISCARRIAGE

I. A. NEVZOROVA, A. I. PASHOV, V. G. STUROV
Krasnoyarsk State Medical University named for prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk
Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

Up to 15 % of pregnancies end by spontaneous abortion, which leads not only to health but also demographic losses, thus in the Russian Federation are not born more than 200,000 wanted children. The study included 30 patients of I and II trimester of pregnancy with hazard to abortion and 30 women with physiological pregnancy. Prognostic and diagnostic value of the thrombomodulin content and von Willebrand factor in the blood and platelet adhesion in women hazard to spontaneous miscarriage is revealed.

Key words: noncarrying of pregnancy, spontaneous miscarriage, hazard to spontaneous miscarriage, endothelial dysfunction

УДК 612.751.3-007.17

ПОДГОТОВКА СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ К ОКАЗАНИЮ ПОМОЩИ ПО ОТКАЗУ ОТ КУРЕНИЯ

А. А. Хоменя, М. В. Вершинина, Ж. В. Павлова, Е. С. Козорезова, Н. С. Козорезова, А. Н. Никифорова

ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России, Омск

Потребление табака признано одним из основных факторов, вызывающих сокращение продолжительности и снижение качества жизни [1]. Россия входит в число стран, где курит более 50 % населения, а средний возраст начала регулярного курения составляет 10-11 лет [2]. Опыт стран, успешно проводящих борьбу с курением, доказывает, что значимый вклад в отказ от курения вносят именно медицинские работники первичного звена здравоохранения. Учреждения первичной медико-санитарной помощи являются оптимальным местом для выявления активных курильщиков, формирования мотивации отказа от курения и оказания необходимой медицинской помощи. Врачи и медицинские сестры чаще других контактируют с населением и имеют возможность влиять на привычки и поведение человека. Однако у медицинских работников нередко не хватает знаний и практических навыков консультирования пациентов по вопросам мотивирования отказа от курения и оказания лечебно-профилактической помощи курящим. Более того, в литературе имеются данные о высокой распространенности курения среди лиц медицинских специальностей, в том числе среди студентов медицинских вузов [3].

Хоменя Анна Алексеевна, к.м.н., преподаватель ЦМК «Терапия» Колледжа ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России;
тел.: 89050972075; e-mail: annmary2005@yandex.ru

Вершинина Мария Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ПДО ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России;
тел.: 89139736740; e-mail: mver@yandex.ru

Павлова Жанна Владимировна, преподаватель ЦМК «Терапия» Колледжа ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России;
тел.: (3812) 238638; e-mail: annmary2005@yandex.ru

Козорезова Елена Сергеевна, студентка педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России;
тел.: (3812) 238638; e-mail: annmary2005@yandex.ru

Козорезова Надежда Сергеевна, студентка педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России;
тел.: (3812) 238638; e-mail: annmary2005@yandex.ru

Никифорова Алина Николаевна, студентка педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России;
тел.: (3812) 238638; e-mail: annmary2005@yandex.ru

В соответствии с законодательством врач любой специальности должен быть готов предоставить пациенту всю необходимую информацию о медицинской помощи, которая может быть оказана для прекращения курения [5]. Вместе с тем вызывает сомнение фактическая готовность врачей к оказанию помощи по отказу от курения, поскольку подготовка медицинских работников в этом вопросе ведется бессистемно, информация подается фрагментарно в процессе обучения на различных кафедрах и курсах без предоставления единого видения проблемы. Циклы тематического усовершенствования в рамках последипломного образования не являются обязательными для сертификации врачей и не востребованы организаторами здравоохранения. Таким образом, оказание помощи по отказу от курения зависит в большей степени от сознательного отношения врачей к поставленной проблеме и их мотивации к непрерывному профессиональному развитию за счет самообразования.

Целью исследования явилось определение частоты встречаемости табакокурения среди студентов старших курсов медицинской академии, а также оценка их готовности к оказанию помощи по преодолению табакокурения.

Материалы и методы. Проведено открытое одномоментное исследование, в ходе которого при помощи анонимного анкетирования 83 студентов в возрасте 22-29 лет оценивались частота встречаемости табакокурения, статус курения и готовность к оказанию медицинской помощи по отказу от курения.

Анкета состояла из следующих вопросов:

1. Курите ли вы? Если «Да», то назовите количество сигарет, выкуриваемых в день и приблизительное количество лет курения.
2. Назовите документы, регламентирующие мероприятия по борьбе с табакокурением в мире и в Российской Федерации.
3. Назовите самые эффективные, с вашей точки зрения, методы отказа от курения табака.
4. На что вы ориентируетесь при определении эффективности метода отказа от курения табака?
5. Готовы ли вы оказывать медицинскую помощь по отказу от курения табака каждому куря-

щему пациенту, независимо от повода его обращения за медицинской помощью?

6. Назовите причины, препятствующие вам в оказании помощи по отказу от курения табака каждому курящему пациенту.

Респондентам, признавшим себя курильщиками, было проведено дополнительное анкетирование с использованием теста Фагерстрема для определения степени никотиновой зависимости, а также опросника для выяснения мотивации к курению и мотивации к отказу от курения по тесту Хорна [4].

При обработке полученных данных использовали табличный редактор MS Excel и пакет прикладных программ STATISTICA 6.0. При оценке достоверности между долями совокупности использовали угловой F-критерий Фишера, за критический уровень значимости принимали $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. В анкетировании приняли участие 83 студента (19 юношей, 64 девушки), средний возраст опрошенных составил 23,6±1,9 лет. Выявлено, что среди респондентов регулярно курят 26,5 % человек, некурящими себя считают 73,4 % студентов. Однако, из числа лиц, отрицающих факт курения в настоящее время, лишь 50,6 % человек никогда ранее не курили, а 19 человек (22,8 %) указали на курение в прошлом. Частота встречаемости табакокурения среди юношей и девушек представлена в таблице.

Таблица

Частота встречаемости табакокурения среди студентов медицинской академии

Факт курения	Юноши (n=19)		Девушки (n=64)		p	F
	n	%	n	%		
Курят	8	42,1	14	21,8	<0,05	1,412
Курили ранее, но бросили	9	47,3	10	15,6	<0,05	1,516
Никогда не курили	2	10,6	40	62,6	<0,01	1,825

Как видно из таблицы, регулярными курильщиками являлись 26,5 % опрошенных. 42,1 % юношей курят в настоящее время, а 47,3 % мужчин курили ранее, что достоверно чаще по сравнению с аналогичными показателями у девушек (21,8 % и 15,6 % соответственно, $p<0,05$; $p<0,01$). Индекс курящего человека среди курящих в настоящее время студентов составил 4,88±0,21 пачек/лет у юношей и 3,69±0,15 пачек/лет у девушек, статистически значимых различий между группами не выявлено.

У большинства курящих студентов выявлена слабая никотиновая зависимость, статистически значимых различий по данному показателю в зависимости от половой принадлежности не обнаружено (рис. 1). Обращал на себя внимание тот факт, что среди юношей не было зарегистрировано ни одного случая высокой степени никотиновой зависимости, в то время как у девушек она была отмечена в 14,3 % случаев ($p<0,05$).

Основной мотивацией к курению как среди юношей, так и среди девушек была «поддержка при нервном напряжении», которая отмечалась в 50 % и 64,3 % случаев соответственно, статистически значимых различий между группами не выявлено (рис. 2). Второе место по частоте встречаемости у юношей занял такой тип курительного поведения как «расслабление» (37,5 % случаев), тогда как у девушек он встречался достоверно реже (7,1 % случаев, $p<0,05$). «Игра с сигаретой» как преобладающая мотивация к курению зарегистрирована у 21,4 % девушек, ни один из опрошенных юношей не указал данный тип курительного поведения как ведущий ($p<0,05$). Такие виды мотивации к курению как «стимуляция» и «психологическая зависимость» встречались в единичных случаях в обеих группах и не имели статистической значимости.

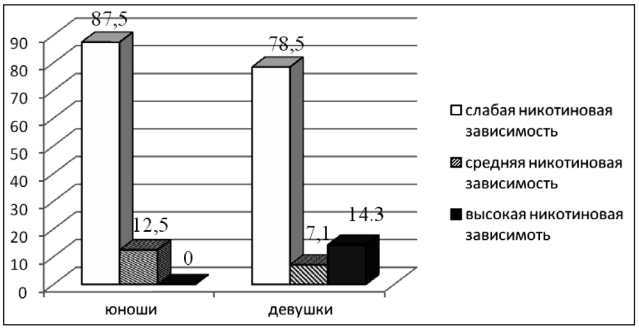

Рис. 1. Степень никотиновой зависимости у студентов медицинской академии.

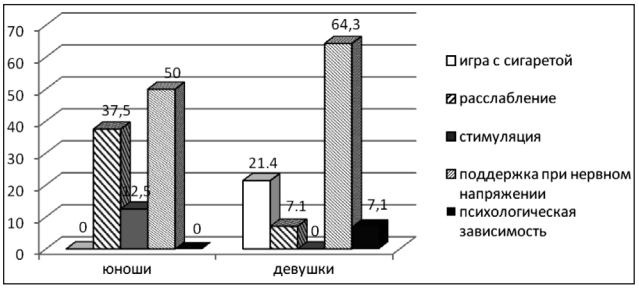

Рис. 2. Преобладающие типы курительного поведения у студентов 6 курса.

Степень мотивации к отказу от курения представлена на рисунке 3. Высокую мотивацию к отказу от курения имели лишь 12,5 % юношей и 28,6 % девушек; у большинства студентов мотивация была слабой, статистически значимых различий между группами по данным показателям не было зарегистрировано. Отсутствие мотивации к отказу от курения достоверно чаще наблюдалось у юношей (37,5 % случав), чем у девушек (7,1 %, $p<0,05$).

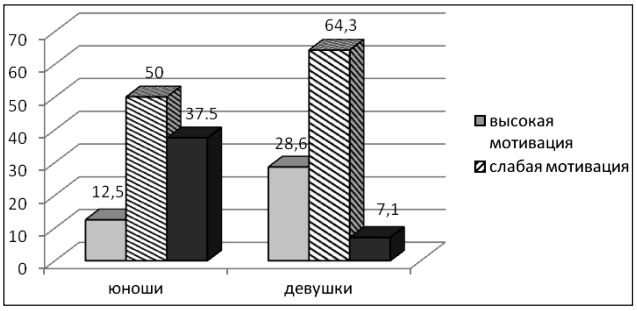

Рис. 3. Мотивация к отказу от курения среди студентов медицинской академии.

При ответе на вопрос о нормативной базе 55 % студентов не смогли назвать ни одного регламентирующего документа, 20 % лиц указали, что им известно о существовании неких законов и приказов без их конкретизации, около 20 % обследованных указали на наличие Федерального закона, 2 % опрошенных назвали рамочную конвенцию ВОЗ, 3 % респондентов сослались на наличие приказов Министерства здравоохранения без их конкретизации.

Самыми эффективными методами отказа от курения с точки зрения студентов были: «желание самого пациента» (80 %), книга Алена Карра «Легкий способ бросить курить» (5 %), кодирование (30 %), психотерапия (50 %), акупунктура (15 %), никотинсодержащие пластыри и жевательные резинки (25 %), беседы врача (20 %). Большинство опрошенных при ответе на данный вопрос ориентировались на собственный опыт отказа от курения, либо на опыт своих знакомых.

Более 95 % опрошенных студентов указали на свою неготовность оказывать помощь по отказу от курения табака каждому пациенту независимо от повода обращения. Основными причинами, препятствующими оказанию такого вида помощи, были названы нехватка времени (100 %), низкая мотивация пациентов к отказу от курения (60 %), неготовность пациентов к получению такого рода информации (20 %). Недостаточную подготовку самого врача в вопросах эффективного отказа от курения признало 25 % респондентов.

Выводы

1. Среди студентов медицинской академии отмечается высокая частота встречаемости табакокурения (26,5 % опрошенных).

2. В подавляющем большинстве случаев студенты старших курсов не готовы оказывать медицинскую помощь по отказу от курения.

3. Существует необходимость систематической и планомерной подготовки врачей всех специальностей по вопросам эффективного отказа от табакокурения уже на стадии обучения в медицинском высшем учебном заведении.

Литература

1. Левшин, В. Ф. Проблема табакокурения и пути ее решения. Курение или здоровье в России? «Здоровье для всех, все для здоровья» / Под ред. А. К. Демина. Москва, 2002. – 334 с.
2. Марцевич, С. Ю. Проблема табакокурения в России. Медикаментозная терапия никотиновой зависимости: новые и старые препараты с позиции доказательной медицины / С. Ю. Марцевич, Ю. В. Лукина // Профилактическая медицина. – 2010. – Т. 13, № 6. – С. 24-28.
3. Радкевич, Н. В. Особенности табакокурения среди юношей и девушек, обучающихся в медицинских и не медицинских вузах / Н. В. Радкевич // Общественное здоровье и профилактика заболевания. – 2004. – № 3. – С. 37-42.
4. Сахарова, Г. М. Оказание помощи по отказу от табака в терапевтической практике: учеб. пособие / Г. М. Сахарова, Н. С. Антонов. – Москва, 2010. – С. 25-28.
5. Федеральный закон № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» / Российская газета, федеральный выпуск № 6017, 26 февраля 2013 г.

ПОДГОТОВКА СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ К ОКАЗАНИЮ ПОМОЩИ ПО ОТКАЗУ ОТ КУРЕНИЯ

А. А. ХОМЕНЯ, М. В. ВЕРШИНИНА,
Ж. В. ПАВЛОВА, Е. С. КОЗОРЕЗОВА,
Н. С. КОЗОРЕЗОВА, А. Н. НИКИФОРОВА
Омская государственная
медицинская академия, Омск

С целью определения частоты встречаемости табакокурения среди студентов старших курсов медицинской академии, а также оценки их готовности к оказанию помощи по преодолению табакокурения проведено анонимное анкетирование. Выявлена высокая частота встречаемости табакокурения среди студентов медицинской академии (26,5 % опрошенных). В подавляющем большинстве случаев студенты старших курсов не готовы оказывать медицинскую помощь по отказу от курения. Существует необходимость систематической и планомерной подготовки врачей всех специальностей по вопросам эффективного отказа от табакокурения уже на стадии обучения в высшем учебном заведении.

Ключевые слова: отказ от курения, врачи, студенты

PREPARING STUDENTS OF MEDICAL ACADEMY TO ASSIST IN SMOKING CESSATION

A. A. KHOMENYA, M. V. VERSHININA,
J. V. PAVLOVA, E. S. KOZOREZOVA,
N. S. KOZOREZOVA, A. N. NIKIFOROVA
Omsk State Medical Academy,
Omsk

To determine the frequency of smoking among senior students of medical academy, as well as to assess their readiness to assist in overcoming smoking an anonymous survey was conducted. The high incidence of smoking among students of the Medical Academy (26.5% of respondents) is revealed. In most cases, senior students are not ready to provide medical care for smoking cessation. There is a need for a systematic and targeted training for physicians of all specialties on effective smoking cessation at the stage of learning in higher education.

Key words: smoking cessation, doctors, students

УДК: 616.24-002.5-036.12-08

ОТДЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Н. В. Багишева, Т. Л. Батищева, Н. А. Неганова, Ю. А. Неганова

ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России, Омск

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и туберкулез (ТБ) являются важными причинами бронхолегочной заболеваемости и смертности. Они имеют сходные факторы риска, такие как курение, низкий социально-экономический статус и нарушения иммунной защиты организма, поэтому сочетание этих нозологий имеет большое социальное значение в современном обществе в целом и в здравоохранении, в частности [3, 7].

Туберкулёз остается главной глобальной проблемой здравоохранения и затрагивает 8,8 миллионов человек ежегодно [2, 7]. Он является ведущей причиной смерти среди инфекционных заболеваний, особенно в неразвитых и развивающихся странах [19]. Несмотря на то, что туберкулез может возникнуть в любом органе или ткани, наиболее часто встречаются легочные формы. Без лечения ТБ принимает хроническое течение, при этом пятилетняя выживаемость составляет 50 % [20]. Стандарты терапии туберкулеза являются весьма эффективными, поэтому четкое их соблюдение сопровождается быстрым купированием симптоматики и низкой частотой рецидивов [8, 17]. Несмотря на продолжительную медикаментозную терапию примерно две трети пациентов имеют в последующем различные нарушения легочных функций, самым частым из которых является бронхиальная обструкция [21, 25, 26, 29] .

Багишева Наталья Викторовна, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России;
тел.: 89043210890; e-mail: ppi100@rambler.ru

Батищева Татьяна Леонидовна, заочный аспирант кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России;
тел.: 89136465433; e-mail: tbatishcheva@mail.ru

Неганова Наталья Александровна, студентка лечебного факультета ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России;
тел.: 89507853427; e-mail: neganova.y@mail.ru

Неганова Юлия Александровна, студентка лечебного факультета ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России;
тел.: 89507853427; e-mail: neganova.y@mail.ru

Известно, что специфический процесс чаще развивается на фоне других патологических состояний, которые также могут способствовать развитию туберкулёза. По данным А. Н. Зимирова и И. С. Забулдаева, среди сопутствующей патологии наиболее часто встречаются хронические гепатиты и ХОБЛ [6].

По данным ряда исследований, распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет составляет 10,1 % (11,8 % у мужчин и 8,5 % у женщин) [23]. При этом распространенность во всем мире выглядит следующим образом: 8,2 % в Китае, 10,9 % в Японии, 19,6 % в США, 23,8 % в Южной Африке и 26,1 % в Австралии [16, 18, 24, 30]. В последние годы эта проблема является очень актуальной в связи с резким увеличением заболеваемости туберкулезом, особенно в Китае [1].

Между тем, распространенность хронической обструктивной болезни легких растет во всем мире. Подсчитано, что ХОБЛ станет третьей ведущей причиной смерти к 2020 году [7].

При развитии инфекции на фоне имеющихся заболеваний и, наоборот, при формировании сочетанной патологии на фоне туберкулёза отмечается взаимное утяжеление их течения: с одной стороны, возникают хронические распространенные формы туберкулёза, с другой, наблюдается более тяжелое течение сопутствующих заболеваний. ХОБЛ в сочетании с туберкулёзом органов дыхания поддерживает патологический процесс, замедляет репарацию, осложняет течение туберкулёза и приводит к неблагоприятным исходам [8-11, 14]. Туберкулёзный процесс у больных ХОБЛ характеризуется более тяжелыми формами с большей частотой образования полостей распада, бактериовыделением в мокроте, наличием осложнений, замедленной динамикой [8, 13]. При наличии такого сочетания на первое место всегда выставляется туберкулез и назначается соответствующая химиотерапия.

Бронхообструктивный синдром (БОС) встречается при всех формах туберкулеза легких, частота его выявления зависит от длительности течения специфического процесса и от выраженности остаточных изменений в легких. При очаговом туберкулезе бронхиальная обструкция регистрируется в 52,7 % случаев, инфильтративном – в 56,6 % случаев, фиброзно-кавернозном – у 76,9 % больных, диссеминированном – у 88,2 % пациентов. Распространенность бронхообструк-

тивного синдрома среди лиц с посттуберкулезными изменениями в легких отмечается в 2-3 раза чаще, чем в популяции, составляя от 59,5 % до 83,9 % случаев, и является одной из основных причин временной потери трудоспособности, инвалидизации и преждевременной гибели больных.

Различают три формы сочетания БОС с туберкулезом легких:

– паратуберкулезный БОС (предшествующий туберкулезу легких) вследствие ХОБЛ или других причин,

– метатуберкулезный БОС, возникающий при длительно текущем активном туберкулезе легких,

– посттуберкулезный БОС, развивающийся после излечения активного туберкулеза на фоне остаточных посттуберкулезных изменений в легких.

Бронхиальная обструкция, которая предшествует туберкулезу легких, диагностируется в 21 % случаев и чаще всего является ХОБЛ.

Метатуберкулезный бронхообструктивный синдром возникает при длительном течении туберкулеза в 75,8 % случаев. На степень выраженности бронхиальной обструкции оказывает влияние распространенность специфического процесса в легких. У больных с ограниченными процессами выраженные и резко выраженные нарушения бронхиальной проходимости выявляются в 40,1 % случаев, а при распространенных изменениях они наблюдаются у 83,3 % пациентов. Развитию бронхиальной обструкции при наличии туберкулеза легких способствует хирургическое лечение заболевания, когда в результате оперативного вмешательства нарушается архитектоника структурных элементов легочной ткани, происходит деформация бронхов. Такие формы возникают при кавернозном, фиброзно-кавернозном, цирротическом, диссеминированном туберкулезе легких. Отличительная черта возникновения бронхиальной обструкции при туберкулезе – сочетание «неспецифических» этиологических факторов: курения, хронического раздражения, связанного с бытовым или производственным запылением и действием ирритантов со специфическим компонентом (интоксикация, раздражение дренирующих бронхов). Диагностика сочетания ХОБЛ с туберкулезом успешна при проведении стандартного исследования, принятого во фтизиатрии: исследование мокроты на микобактерии, рентгенография, туберкулиновая проба, определение антител к микобактериям в крови [3, 4, 9, 10].

ХОБЛ часто осложняет длительно протекающий туберкулез, а после его излечения нередко сопутствует остаточным посттуберкулезным изменениям в легких. Развитие ХОБЛ у больных туберкулезом связано с фиброзной деформацией и нарушением дренажной функции бронхов. Неспецифическое воспаление является постоянным морфологическим и клиническим компонентом при диссеминированном, фиброзно-кавернозном и цирротическом туберкулезе легких [8, 11].

Манифестации ХОБЛ на фоне туберкулезного поражения легких способствуют:

– хронический бронхит с различной степенью поражения бронха, дренирующего полость распада или каверну (как правило, при деструктивном туберкулезе легких);

– сужение просвета бронха в результате воспалительной инфильтрации слизистой оболочки или рубцового стеноза.

У больных активным туберкулезом обострение ХОБЛ проявляется усилением кашля, одышки, появлением цианоза, развитием дыхательной недостаточности, появлением лихорадки. Количество мокроты увеличивается, в ней обнаруживается различная патогенная микрофлора (неспецифическая). В общем анализе крови регистрируется лейкоцитоз, увеличивается СОЭ [10].

Специфическая химиотерапия у больных активным туберкулезом, осложненным обострением ХОБЛ, должна быть усилена бронхолитическими препаратами. При назначении антибиотиков широкого спектра действия с целью ликвидации неспецифического воспалительного процесса необходимо учитывать особенности их сочетания с противотуберкулезными препаратами.

При обострении ХОБЛ больные с посттуберкулезными изменениями жалуются на появление кашля с мокротой, усиление одышки, повышение температуры тела. Обычно эти проявления обострения ХОБЛ менее выражены, чем у пациентов без ранее перенесенного туберкулеза. По-видимому, это связано с более частой локализацией неспецифического воспаления в верхних отделах легкого и лучшими условиями для дренирования и отделения мокроты. В этих случаях однократное появление в мокроте микобактерий туберкулеза не всегда свидетельствует об обострении туберкулезного процесса, так как может быть следствием распада легочной ткани в зоне неактивного туберкулезного очага [9, 12, 13, 15] .

У 66,6 % больных туберкулезом на фоне ХОБЛ определяется множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза к сочетанию изониазида, рифампицина и других противотуберкулезных препаратов. Большинство пациентов с ХОБЛ – курящие люди. Известно, что табачный дым воздействует не только на человека, но и на микобактерии туберкулеза, учащая случаи их мутаций с образованием устойчивых к антибиотикам форм. У больных туберкулезом на фоне ХОБЛ имеется выраженное снижение ОФВ1, сочетающееся с подъемом систолического давления в легочной артерии до 34,1± 3,0 мм рт. ст.

Течение туберкулеза у пациентов с ХОБЛ менее благоприятно. Для определения правильной тактики ведения, прежде всего, необходимо исследовать мокроту на наличие нетуберкулезной

микрофлоры и её устойчивости к антибиотикам, а также определить функцию внешнего дыхания (спирограмма и кривая поток-объем) с оценкой обратимости бронхообструктивного синдрома (проба с бронхоликом).

Больные с ХОБЛ составляют контингент лиц с повышенным риском заболевания туберкулезом. Это обусловлено тем, что течение ХОБЛ сопровождается нарушениями локального иммунитета в лёгких, а обострения ХОБЛ протекают на фоне ослабления общих иммунных реакций. Пациенты с ХОБЛ, которые являются носителями антигена Cw4 и не имеют антигена HLA-A2, наиболее предрасположены к развитию туберкулеза и составляют группу риска по данному заболеванию [17, 18, 22].

Шведские ученые провели большое ретроспективное случай-контроль исследование с целью определения влияния ХОБЛ на риск развития туберкулеза. Необходимо отметить, что вакцинация против туберкулеза в Швеции избирательная и проводится только детям и молодым людям с высоким риском заражения. Исследователи определили, что предикторами туберкулеза у больных ХОБЛ были иммиграционный статус, более старший возраст и мужской пол. Показано, что ХОБЛ значительно увеличивает вероятность туберкулеза. Как известно, заболеваемость и распространенность ХОБЛ неуклонно растут во всем мире, включая развитые страны, и это, вероятно, окажет свое влияние и на рост заболеваемости туберкулёзом. Этиопатогенетическими факторами повышенного риска туберкулеза у больных ХОБЛ могут быть курение, низкий индекс массы тела, нарушение мукоцилиарного клиренса, лечение кортикостероидами и др. Авторы исследования считают, что еще предстоит изучить, как именно происходит взаимодействие данных двух заболеваний [15].

У пациентов с туберкулезом, осложненным ХОБЛ, происходит истощение CD4 + Т-лимфоцитов в периферической крови и повышение сывороточной концентрации интерлейкинов-2, 6, фактора некроза опухоли-α и интерферона-γ. Сочетание туберкулеза легких и ХОБЛ сопровождается нарушениями клеточного иммунитета. Несмотря на то, что интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли-α являются важными компонентами защитной реакции против туберкулезной инфекции, их высокие уровни могут приводить к чрезмерной воспалительной реакции. Дальнейшие исследования у больных туберкулезом легких и больных ХОБЛ помогут прояснить иммунный дисбаланс и разработать показания для вмешательства в иммунную систему [22].

Вопросы лечения ХОБЛ в сочетании с туберкулёзом легких остаются актуальными, современные высокоэффективные бронхорасширяющие препараты, как тиотропиум, у больных туберкулёзом практически не используются [8, 9, 11].

Было проведено исследование, показавшее важность реабилитационных мероприятий в случаях сочетания ХОБЛ и туберкулеза легких. На протяжении пяти лет оценивались клинические проявления и динамика клинико-функциональных показателей у 150 больных, имеющих ХОБЛ в комбинации с малыми формами туберкулеза легких. 58 пациентов основной группы регулярно получали базисную терапию (фенотерол/ипратропия бромид, будесонид/формотерол, теофиллин, антиоксиданты). Контрольное обследование и коррекция лечения выполнялись 8-10 раз в год, дополнительно проводилась комплексная легочная реабилитация (массаж грудной клетки, лечебная физкультура, дыхательная гимнастика, ингаляции муколитиков и физиотерапия). У 92 больных контрольной группы наблюдение осуществлялось по общепринятой в фтизиатрической службе методике, базисную терапию пациенты получали нерегулярно, а коррекция ступенчатой терапии выполнялась 3-6 раз в год. В обеих группах осуществлялся мониторинг основных спирометрических и эхокардиографических показателей, параметров качества жизни (согласно опроснику SF-36). В ходе пяти лет наблюдения у больных основной группы выявлена достоверная положительная динамика средних значений ОФВ1 (50 % и 62,5 % соответственно, $p<0,001$), конечного диастолического размера правого желудочка (3,62 см и 3,31 см соответственно, $p<0,001$), максимального систолического давления в легочной артерии (32,0 мм рт. ст. и 24,5 мм рт. ст. соответственно, $p<0,001$), показателей физической активности (32 балла и 64 балла соответственно, $p<0,001$). В контрольной группе достоверных изменений вышеуказанных параметров не произошло. Таким образом, базисная ступенчатая терапия в сочетании с комплексной реабилитационной программой приводит к выраженному положительному клиническому эффекту. Из 50 пациентов основной группы, направленных на оперативное лечение, было прооперировано 86 % больных. В контрольной группе хирургическая коррекция была осуществлена только у 29 пациентов из 77 больных, имевших показания к оперативному лечению ($X2=6,650$, $p=0,009$). По мнению авторов, на фоне предложенной программы подготовки эффективность хирургического лечения была высокой [5].

Применение базисной терапии, включающей ежедневный прием 4-5 противотуберкулезных препаратов, атровент в дозированном аэрозоле и дополнительно озонированный физиологический раствор с концентрацией озона 5 мг/мл два раза в неделю в течение двух месяцев, способствует улучшению показателей газообмена (увеличение ОФВ1, PaO2), функционального состояния тромбоцитов (снижение скорости и степени их агрегации), показателей гемостаза (нормализация спонтанного фибринолиза), реологических свойств крови (нормализация

индекса деформируемости эритроцитов), показателей гемодинамики (уменьшение диастолического диаметра правого желудочка, снижение среднего давления в системе легочной артерии, увеличение соотношения пиков транстрикуспидального кровотока) [4].

Больные ХОБЛ, получавшие высокие дозы пероральных кортикостероидов и пероральных β-агонистов, были более склонны к развитию активного туберкулеза легких, поэтому сочетание этих двух групп препаратов нежелательно, так как повышает риск развития туберкулеза [28]. Некоторые случаи ХОБЛ можно предотвратить путем борьбы с эпидемией туберкулеза, так как его ранняя диагностика и быстрое начало специфического лечения снижает вероятность присоединения обструктивного синдрома [9, 27].

Заключение. Таким образом, сочетание туберкулёза легких и ХОБЛ является взаимоусугубляющим и требует своевременной диагностики, профилактики и длительного лечения обоих заболеваний. Частая встречаемость данной сочетанной патологии прежде всего связана со сходными факторами риска. У пациентов с сочетанной патологией отмечается усиление симптоматики, увеличение продолжительности туберкулеза легких и рост частоты лекарственно-устойчивых форм туберкулеза. Увеличение эффективности лечения обеспечивается добавлением к базисной терапии дополнительных методов лечения, таких как озонотерапия и комплексная реабилитация, что ведет к улучшению гемодинамических и спирометрических показателей. Эффективность терапии и прогноз сочетанной патологии легких зависят напрямую от ранней диагностики, комплексного лечения и комплаенса пациента, что возможно только в условиях преемственности в работе учреждений противотуберкулёзной службы и общей лечебной сети.

Литература

1. Глобальная борьба с туберкулезом: эпиднадзор, планирование, финансирование / Всемирная организация здравоохранения. – 2008. – С. 393.
2. Глобальная борьба с туберкулёзом 2011 г. Женева / Всемирная организация здравоохранения. – 2011.
3. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / Пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – С. 18.
4. Егорова, Н. В. Способ лечения туберкулеза легких в сочетании с ХОБЛ / Н. В. Егорова и др.; НИИ пульмонологии и фтизиатрии. – Минск, 2008.
5. Ефимова, О. В. Возможности хирургического лечения больных с сочетанием малых форм туберкулеза и ХОБЛ при усовершенствовании технологии управления программой реабилитации и лечения ХОБЛ в Югре / О. В. Ефимова, В. Ф. Ушаков, О. Н. Конрат // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2013. – № 49. – С. 41-45.
6. Зимирова, А. Н. Вклад коморбидности больных туберкулезом органов дыхания в качество лечебного процесса / А. Н. Зимирова, И. С. Забулдаева // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – № 3. – С. 1-2.
7. Иванова, О. Г. Эффективность мероприятий по выявлению туберкулеза органов дыхания в Омской области / О. Г. Иванова, А. В. Мордык, Л. В. Пузырева [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 4. – С. 102-104.
8. Мордык, А. В. Клинико-рентгенологические характеристики и эффективность лечения больных инфильтративным туберкулезом легких с различными изменениями вегетативного гомеостаза / А. В. Мордык, О. Г. Иванова // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 5. – С. 31-37.
9. Мордык, А. В. Современные международные и национальные концепции борьбы с туберкулезом / А. В. Мордык, Л. В. Пузырева, Л. П. Аксютина // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2013. – № 22. – С. 92-97.
10. Степанян, Э. С. Нарушение бронхиальной проходимости у больных туберкулёзом легких / Э. С. Степанян // Туберкулёз и болезни легких. – 2013. – № 4. – С. 6-11.
11. Степанян, Э.С. Успешное применение тиотропиума при бронхиальной обструкции, рефрактрной к короткодействующим бронходилататоров, у пациентов с туберкулёзом легких и ХОБЛ / Э. С. Степанян, О. Г. Комиссарова // Пульмонология. – 2006. – № 5. – С. 34-35.
12. Чучалин, А. Г. Респираторная медицина: руководство для врачей. В 2 т. Т 1. / А. Г. Чучалин. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 273 с.
13. Шмелев, Е. И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / Е. И. Шмелев // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 5-9.
14. Шмелев, Е. И. Совершенствование лечения бронхиальной обструкции у больных туберкулёзом легких / Е. И. Шмелев, Г. М. Куклина // Пульмонология. – 2001. – № 1. – С. 23-27.
15. COPD and the Risk of Tuberculosis – A Population-Based Cohort Study / M. Inghammar [et al.] // PLoS One. – 2010. – Vol. 5, № 4. – P. 101-38.
16. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study / L. Schirnhofer [et al.] // Chest. – 2007. – Vol. 131, №1. – P. 29-36.

17. Frieden, T. R. Promoting adherence to treatment for tuberculosis: the importance of direct observation / T. R. Frieden, J. A Sbarbaro // Bull World Health Organ. – 2007. – Vol. 85, № 5. – P. 407–409.
18. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis / R. J. Halbert [et al.] // Eur Respir J. – 2006. – Vol. 28, № 3. – P. 523-532.
19. Global tuberculosis control 2010. Geneva, Switzerland: World Health Organization / L. Blanc [et al.] – 2010.
20. Grzybowski, S. Cost in tuberculosis control / S. Grzybowski // Tubercle. – 1987. – № 68. – P. 33-37.
21. Hnizdo, E. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment / E. Hnizdo, T. Singh, G. Churchyard // Thorax. – 2000. – Vol. 55, № 1. – P. 32-38.
22. Increased cytokines response in patients with tuberculosis complicated with chronic obstructive pulmonary disease / S. Tang [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 4. – P. 30.
23. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population based prevalence study / A. S. Buist [et al.] // Lancet. – 2007. – Vol. 370, № 9589. – P. 741-750.
24. Ko, F. W. Worldwide burden of COPD in high– and low-income countries. Part III. Asia-Pacific studies / F. W. Ko, D. S. Hui, C.K. Lai // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2008. – Vol. 12, №7. – P. 713-717.
25. Obstructive airway disease in patients with treated pulmonary tuberculosis / G. L Snider [et al.] // Am. Rev. Respir. Dis. – 1971. – Vol. 103, № 5. – P. 625-640.
26. Pulmonary impairment after tuberculosis / J. G. Pasipanodya [et al.] // Chest. – 2007. – Vol. 131, № 6. – P. 1817-1824.
27. Pulmonary Tuberculosis and Delay in Anti-Tuberculous Treatment Are Important Risk Factors for Chronic Obstructive Pulmonary Disease / C. H. Lee [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, №5. – P. 37.
28. Risk factors for pulmonary tuberculosis in patients with chronic obstructive airway disease in Taiwan: a nationwide cohort study / C. H. Lee [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2013. – № 13. – P. 134.
29. Trends and predictors of changes in pulmonary function after treatment for pulmonary tuberculosis / K. P. Chung [et al.] // Clinics (Sao Paulo). – 2011. – Vol. 66, № 4. – P. 549-556.
30. Worldwide burden of COPD in high – and low-income countries. Part II. Burden of chronic obstructive lung disease in Latin America: the PLATINO study / A. M. Menezes [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2008. – Vol. 12, №7. – P. 709-712.

ОТДЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Н. В. БАГИШЕВА, Т. Л. БАТИЩЕВА,
Н. А. НЕГАНОВА, Ю. А. НЕГАНОВА
Омская государственная
медицинская академия, Омск

Целью работы явилось освещение актуальной проблемы сочетания хронической обструктивной болезни легких и туберкулеза легких, что обусловлено их высоким распространением в популяции. Рассмотрены особенности этиологии, клиники, диагностики и лечения сочетанной патологии. Отмечено взаимное утяжеление их течения, что способствует возникновению хронических распространенных форм туберкулёза и усилению тяжести течения ХОБЛ.

Ключевые слова: туберкулез, хроническая обструктивная болезнь легких, вопросы взаимовлияния, тактика ведения

CERTAIN ASPECTS OF THE PATIENTS MANAGEMENT WITH PULMONARY TUBERCULOSIS IN COMBINATION WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

N. V. BAGISHEVA, T. L. BATISHCEVA,
N. A. NEGANOVA, YU. A. NEGANOVA
Omsk State Medical Academy,
Omsk

The aim of the work was to report about urgent problem of combination of chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary tuberculosis, which makes for their high prevalence in the population. The features of the etiology, clinical picture, diagnosis and treatment of combined pathology were established. It was noted that one disease reciprocally aggravates the second one, what contributes to the onset of chronic widespread forms of tuberculosis and increase of the severity of chronic obstructive pulmonary disease.

Key words: tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease, interference issues, tactics

УДК 616.62:616-002.154:616.97:616-085

ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЕКЦИОННЫХ УРЕТРИТОВ

М. С. Асхаков[1], Н. В. Чеботарева[2], В. В. Чеботарёв[1]

[1] ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь
[2] Российский университет дружбы народов, Москва

Широкое распространение инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), является сложной медико-социальной проблемой современности, обусловленной рядом социально-экономических факторов и образом жизни самих пациентов.

При этом цифры заболеваемости ИППП не отражают реальной картины: в действительности они значительно превышают данные официальной статистики, что связано с самолечением больных и отсутствием полной регистрации в коммерческих структурах [23].

В настоящее время большинство научных работ современных авторов, посвящены не только диагностике возбудителей ИППП и методикам терапии этих заболеваний, но и акцентированы на их осложнениях в виде уретритов, а также реабилитации, вызываемых ими сексуальных дисфункций.

Урогенитальная трихомонадная инфекция

Урогенитальная трихомонадная инфекция изучена в полной мере. Приказом МЗ и СР от 14.01.2005 г. утверждён Протокол ведения больных «Урогенитальный трихомониаз», в котором определены методики постановки диагноза и препараты, используемые в лечении [17].

Диагностика базируется на обнаружении *T. vaginalis* во взятых со слизистой уретры нативных мазках, окрашенных 1 % метиленовым синим или по Граму. С этой целью также можно использовать смывы из уретры, осадок свежевыпущенной мочи, секрет простаты, эякулят. Повышает диагностику культуральный метод (КМ) исследования [4]. Большие трудности возникают при микроскопическом исследовании в случае обнаружения возбудителя в атипичной морфологической форме и его дифференцировке от других клеточных элементов [3].

А. М. Иванов и соавт. [9] в результате различных проведённых микроскопических подходов в дифференцировке *T. vaginalis* округлой морфологической формы показали, что наиболее информативными являются фазово-контрастная микроскопия и дифференциально-интерферационный контраст. Первый метод позволяет выявить жгутики, псевдоподии, второй устанавливает истинный размер возбудителя.

В. В. Андрейчев, А. А. Гриценко обследовали половых партнёров женщин с выявленными микроскопическим методом *T. Vaginalis* [2]. У мужчин отсутствовали симптомы уретрита. Ни у одного из 19 пациентов аналогичной методикой трихомонады не были выявлены. При исследовании КМ с забором содержимого уретры и эякулята у всех были выявлены трихомонады, в том числе у 3 – из эякулята, у 1 – из уретры и эякулята.

Приведённые наблюдения подчёркивают необходимость КМ диагностики, особенно у лиц с бессимптомным течением уретрита. При этом максимальная точность лабораторной диагностики трихомонадной инфекции достигается при одновременном использовании КМ и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Е. И. Юнусова [26] считает, что с целью повышения эффективности диагностики урогенитального трихомониаза следует использовать сочетание различных методик, многократное повторение анализов, взятие материала из разных очагов инвазии.

Основными препаратами в лечении урогенитальной трихомонадной инфекции являются метронидазол, тинидазол, орнидазол [17].

Главный недостаток метронидазола – возникновение к нему устойчивости со стороны трихомонад. Так, в последние годы описано более 100 штаммов *T. vaginalis*, устойчивых к действию метронидазола в США и 20 – в Европе [34].

В Финляндии 3 из 5 изученных штаммов были резистентны к метронидазолу, причём, как полагают авторы, один из штаммов был завезён из России [31]. Помимо этого, приём метронидазола вызывает целый ряд существенных недостатков: тошноту, неприятный металлический вкус во рту, диарею, осложнения со стороны центральной и периферической нервной системы [23]. Побочные эффекты отмечаются у 23,6 % пациентов.

Асхаков Марат Солтанович, к. м. н., ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии с курсом ДПО ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89283147456; e-mail: kedri2007@yandex.ru

Чеботарева Наталья Вячеславовна, д. м. н., профессор кафедры дерматовенерологии Российского университета дружбы народов;
тел.: 89624450857; e-mail: nchvg@mail.ru

Чеботарев Вячеслав Владимирович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии с курсом ДПО ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 88652287922; e-mail: stgmakvd@mail.ru

В связи с этим многие врачи отдают предпочтение орнидазолу. По сравнительным данным Б. Г. Когана, Т. В. Барабанчик [12], терапевтический эффект лечения урогенитального трихомониаза у мужчин метронидазолом составил 67,8 %, орнидазола – 92,3 %.

По данным А. А. Хрянина, О. В. Решетникова [24], этиологическая эффективность метронидазола у мужчин оказалась 77 %, клиническая – 57,6 %, а орнидазола – соответственно 98,2 % и 94,5 %. При этом, у 59 % больных, получавших метронидазол, во время лечения были отмечены побочные реакции, а у 42,4 % мужчин через 1-2 недели сохранялись клинические проявления (дискомфорт в уретре и незначительные слизистые выделения из мочеиспускательного канала).

По всей вероятности, формированию резистентности *T. vaginalis* к метронидазолу способствовали десятилетия его назначения не только при этой инфекции, но и при гастритах, язвенной болезни, особенно связанной с *H. pylori*, при протозойных инфекциях и многих других.

В исследованиях *in vitro* было установлено, что орнидазол в отношении *T. vaginalis* эффективнее метронидазола и по показателям минимальной ингибирующей концентрации (МИК) [34].

Гонококковая инфекция

В 2011 году показатель заболеваемости гонококковой инфекцией в России составил 32,5 на 100 000 населения и значительно превысил уровень заболеваемости в странах Европы, а также во многих странах постсоветского пространства [19].

В Амурской области вообще иное соотношение заболеваемости гонореей, чем по России [16]. Так, показатель заболеваемости гонореей превышал показатель заболеваемости хламидийной инфекцией в 2002 году в 2,8 раз, в 2003 году – в 2,5 раз, в 2004 году – в 2,6 раз. Отмечается рост осложнённых форм гонореи – на 2,4 % в 2002 году, на 3,0 % в 2003 году и на 3,6 % в 2004 году.

Проблема гонококковой инфекции и гонококковых уретритов заключается в появлении штаммов *N. gonorrhoeae*, резистентных к различным препаратам. Так, О. И. Абрамов [1] исследовал 166 штаммов *N. gonorrhoeae* из 12 регионов России. Было установлено, что наиболее неоднородные штаммы гонококка были получены в Санкт-Петербурге и в Москве, что объясняется высокой миграционной активностью населения этих городов. Автор считает, что в дополнение к типированию по por-гену целесообразно исследовать полиморфизм по tbp-гену, что расширит возможности установления филогенетического профиля российских штаммов *N. gonorrhoeae* в сравнении с зарубежными для прослеживания динамики дрейфа генов.

Л. А. Охотникова и соавт. [15] сообщили, что в начале 90 годов XX столетия отмечалась высокая заболеваемость гонококковой инфекцией в Республике Тыва –570,2 на 100 тыс. населения в 1993 году. Снижения заболеваемости удалось добиться с началом широкого применения фторхинолонов – пефлоксацина и ципрофлоксацина. Их назначение было обусловлено тем, что к 1993 году в Республике Тыва сформировалась полная резистентность местных штаммов *N. gonorrhoeae* к препаратам пенициллинового ряда. Однако в последующие 5 лет сформировалась резистентность и к пефлоксацину, а к 2000 году – и к ципрофлоксацину.

Изучение чувствительности *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам в Калужской области показало, что абсолютное большинство штаммов *N. gonorrhoeae* было не чувствительно к пенициллину (78 % штаммов), к тетрациклину (80,5 %), к ципрофлоксацину (51,3 %). Наиболее высокие показатели чувствительности *N. gonorrhoeae* были получены к спектиномицину (97,6 %) и цефтриаксону (100 %), что позволяет отнести их к препаратам выбора в лечении больных гонореей в Калужской области [19].

В Андижане этиологическое излечение спектиномицином было достигнуто у 98,7 % больных свежей гонореей и у 100 % пациентов с хронической формой [4].

В странах Западной Европы и Америки, несмотря на применение спектиномицина при лечении гонореи более 30 лет, до 1986 года не были зарегистрированы случаи увеличения частоты резистентности к нему гонококков. Лишь в некоторых странах Юго-Восточной Азии, в частности, в Таиланде и Сингапуре, довольно часто обнаруживают штаммы гонококка, резистентные к спектиномицину [33].

Высокая чувствительность к этому препарату в России сохранялась до 2007 года. Ещё в 1993 году А. А. Кубанова и соавт. [25] сообщали, что эффективность лечения больных свежей острой гонореей составляла 96 %. В настоящее время, по данным многоцентровых исследований в 7 округах России, спектиномицин следует рекомендовать к назначению только после определения чувствительности к нему *N. gonorrhoeae* [14]. К недостатку спектиномицина можно отнести направленность его активности только по отношению к *N. gonorrhoeae*, в то время как в настоящее время имеет место микстинфекция.

Сотрудниками Государственного научного центра дерматовенерологии Федерального агентства по высокотехнологической медицинской помощи (ГНЦД) в ходе выполнения комплексной работы по мониторингу свойств клинических изолятов *N. gonorrhoeae*, циркулирующих среди больных в различных регионах России, был получен первый отечественный контрольный штамм, который может быть использован для осуществления внутреннего и внешнего контроля качества лабораторных исследований в диагностике гонореи, а также определения чувствительности *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам. В 2007 году в ГНЦД проведены исследования по состоянию чувствительности *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам от

больных острой неосложнённой гонококковой инфекцией [22]. Из 36 субъектов России было собрано 660 жизнеспособных штаммов *N. gonorrhoeae*. Большинство штаммов не было чувствительно к пенициллину (72,4 %), тетрациклину (67,2 %) и ципрофлоксацину (55,1 %). Число штаммов *N. gonorrhoeae*, чувствительных к азитромицину, составило 100 %. В Сибирском федеральном округе отмечено 13,6 % резистентных к азитромицину штаммов.

В клинических рекомендациях «Дерматовенерология, 2008» для Центрального, Южного, Уральского и Сибирского федеральных округов в лечении локализованной гонококковой инфекции препаратами выбора являлись цефтриаксон и цефиксим; гонококковой инфекции с системными проявлениями – цефтриаксон [8]. Для Северо-Западного и Приволжского федеральных округов к препаратам выбора отнесены аналогичные цефалоспорины, но в число альтернативных препаратов включен спектиномицин. Для Дальневосточного федерального округа спектиномицин включен дополнительно и в препараты выбора.

Урогенитальная хламидийная инфекция (УХИ)

Наибольший интерес на сегодня представляет УХИ. Главной её особенностью является высокий процент бессимптомного носительства, при котором вообще не приходится говорить о каких-либо клинических проявлениях [4, 29, 35]. У мужчин оно достигает 25 % [4, 25]. Последствиями УХИ являются осложнённые восходящие воспалительные процессы, приводящие к нарушению репродуктивной и сексуальной функций организма.

Первичное обращение на стадии осложнений встречается у 30-40 % пациентов, страдающих хламидийной инфекцией [30].

Хотя большинство и отечественных, и зарубежных авторов относит *C. trachomatis* к абсолютным возбудителям ИППП, тем не менее, отдельные исследователи высказывают иную точку зрения. В частности, Ю. А. Бажин [5] считает, что не вправе выставлять этиологический диагноз воспаления на основании исследования молекулярными методами, если мы не имеем роста *C. trachomatis* в культуре клеток, не видим их при окраске по методу Романовского-Гимза и прямой иммунофлюоресценции (ПИФ). Автор считает, что «последние достижения лабораторной службы позволяют выявить не один, а несколько и даже десятки, если не сотни микроорганизмов». Не понятно, почему он полагает, что воспаление вызывают эти сотни условно-патогенных микроорганизмов, а не *C. trachomatis*?

Вместе с тем не всегда массивность микроорганизмов определяет течение заболевания. Достаточно вспомнить третичный период сифилиса, в частности, гуммозный. Как правило, в гумме можно обнаружить возбудителя лишь при проведении гистохимических исследований, а процесс протекает с выраженной деструкцией. Не происходит воспаления в месте проникновения *Tr. pallidum* и при возникновении твёрдого шанкра, что обусловлено особенностями возбудителя. Кстати, R. Morton, G. Kinghort [32] видят определённое сходство между возбудителями сифилитической и хламидийной инфекций. Оно проявляется в длительном персистировании *C. trachomatis* в лимфатических узлах, в развитии у больных *C. trachomatis* аутоиммунных процессов, приводящих к деструкции тканей, в частности, при воспалении органов малого таза.

Следует добавить, что общность инфекций состоит в длительном цикле размножения *Tr. pallidum* и *C. trachomatis* – соответственно 33 и 48-72 часа, в сроках инкубационного периода (3-4 недели и 2-4 недели), в локализации инфектов в макрофагах.

В этиологическом лечении хламидийного уретрита используют тетрациклины, фторхинолоны, макролиды. Общим для всех тетрациклинов является высокая частота побочных реакций [21]. Фторхинолоны в прошлом доказали свою эффективность [25]. Следует отметить, что в стандартах ВОЗ и российских из всех фторхинолонов единственным являлся офлоксацин. Лишь в 2002 году США включили в CDC в качестве альтернативного препарата и левофлоксацин.

Если методом ПЦР одновременно выявляются *C. trachomatis* и *M. hominis* или *N. gonorrhoeae* и *M. hominis*, то этиологическим возбудителем заболевания будут признаны абсолютные патогены.

Ю. А. Бажин [5] считает, что массивность заражения повышает агрессивность микроорганизма. Действительно, количество возбудителя имеет значение для его выявления даже такими чувствительными методиками, как КМ, ПЦР и ПЦР–NASBA. В пользу этого свидетельствуют наблюдения Н. Е. Воробьёвой и соавт. [6], исследовавших группу больных с симптомами цервицита/уретрита (113 человек) и с отсутствием таковых (58 человек). Оказалось, что у лиц первой группы хламидии были обнаружены у 23,9 % человек, при этом у 77,8 % – всеми тремя методами. У лиц второй группы хламидии выявлены всего у 1,7 % обследованных.

Среди макролидов в лечении *C. trachomatis* использовались эритромицин, ровамицин, рокситромицин [4], в последнее десятилетие – джозамицин [20], кларитромицин [4]. Однако в ВОЗовском, Европейском руководствах, CDC препаратом выбора является азитромицин. Он подтвердил высокую эффективность в лечении не только острых, подострых, но и осложнённых форм УХИ [25], в связи с чем вошёл в качестве основного препарата в Федеральные руководства по использованию лекарственных средств (формулярная система) 2002-2009 гг. Федеральное руководство в соответствии с Приказами МЗ и СР России № 291 и № 292 от 17 апреля 2006 года является нормативным документом, регламентирующим деятельность врача по рациональной фармакотерапии наиболее распространённых заболеваний. Что касается дженериков

азитромицина, то в Инструкции к их применению значатся только уретрит/цервицит. В Инструкции к кларитромицину вообще отсутствуют показания к его назначению при ИППП и, в частности, при УХИ.

В клинических рекомендациях «Дерматовенерология, 2008» Российского общества дерматовенерологов [8] в лечении хламидийной инфекции нижнего отдела мочеполовой системы препаратами выбора являются доксициклин, азитромицин, джозамицин, альтернативными – офлоксацин, левофлоксацин, рокситромицин, эритромицин.

Генитальная микоплазменная инфекция

В последнее время привлекает внимание роль микоплазменной инфекции в развитии уретрита [35]. Так, С. В. Кошкин и соавт. [13] обследовали 863 мужчин на микоплазменную инфекцию и 838 – на уреаплазменную инфекцию. У большинства мужчин были признаки уретрита. У 19,5 % обследованных обнаружены микоплазмы, в 27 % случаев – уреаплазмы. У 52,7 % обследованных с отсутствием микоплазм встречались признаки уретрита. Признаки уретрита были обнаружены у 53,6 % лиц с отсутствием уреаплазм, что требует обследования на других возбудителей ИППП.

Статистические данные по Приморью позволили подтвердить данные литературы и сделать вывод, что с началом половой жизни выявляемость *U. urealyticum* увеличивается в прямой зависимости от сексуальной активности, стабилизируется в постпубертатном периоде и имеет тенденцию к снижению в более зрелом возрасте. Показатель заболеваемости у обследованных лиц старше 45 лет был в 15,2 ниже, чем у пациентов в возрасте до 25 лет [14].

Особый интерес представляет роль микоплазм в возникновении уретрита [7]. Из 13 видов микоплазм возможными возбудителями уретритов могут являться *M. genitalium, M. hominis, U. urealyticum*. Кроме того, в урогенитальном тракте обнаруживают *M. fermentans, M. primatum, M. pirum, M. spermatophilum, M. penetrans, M. pneumoniae*. Вопрос о роли микоплазм в этиологии уретритов остаётся дискутабельным из-за их широкого распространения, а также из-за частого выявления у мужчин, не имеющих клинических признаков уретрита.

Большинство авторов считает, что микоплазмы являются условно-патогенными микроорганизмами, и способны вызвать уретрит лишь при определенных условиях. Исключение составляет *M. genitalium*.

D. Taylor-Robinson [36] проанализировал 19 работ известных исследователей, установивших присутствие *M. genitalium* у 10-50 % больных с негонококковыми уретритами (НГУ) и у 0-17,7 % здоровых лиц. N. Dupin и соавт. [27] показали, что исчезновение *M. genitalium* из уретры сопровождается разрешением клинических признаков уретрита, а рецидив связан с назначением препаратов, недостаточно эффективных в отношении данного возбудителя.

Колонизация *M. genitalium* в популяции мужчин, обратившихся на приём к дерматовенерологу, практически всегда сопровождается наличием воспалительных изменений со стороны мочеполовых органов, наиболее частыми из которых являются нехламидийные негонококковые уретриты [3].

Данные М. А. Гомберга и соавт. [7] свидетельствуют, что из всех микроорганизмов, возможных уретральных патогенов, установлена достоверная ассоциация *M. genitalium* и вируса простого герпеса-1 и -2 с неудачами лечения инфекционных уретритов. Не получено данных о взаимосвязи *U. urealyticum* и условно-патогенной микрофлоры с отсутствием эффективности лечения инфекционных уретритов у мужчин.

В. И. Прохоренков, М. В. Шапран [18] изучили данные, полученные с помощью тест-системы Mycoplasma IST, по чувствительности *U. urealyticum* к различным препаратам. Оказалось, что резистентные штаммы были выявлены к ципрофлоксацину (30,5 %), эритромицину (22,0 %), кларитромицину (16,7 %) и азитромицину (11,9 %). Устойчивость к тетрациклину продемонстрировали 8,5 % штаммов, к офлоксацину – 6,8 % штаммов, к доксициклину – 3,4 % штаммов, к джозамицину – 1,7 % штаммов.

Сравнивая полученные результаты с данными пятилетней давности из того же региона, можно отметить, что сохраняется высокая чувствительность к джозамицину: 94,8 % – 5 лет назад и 94,4 % – в настоящее время [25].

По мнению М. А. Гомберга и соавт. [7], в настоящее время в лечении *M. genitalium* из тетрациклинов наиболее эффективными препаратами является доксициклин, из макролидов – азитромицин и джозамицин, из фторхинолонов – офлоксацин и спарфлоксацин.

А. Э. Карамова и соавт. [10] провели сравнительную оценку клинической и микробиологической эффективности джозамицина и доксициклина у больных с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта микоплазменной этиологии. У 56 пациентов была моноинфекция *M. hominis* или *U. urealyticum*. Больные случайным образом были разделены на две группы. 27 человек получали джозамицин по 500 мг 2 раза в день в течение 10 дней, 29 человек принимали доксициклин по 100 мг 2 раза в день в течение 10 дней. Микробиологический эффект терапии оказался выше на 24 % у больных, принимавших джозамицин (p=0,017). Однако, статистически значимые различия по клинической эффективности отсутствовали между группами больных (96 % и 86 % случаев соответственно). Побочные эффекты чаще наблюдались при лечении доксициклином (20,7 %), чем джозамицином (3,7 %, p=0,033).

Хорватские авторы изучили сравнительную эффективность азитромицина и доксициклина в лечении уреаплазменной инфекции: частота эрадикации *U. urealyticum* была значительно выше в группе терапии азитромицином [35].

Полученные результаты лечения микоплаз-

менной инфекции доксициклином, вероятно, можно объяснить присутствием детерминант резистентности к тетрациклинам в выживших штаммах *U. urealyticum* и *M. hominis*. Однако не исключено, что устойчивость *M. hominis* к доксициклину может быть связана с её геномной перестройкой.

По данным многоцентровых исследований, наиболее эффективны следующие схемы: джозамицин по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней или азитромицин 1,0 г однократно в первый день, затем по 250 мг в течение трех дней подряд [11]. Однако, итальянские авторы описали две точечные мутации в позиции А 2062 в V домене 23 S.P. РНК, ответственные за резистентность *M. hominis* к джозамицину *in vitro*, о чем необходимо помнить при его назначении [28].

Таким образом, возбудители ИППП могут быть причиной воспаления мочеиспускательного канала и могут нарушать репродуктивную функцию у мужчин. Опираясь на положения современной антибактериальной фармакотерапии ИППП, достаточно этиотропной монотерапии, воздействующей на возбудителя уретрита. Исключения составляют случаи микстинфекции (например, хламидийно-трихомонадной), острый восходящий воспалительный процесс (при котором присутствует анаэробная инфекция) и др.

Литература

1. Абрамов, О. И. О результатах типирования штаммов Neisseria gonorrhoeae по ргену / О. И. Абрамов // II ВсеросС. конгресс дерматовенерол., 25-28 сентября 2007 г. Тез. научн. работ. – Санкт-Петербург, 2007. – С. 154.
2. Андрейчев, В. В. Хронический урогенитальный трихомониаз у мужчин как микст-инфекция / В. В. Андрейчев, А. А. Гриценко // X ВсеросС. съезд дерматовенерол. Тез. научн. работ. – М., 2008. – С. 59.
3. Асхаков, М. С. Эффективность этиологического лечения мужчин с неосложненной формой хламидийного уретрита и этиопатогенетической терапии больных хроническим инфекционным уретритом, осложненным простатитом / М. С. Асхаков, В. В. Чеботарев, Н. В. Чеботарева // Методические рекомендации. – Ставрополь, 2010. – 17 С.
4. Асхаков, М. С. Инфекционные уретриты и простатиты: современные методы лечения / М. С. Асхаков, В. В. Чеботарёв. – Saarbrucken, Germany, 2012. – 175 с.
5. Бажин, Ю. А. Chlamydia trachomatis и двойной стандарт в постановке диагноза / Ю. А. Бажин // Росс. научно-практич. конф. дерматовенерол.: Санкт-Петербургские дерматологич. чтения. Мат-лы конф. – Санкт-Петербург, 2005. – С. 69.
6. Воробьёва, Н. Е. Элиминация возбудителя при этиотропной терапии урогенитальной хламидийной инфекции: автореф. дисс.… канд. мед. наук. / Н. Е. Воробьёва. – Санкт-Петербург, 2007. – 23 с.
7. Гомберг, М. А. Лечение уретритов, вызванных Mycoplasma genitalium / М. А. Гомберг, А. М. Соловьёв, И. Н. Анискова, В. П. Ковалык // Лечащий врач. – 2007. – № 7 – С. 12-14.
8. Дерматовенерология, 2008 // Под ред. А. А. Кубановой. – М.: ООО «ДЭКС-ПРЕСС», 2008. – 368 с. – Клинические рекомендации (Российское общество дерматовенерологов).
9. Иванов, А. М. Современный взгляд на микроскопический метод диагностики мочеполового трихомониаза / А. М. Иванов, И. Н. Теличко, Н. В. Раздольская [и др.] // Клинич. дерматол. и венерол. – 2007. – № 2. – С. 28-32.
10. Карамова, А. Э. Антибактериальная терапия урогенитальных инфекций. Сравнительное исследование эффективности вильпрафена и доксициклина / А. Э. Карамова, А. В. Поляков, И. В. Хамаганова // Вестн. дерматол. и венерол. – 2003. – № 6. – С. 41-43.
11. Кисина, В. И. Роль микоплазм в урогенитальной патологии / В. И. Кисина, В. Н. Прилепская, Е. В. Соколовский [и др.] // Врач. – 2007. – № 2. – С. 1-4.
12. Коган, Б. Г. Современная этиотропная терапия трихомониаза / Б. Г. Коган, Т. В. Барабанчик // Ліки України. – 1999. – № 10-11. – С. 30-33.
13. Кошкин, С. В. Урогенитальный хламидиоз: клинико– иммунологическая характеристика, иммуногенетические маркеры, вопросы прогноза и лечения: автореф. дисс.…д-ра мед. наук / С. В. Кошкин. – М., 2008. – 46 с.
14. Кубанова, А. А. Анализ эпидемиологической ситуации и динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путём, и дерматозами на территории Российской Федерации / А. А. Кубанова, И. Н. Лесная, А. А. Кубанов [и др.] // Вестн. дерматол. и венерол. – 2010. – № 5. – С. 4-21.
15. Охотникова, Л. А. Антибиотикорезистентность NEISSERIA GONORRHOEAE в Республике Тыва / Л. А. Охотникова, А. П. Обухов, Н. А. Тальянова, А. М. Чымба // Сибирский журнал дерматол. и венерол. – 2005. – № 6. – С. 97-99.
16. Платонов, А. В. Социально-эпидемиологические аспекты заболеваемости гонореей в Амурской области / А. В. Платонов, С. А. Меркулова, Е. Л. Никипелова // Сибирский журнал дерматол. и венерол. – 2006. – № 7. – С. 101-102.
17. Приказ МЗ и СР от 14.01.2005 г. Протокол ведения больных «Урогенитальный трихомониаз».
18. Прохоренков, В. И. Уреаплазменная инфек-

ция: современное состояние чувствительности и резистентности к антибиотикам / В. И. Прохоренков, М. В. Шапран // Вестн. дерматол. и венерол. – 2006. – № 2. – С. 59-61.
19. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи за 2010-2011 гг. (статистические материалы). – М., 2012. – С. 236.
20. Скрипкин, Ю. К. Рациональная терапия урогенитального хламидиоза / Ю. К. Скрипкин, А. С. Дворников, П. А. Скрипкина // X ВсеросС. конф. дерматовенерол. Тез. научн. работ. – М., 2006. – С. 70.
21. Страчунский, Л. С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – М., 2002. – 381 с.
22. Фриго, Н. В. Лабораторная диагностика ИППП в Российской Федерации. Результаты национального исследования / Н. В. Фриго, С. В. Ротанов, И. Н. Лесная, О. А. Полетаева, С. А. Половщикова // Вестн. дерматол. и венерол. – 2008. – № 5. – С. 33-41.
23. Халдин, А. А. Урогенитальные инфекции «второй генерации» и возможности их этиотропной терапии / А. А. Халдин, А. А. Фадеев, И. М. Изюмова // Лечащий врач. – 2007. – № 4. – С. 39-42.
24. Хрянин, А. А. Клиническая и микробиологическая эффективность метронидазола и орнидазола в лечении урогенитального трихомониаза у мужчин / А. А. Хрянин, О. В. Решетников // Антибиотики и химиотерапия. – 2006. – № 1. – С. 18-21.
25. Чеботарёв, В. В. Урогенитальная хламидийная инфекция / В. В. Чеботарёв. – Ставрополь, 2011. – 206 с.
26. Юнусова, Е. И. Диагностика урогенитального трихомониаза / Е. И. Юнусова // Практическая медицина. – Казань. – Дерматовенерология. – 2009. – № 05 (37). – С. 43-46.
27. Dupin, N. Detection and quantification of Mycoplasma genitalium in male patients with urethritis / N. Dupin, G. Bijaoui, M. Schwarzinger [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 37. – P. 602-605.
28. Furneri, P. Two new point mulations at A, 2062 associated with resistance to 16-membered macrolide antibiotics in mutant strains of Mycoplasma hominis / P. Furneri, G. Rappazzo, M. Musumarra [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2001. – Vol. 45 (10). – P. 2958-2960.
29. Hughes, G. Use of a primary care database to determine trends in genital chlamydia testing, diagnostic episodes and management in U.K. general practice, 1990–2004 / G. Hughes, T. Williams, I. Simms, C. Mercer, K. Fenton, J. Cassell // Sex. Transm. Infect. – 2007. – Vol. 83. – P. 310-313.
30. Jain, A. Chlamydia point-of-care testing: where are we now? / A. Jain // Sex. Transm. Infect. – 2013. – Vol. 89 (2). – P. 88-9.
31. Meri, T. Resistance of Trichomonas vaginalis to metronidazole: report of the first three cases from Finland and optimization of in vitro susceptibility: testing under various oxygen concentrations / T. Meri, T. Jokiranta, L. Suhonen, S. Meri // J. Clin. Microbiol. – 2000. – Vol. 38 (2). – P. 763-7.
32. Morton, R. Genitourinary Chlamydial Infection: a Reappraisal and Hypothesis / R. Morton, G. Kinghorn // Int. J. STD AIDS. – 1999. – Vol. 10. – P. 765-775.
33. Orfanos, C. Spectinomycin resistance Gonokokken – infectionen in der Bandesrepublik Deutschland / C. Orfanos, M. Adler, R. Hornle [et al.] // Hautarzt. – 1989. – Vol. 40 (11). – P. 713-717.
34. Schmid, G. Prevalence on metronidazole – resistant Trichomonas vaginalis in a gynecology clinic / G. Schmid, E. Narcisi, D. Mosure [et al.] // J. Reprod. Meg. – 2001. – Vol. 46. – P. 545-549.
35. Skerk, V. The role of Chlamydia trachomatis in prostatitis syndrome – our experience in diagnosis and treatment / V. Skerk, I. Krhen, V. Cajic [et al.] // Acta. Dermatovenerol. Croat. – 2007. – Vol. 15 (3). – P. 135-140.
36. Taylor-Robinson, D. Mycoplasma genitalium – an up-date / D. Taylor-Robinson // Int. J. STD AIDS. – 2002. – Vol. 13. – P. 145-151.

ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЕКЦИОННЫХ УРЕТРИТОВ

М. С. АСХАКОВ, Н. В. ЧЕБОТАРЕВА,
В. В. ЧЕБОТАРЁВ
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь
Российский университет дружбы народов, Москва

В обзоре представлены результаты современных научных исследований отечественных и зарубежных авторов по изучению этиологии инфекционных уретритов, а также о методах их лечения.

Ключевые слова: этиология, инфекция, уретрит, хламидии, микоплазма, гонококк, трихомонада

CAUSATIVE AGENTS OF INFECTIOUS URETHRITIS

M. S. ASKHAKOV, N. V. CHEBOTARYOVA,
V. V. CHEBOTARYOV
Stavropol State Medical University, Stavropol
Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

This review presents the results of modern scientific researches of domestic and foreign authors on the study of the etiology of infectious urethritis, as well as methods for their treatment.

Key words: etiology, infection, urethritis, chlamydia, mycoplasma, gonococcus, trichomonas

УДК 616.36-02:546.56

БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА. ЧАСТЬ I: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И СКРИНИНГ *

П. В. Корой

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

Определение

Болезнь Вильсона – наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызванное мутацией в *ATP7B* гене на 13-й хромосоме и характеризующееся нарушенной билиарной экскрецией меди и избыточным ее накоплением в организме, преимущественно в печени и головном мозге.

На начальных стадиях болезни медь накапливается в печени, что приводит к развитию гепатита, цирроза или фульминантной печеночной недостаточности. В последующем избыточное количество меди вызывает повреждение других органов и систем, прежде всего головного мозга, что приводит к появлению нервно-психических изменений.

Этиология

Болезнь Вильсона (гепатолентикулярная дегенерация) была впервые описана в 1912 году S. Wilson в статье «Прогрессивная лентикулярная дегенерация: семейное заболевание нервной системы, сочетающееся с циррозом печени». В 1920 году H. Hall доказана наследственная природа заболевания, а в 1953 году A. Bearn и H. Kunkel установили, что болезнь наследуется аутосомно-рецессивно. В 1993 году был идентифицирован абнормальный ген, который экспрессируется в печени, почках, плаценте.

Болезнь Вильсона опосредуется рецессивным геном, расположенным на длинном плече 13-й хромосомы, занимающим примерно 80 kb ДНК и содержащим 22 экзона. Этот *ATP7B* ген кодирует транспортер металлов – АТФ-азу Р-типа, которая экспрессируется главным образом в гепатоцитах, содержится в комплексе Гольджи и функционирует как трансмембранный транспортер меди в гепатоцитах (с ней связывается шесть атомов меди). Медьтранспортирующая АТФ-аза Р-типа имеет значительную гомологию с продуктом гена болезни Менкеса. С одной стороны, переносчик обеспечивает экскрецию меди с желчью и отсутствие или снижение его количества ведет к уменьшенной гепатоцеллюлярной экскреции меди в желчь, что приводит к ее накоплению и повреждению ткани печени. В дальнейшем медь высвобождается в кровоток и накапливается в других органах, таких как головной мозг, почки, роговица. С другой стороны, транспортер обеспечивает инкорпорирование меди с апоцерулоплазмином для образования функционально активного церулоплазмина. Уменьшенное связывание меди с апоцерулоплазмином приводит у большинства пациентов к сниженному содержанию церулоплазмина в крови вследствие короткого периода полужизни апоцерулоплазмина.

Болезнь Вильсона распространена повсеместно с приблизительной частотой 1 на 30-40000 населения. Частота заболевания увеличена среди евреев восточноевропейского происхождения, арабов, итальянцев, японцев, китайцев, индийцев, а также в регионах, где существуют близкородственные браки. Число носителей *ATP7B* мутации (гетерозиготы) составляет около 1 % (1 на 90-150 человек).

К настоящему времени описано более 500 мутаций гена, 380 из которых играют роль в патогенезе заболевания. Большинство мутаций идентифицированы как точные, приводящие к замене аминокислот. Однако также существуют сообщения о делеции, инсерции, миссенс-мутациях и мутациях сплайсинга. Чаще всего описывают точечную мутацию, приводящую к замене гистидина на глутамин (H1069Q), которую обнаруживают примерно у 30 % европейцев и у 65 % австралийцев. Большинство мутаций локализуются в нескольких трансмембранных участках белка и в участке, отвечающем за связь с АТФ.

Наличие большого количества мутаций объясняет различную степень нарушений транспорта меди и соответственно различия в клинической картине и биохимических отклонениях в семьях пациентов с болезнью Вильсона. Существует предположение, что при мутациях, приводящих к нарушению функционального домена АТФазы, заболевание проявляется в более раннем возрасте. У большинства больных мутации на каждой из хромосом различны (составные гетерозиготы), что затрудняет установление соответствия между генотипом и фенотипом. У гетерозиготных носителей гена заболевание не развивается, хотя при биохимическом исследовании выяв-

* *Продолжение лекции в следующем номере журнала*

Корой Павел Владимирович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89282938068; e-mail: paule75@yandex.ru

ляются субклинические изменения в метаболизме меди.

Болезнь Вильсона может быть представлена в виде печеночного, неврологического или психиатрического вариантов заболевания. У детей и молодых людей чаще встречается печеночная форма. Симптомы болезни неспецифичны и не взаимосвязаны с возрастом.

Патогенез

Медь является эссенциальным металлом – важным кофактором для многих белков и ферментов. Обычная диета обеспечивает поступление существенного количества меди, в среднем 2-5 мг в день, тогда как небходимое количество меди составляет 0,9 мг в день. Поэтому большая часть меди, поступающей с пищей, экскретируется из организма (40-75 %). Медь абсорбируется энтероцитами в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тонкой кишки (всасывание в кишечнике колеблется от 25 до 60 %), где ее часть (40-75 %) хелатно связывается с белком металлотионейном, остается в клетке, а затем экскретируется с фекалиями при десквамации эпителия. Другая часть (25-60 %) при участии специфического переносчика (продукта гена болезни Менкеса) поступает в портальный кровоток и транспортируется в во взаимосвязи с альбумином и аминокислотой гистидином. Затем медь из системы воротной вены попадает в гепатоциты с помощью находящегося на их поверхности транспортера меди (hCTR1). Активно поглощаясь гепатоцитами, она быстро удаляется из циркуляции (до 90 %). Небольшая часть связанной с альбумином меди, минуя печень, попадает в системный кровоток и экскретируется почками. В гепатоцитах медь связывается с низкомолекулярными лигандами, например глютатионом, металлотионейном и HAH1 (металлошапероном), которые отвечают за ее транспорт или хранение. В последующем медь включается в клеточный метаболизм, входит в состав секреторного гликопротеина (церулоплазмина), переходит в эндогенные хелаты или выводится с желчью.

Печень утилизирует определенное количество меди для метаболических нужд (медь включается в специфические металлоэнзимы: супероксиддисмутазу, цитохромоксидазу, моноаминоксидазу), синтезирует и секретирует транспортный протеин, содержащий медь – церулоплазмин (α2-глобулин), и экскретирует избыточное количество меди в желчь. Экскреция в желчь может происходить с помощью везикулярного транспорта, путем трансканальцевой ассоциации с глютатионом в комплексе с канальцевым переносчиком органических ионов или посредством транспортирующей медь АТФ-азы, расположенной в канальцевой мембране. Включение металла в церулоплазмин в аппарате Гольджи, также как и выведение с желчью происходит при помощи медьтранспортного протеина – АТФ-азы Р-типа. Процессы, нарушающие экскрецию меди с желчью, ведут к увеличению ее печеночной концентрации. С желчью экскретируется до 80 % всей поступившей в печень меди (1-2 мг в сутки), что имеет ключевое значение в обмене металла, так как в желчи медь связана с крупномолекулярными белками, которые препятствуют ее реабсорбции в тонкой кишке и предотвращают энтерогепатическую циркуляцию.

В патогенезе заболевания ведущую роль играет нарушение баланса между поступлением и экскрецией меди. В то время как интестинальная абсорбция металла при болезни Вильсона не изменена, экскреция меди с желчью значительно снижается, что приводит к ее накоплению в гепатоцитах. Уменьшение экскреции меди обусловлено дефицитом или полным отсутствием продукта гена болезни Вильсона (белка *ATP7B* гена), определяющего транспорт меди в аппарат Гольджи и ее последующее выделение с лизосомами в желчь.

Также нарушается процесс включения меди в апоцерулоплазмин, что характеризуется низким содержанием церулоплазмина в крови, которое имеет диагностическое, но не патогенетическое значение. Медь при участии белка *ATP7B* связывается с апопротеином в аппарате Гольджи, и церулоплазмин выходит из гепатоцита. Нарушение связывания меди с церулоплазмином при болезни Вильсона приводит к снижению концентрации этого белка в крови, так как без меди он обладает меньшей стабильностью.

Когда концентрация меди в клетке превышает допустимые значения, развивается поражение печени. Выступая как прооксидант, металл катализирует образование свободных радикалов и запускает процесс перекисного окисления липидов мембраны и ДНК. Это приводит к нарушению функции плазматической мембраны и мембран митохондрий, выходу лизосомальных энзимов в клетку, нарушению функционирования ДНК и белков, снижению содержания антиоксидантов – глутатиона и витамина Е. Образующийся в результате перекисного окисления липидов малоновый диальдегид стимулирует синтез коллагена, способствуя фиброгенезу. Установлено повышение сывороточных уровней малонового диальдегида и провоспалительных цитокинов и снижение сывороточного токоферола при болезни Вильсона. Недавно появились данные, что поврежденные медью клетки могут запускать как некроз, так и апоптоз гепатоцитов. Имеется мнение, что у пациентов с болезнью Вильсона наряду с перегрузкой медью наблюдается перегрузка печени и головного мозга железом, что может приводить к развитию деменции в среднем возрасте. Более того перегрузка железом ухудшается после лечения болезни Вильсона.

Когда гепатоциты уже не способны накапливать медь или когда она высвобождается из поврежденных клеток в циркулирующую кровь, в крови повышается концентрация меди, не связанной с церулоплазмином. Считают, что именно этот пул отвечает за отложение меди в других тканях. Избыток меди, не связанной с церулоплазмином, выводится почками (в моче увеличивается содержание меди) или она откладывается

в других тканях. При накоплении меди в головном мозге (хвостатое ядро, скорлупа) появляется психическая и неврологическая симптоматика, обусловленная токсическим действием металла на ткань головного мозга. Отложение меди в десцеметовой мембране роговицы проявляется формированием кольца Кайзера-Флейшера.

Недостаточная экскреция меди при болезни Вильсона приводит к ее накоплению в органах и системах в определенной последовательности. После рождения ребенка с дефектным геном болезни Вильсона медь начинает накапливаться первоначально в печени. Поэтому у детей болезнь Вильсона обычно манифестирует одним из вариантов поражения печени, которое клинически проявляется в возрасте старше 3-5 лет, хотя практически с рождения может определяться умеренно повышенный уровень аминотрансфераз. Печеночная манифестация болезни Вильсона отмечается наиболее часто – у 42 % больных.

После того как печень насыщается медью, что в ряде случаев происходит бессимптомно, мель накапливается последовательно в других органах и системах, прежде всего в центральной нервной системе, что ведет к нейропсихическим проявлениям, которые развиваются чаще всего на втором и третьем десятилетиях жизни. Неврологическая и психическая манифестации наблюдаются у 34 и 10 % пациентов с болезнью Вильсона соответственно. У некоторых пациентов печеночная манифестация сочетается с неврологической или психической.

У 15 % больных заболевание проявляется гематологическими синдромами и прежде всего гемолитической анемией. В роговице медь накапливается практически одновременно с появлением нейропсихической симптоматики. Поэтому кольцо Кайзера-Флейшера может отсутствовать у детей и подростков с печеночной манифестацией болезни Вильсона.

Клиническая картина

В западных странах клинические проявления болезни Вильсона появляются в детском и подростковом возрасте, хотя манифестация заболевания может расширяться во времени и распространяться до четвертой декады жизни. В Индии и странах Дальнего Востока симптомы болезни могут начинаться раньше, преимущественно у детей 5-6 лет. Средний возраст возникновения симптомов колеблется между 5 и 35 годами. Тем не менее, болезнь Вильсона все чаще и чаще диагностируется у детей моложе 5 лет, описаны случаи диагностики цирроза печени у трехлетних детей, а острой печеночной недостаточности в пятилетнем возрасте. С другой стороны, генетический анализ с выявлением характерных мутаций позволил диагностировать болезнь Вильсона у людей старше 60 лет, в редких случаях процесс развивается на восьмом десятилетии жизни. Хотя верхний возрастной лимит для болезни Вильсона ограничивается сорока годами, наличие неврологических и психиатрических симптомов, а также гистологических или биохимических признаков болезни у пациентов старшей возрастной группы является серьезным основанием для их детального обследования.

Поражение печени

Спектр патологии печени при болезни Вильсона может варьировать от бессимптомного с биохимическими нарушениями до острой печеночной недостаточности. У детей с отсутствием симптомов случайно обнаруживается увеличение печени или повышенные значения аминотрансфераз. У некоторых пациентов клиническая картина может напоминать острый вирусный гепатит, в других случаях она неотличима от аутоиммунного гепатита. У части больных выявляются гистологические проявления стеатоза по данным биопсии печени. Многие пациенты имеют проявления хронической патологии печени и компенсированного или декомпенсированного цирроза печени. В ряде случаев определяется только изолированная спленомегалия вследствие бессимптомного цирроза с портальной гипертензией. У больных могут иметь место преходящие эпизоды желтухи вследствие гемолиза или острой печеночной недостаточности с или без Кумбс-негативной анемии.

Как правило, поражение печени при болезни Вильсона протекает в виде острого гепатита, хронического гепатита, цирроза печени и острой печеночной недостаточности (фульминантной печеночной недостаточности). Печеночные проявления обычно предшествуют неврологической и психиатрической симптоматике (в среднем на 10 лет). Разброс симптомов вариабелен от бессимптомных форм с биохимическими отклонениями до обнаружения признаков цирроза печени и его осложнений. Бессимптомные формы встречаются в 5-23 % случаев. Основные симптомы у больных с печеночной формой включают желтуху, анорексию и рвоту в 14-44 % случаев, асцит и отеки в 14-50% случаев. Варикозное кровотечение отмечается у 3-6% больных, гепатоспленомегалия выявляется в 15-49 % случаев, геморрагические проявления – в 3-8 % случаев, сочетание гемолиза с поражением печени – у 5-20 % пациентов.

Острый гепатит: примерно у 25 % пациентов заболевание начинается остро с появления эпизодов желтухи, астенического синдрома, анорексии, абдоминального дискомфорта, которые самостоятельно разрешаются и наступает временное клинико-биохимическое улучшение. Острый гепатит при болезни Вильсона протекает также как другие формы острых гепатитов.

При биохимическом исследовании определяются измененные печеночные функциональные тесты, серологические маркеры вирусных гепатитов оказываются отрицательными, может диагностироваться Кумбс-негативная гемолитическая анемия, низкий уровень мочевой кислоты. После клинического «выздоровления» печеночные функциональные тесты сохраняются измененными. По данным биопсии печени отмечается отек гепатоцитов, единичные некрозы, умеренная лимфоцитарная инфильтрация.

Хронический гепатит: представляет наиболее частую манифестацию болезни Вильсона у

подростков и молодых пациентов и характеризуется всеми клиническими и биохимическими признаками данного заболевания (различная степень желтушного синдрома, высокая активность аминотрансфераз, гипергаммаглобулинемия). Появляется неврологическая и психическая симптоматика, Кумбс-отрицательная анемия, обнаруживается кольцо Кайзера-Флейшера.

По данным биопсии печени выявляются баллонная дистрофия и некрозы гепатоцитов, воспалительная инфильтрация моноцитами, фиброз портальных трактов, гликогеновая вакуолизация ядер гепатоцитов, перипортальный стеатоз. Особенностью заболевания является диссоциация между умеренным повышением уровня аминотрансфераз и наличием выраженных некрозов в печени. Ответ этой группы больных на терапию медьхелатирующими препаратами, как правило, хороший.

Больные с признаками аутоиммунного гепатита у взрослых или детей, не отвечающие на иммуносупрессивную терапию, должны быть тщательно обследованы на предмет болезни Вильсона, так как увеличенные иммуноглобулины и циркулирующие аутоантитела могут выявляться при обоих состояниях.

Фульминантная печеночная недостаточность: представляет собой редкое и одновременно неблагоприятное в прогностическом отношении проявление болезни Вильсона. Без хирургической коррекции смертность составляет 95 % вследствие развития тяжелой печеночной и почечной недостаточности. Приблизительно 6-12 % случаев фульминантной недостаточности, требующей трансплантации печени, обусловлены болезнью Вильсона.

Очень часто фульминантная печеночная недостаточность является первым клиническим проявлением патологии печени у пациентов с болезнью Вильсона, при обследовании у них, как правило, выявляется прогрессирующий цирроз. Предполагается, что наличие интеркуррентных заболеваний, таких как вирусная инфекция и лекарственная токсичность, может дать толчок быстрому прогрессированию печеночной патологии. Иногда у больных с острой печеночной недостаточностью, вызванной вирусным гепатитом, обнаруживается латентная болезнь Вильсона.

Большинство пациентов с фульминантной печеночной недостаточностью вследствие болезни Вильсона имеют характерный комплекс клинических симптомов: соотношение женщины:мужчины 2-4:1, относительно умеренное повышение сывороточных аминотрансфераз в начале болезни (менее 2000 ед/л), нормальные или субнормальные уровни щелочной фосфатазы, Кумбс-негативная гемолитическая анемия с картиной острого внутрисосудистого гемолиза, коагулопатия, не реагирующая на парентеральное введение витамина К, быстрое прогрессирование почечной недостаточности.

Обычно она развивается у подростков и молодых больных (молодых женщин) и практически всегда приводит к летальному исходу. Может манифестировать у пациентов, внезапно прекративших лечение. Клиническая картина схожа с фульминантной печеночной недостаточностью, вызванной вирусными или токсическими факторами (прогрессирующая желтуха, асцит, печеночная и почечная недостаточность). Массивное высвобождение меди из печени способствует формированию Кумбс-отрицательной гемолитической анемии и острой почечной недостаточности. Умеренное повышение активности аминотрансфераз не характерно для фульминантной печеночной недостаточности, вызванной другими причинами, и ведет к недооценке тяжести болезни. Содержание меди в крови и моче увеличено. У половины пациентов кольца Кайзера-Флейшера могут отсутствовать. Сочетание выраженной желтухи, анемии, низких значений холинэстеразы и щелочной фосфатазы, умеренного повышения аминотрансфераз при фульминантной печеночной недостаточности подозрительно на болезнь Вильсона.

При биопсии печени определяются микровезикулярный стеатоз, баллонная дегенерация клеток, массивные коагуляционные некрозы гепатоцитов, коллапс стромы, пигментосодержащие клетки Купфера, тельца Мэллори.

Пациенты с фульминантной печеночной недостаточностью не реагируют на терапию медьхелатирующими соединениями, единственным способом лечения является трансплантация печени.

Цирроз печени: длительное время может протекать бессимптомно или малосипмтомно. Однако он обнаруживается практически у всех пациентов с неврологическими изменениями, связанными с болезнью Вильсона. Клинические проявления цирроза (телеангиэктазии, спленомегалия, асцит, симптом «головы медузы») и его осложнения, а также биохимические отклонения не отличаются от таковых при циррозе печени другой этиологии. Печеночная декомпенсация связана с увеличенными уровнями билирубина, сниженными показателями альбумина и факторов свертывания, асцитом, отеками, печеночной энцефалопатией. По данным биопсии печени определяется смешанная макро- микронодулярная форма заболевания, окраска узлов может меняться в зависимости от степени накопления меди. У больных циррозом печени необходимо исключать болезнь Вильсона при наличии следующих признаков: молодой возраст пациентов, нейропсихическая симптоматика, Кумбс-негативная гемолитическая анемия, кольцо Кайзера-Флейшера, семейный анамнез по болезни Вильсона.

Неврологические проявления

Болезнь Вильсона может манифестировать различным спектром неврологических, поведенческих или психиатрических нарушений, которые могут быть первыми проявлениями, возникающими одновременно с печеночными симптомами или несколькими годами позже. Неврологическая форма болезни обычно развивается позже, чем печеночная, преимущественно во второй-третьей декаде жизни, но может появляться и в детстве.

Так, при детальном неврологическом обследовании в педиатрической практике выявляются ранние отклонения, такие как изменения поведения, нарушения школьной работы, неспособность выполнять задания, требующие хорошей координации глаз и рук, нарушения почерка. В ряде случаев появление симптомов может отодвигаться до пятого десятилетия жизни. У большинства больных с неврологической формой дополнительно присутствуют клинические признаки поражения печени, как правило, протекающие бессимптомно.

Неврологические симптомы могут быть небольшой выраженности и исчезать на многие годы, или, наоборот, быстро развиваются и в течение нескольких месяцев приводят к полной инвалидности. Неврологические нарушения классифицируются на: акинетически-ригидный синдром, подобный болезни Паркинсона; псевдосклероз, проявляющийся тремором; атаксию и дистонический синдром. В ряде случаев неврологические знаки очень трудно классифицируются, так как пациенты имеют более чем одно нарушение, каждое различной степени тяжести.

Для тремора характерно грубое, нерегулярное проксимальное дрожание с появлением симптома «взмаха крыла». Дистония может быть локальной, сегментарной или очень тяжелой с вовлечением всех частей тела, что приводит к тяжелым контрактурам. Очень часты моторные нарушения с вовлечением краниального региона и клинически манифестирующие как дизартрия (может быть мозжечковая или экстрапирамидная, ведущая к афонии), слюнотечение или орофарингеальная дистония. Гримасничанье лица, открытая нижняя челюсть, слюнотечение и ретракция губ являются характерными проявлениями. К частым ранним неврологическим симптомам относятся изменения речи. Тремор-ригидный синдром (ювенильный паркинсонизм) должны настораживать в отношении болезни Вильсона. Из-за увеличивающейся трудности в контроле движений или прогрессивной дистонии пациент прикован к постели и не способен ухаживать за собой. В результате, он становится глубоким инвалидом, тревожным, но не способным говорить. В случаях вовлечения печени в патологический процесс неврологические симптомы маскируются симптомами печеночной энцефалопатии.

Наблюдаются три главных неврологических проблемы, связанных с нарушением двигательной функции, – дистония, нарушения координации и тремор. Симптомы начинаются незаметно, с появления одного симптома, далее заболевание прогрессирует, и присоединяются дизартрия, дисфагия, неуклюжесть, флексорно-экстензорный тремор кистей, повышенная саливация, нарушения походки и маскообразное лицо. Вследствие псевдобульбарного паралича может развиваться преходящая дисфагия с повышенным риском аспирации. Дистония может вовлекать любую часть тела, приводя к гротескным положениям конечностей, шеи и туловища. Примерно у 6 % больных отмечаются эпилептические припадки. Ригидность с явными признаками паркинсонизма, сгибательные контрактуры, большие эпилептические припадки и мышечная спастичность встречаются реже, в основном, на поздних стадиях заболевания. Могут быть потеря памяти, мигренеподобные головные боли и бессонница. Автономные нарушения включают ортостатическую гипотензию, потливость, дисфункцию кишечника, мочевого пузыря, сексуальную дисфункцию. Несмотря на выраженную неврологическую симптоматику познавательная функция обычно сохраняется. Для этой патологии не характерны сенсорные отклонения и мышечная слабость. При адекватной терапии медьхелатирующими препаратами неврологическая симптоматика значительно уменьшается.

По данным магнитно-резонансной и компьютерной томографии головного мозга определяется поражение базальных ганглиев, реже – моста, продолговатого мозга, таламуса, мозжечка и подкорковых областей. Выделяют три группы неврологических симптомов, которые соотносятся со структурными изменениями по данным магнитно-резонансной томографии (табл. 1).

Таблица 1

Соотношение неврологических симптомов болезни Вильсона с результатами магнитно-резонансной томографии головного мозга

Неврологические симптомы	Изменения по данным МРТ
1-я группа – псевдопаркинсоническая	
Брадикинезия	Дилатация III желудочка
Ригидность	
Нарушение познавательной функции	
2-я группа – псевдосклеротическая	
Атаксия	Очаговое поражение таламуса
Тремор	
Снижение функциональной способности	
3-я группа – дискинетическая	
Дискинезия	Очаговое поражение скорлупы (putamen) и бледного шара (globus pallidus)
Дизартрия	
Синдром органических изменений личности	

Патологическая анатомия нервной системы: при развернутой картине болезни Вильсона явные макроскопические изменения обнаруживаются в чечевицеобразных ядрах в виде их дистрофии и обесцвечивания с кистозной дегенерацией, появления мелких ямок и растрескиваний поверхности разреза. Подобные изменения наблюдаются в таламусе, субталамической области и даже в белом веществе мозга.

Микроскопически основные патологические изменения отмечаются в участках центральной нервной системы с максимальным содержанием меди. Самая большая концентрация меди определяется в таламусе, затем следуют скорлупа чечевицеобразного ядра и кора головного мозга. Характерные признаки болезни Вильсона – это нейроглиальные изменения, увеличение количества астроцитов в сером веществе чечевицеобразных ядер. Отекшая глия подвержена появлению полостей и участков

размягчения, могут образовываться полости с губковидной дегенерацией. Уменьшение количества нейронов сопровождается разрастанием глии и астроцитов и образованием волокнистых глиальных белков. В участках лентикулярной дегенерации находят характерные для болезни Вильсона клетки Опальского (большие клетки до 35 мкм в диаметре с хорошо гранулированной цитоплазмой и одним или несколькими ядрами, расположенными эксцентрично), образующиеся при дегенерации астроцитов. До настоящего времени не ясно, развиваются ли глиальные изменения вторично вследствие стимуляции медью синтеза белка металлотионейна в определенных участках мозга с протоплазматическими астроцитами или селективное поражение глиальных клеток обусловлено другими, еще неизвестными факторами.

Психические изменения

Поведенческие и психиатрические симптомы очень часто встречаются при болезни Вильсона и могут предшествовать неврологическим и печеночным симптомам. У трети пациентов болезнь манифестирует с психиатрических нарушений. Психические изменения развиваются практически у всех больных с неврологической симптоматикой, при этом их тяжесть коррелирует с тяжестью неврологических изменений.

У детей с болезнью Вильсона вначале наблюдаются уменьшенная школьная работоспособность и способность к обучению (отставание в изучении школьной программы). Позднее присоединяются изменения личности, импульсивность, лабильность настроения, повышенная эмоциональность, сексуальный эксгибиционизм и гиперсексуальность, неадекватное, в ряде случаев антисоциальное поведение, тревожность, депрессия, которая может вести к суицидальным попыткам. Эти симптомы часто маскируются поведенческими проблемами, ассоциированными с пубертатным периодом. У пожилых пациентов могут встречаться психотические нарушения, напоминающие паранойю, шизофрению или депрессию, возможно появление отклонений в поведении. Вместе с тем, шизоидоформный психоз, большая депрессия, патологический страх встречаются редко. Серьезные когнитивные нарушения развиваются у больных с выраженной неврологической формой, но, в целом, когнитивная функция серьезно не нарушается. Психическая симптоматика значительно уменьшается или полностью разрешается при проведении терапии медьхелатирующими препаратами.

Пациенты с нейропсихиатрической формой имеют сопутствующую клинически манифестную болезнь печени, но в большинстве случаев поражение печени диагностируется на основании лабораторных методов, методов визуализации и биопсии печени. Около половины больных имеют тяжелый фиброз или цирроз печени, хотя в ряде случаев изменения печеночной паренхимы могут полностью отсутствовать по данным биопсии.

Офтальмологические симптомы

Кольцо Кайзера-Флейшера. Описанное двумя немецкими офтальмологами Кайзером в 1902 году и Флейшером в 1903 году, оно представляет собой золотисто-коричневое или зеленоватое окрашивание, обусловленное отложением электронно-плотных гранул меди и серы на внутренней поверхности роговицы в десцеметовой мембране (рис. 1). Обычно его формирование начинается с двух пятен на 6 и 12 часах, которые вытягиваются и замыкаются в кольцо. Кольцо Кайзера-Флейшера может определяться при обычном осмотре, однако наиболее точным методом диагностики является исследование в щелевой лампе. Его выявляют у 90-95 % пациентов с неврологической формой, и только у 44-62 % больных с печеночной симптоматикой. У детей с печеночной формой заболевания кольца Кайзера-Флейшера, как правило, отсутствуют. Кольцо Кайзера-Флейшера не является патогмоничным для болезни Вильсона, оно также обнаруживается при хронических холестатических заболеваниях печени (внутрипеченочный холестаз у детей, частичная билиарная атрезия, первичный билиарный цирроз).

Рис. 1. Кольцо Кайзера-Флейшера у пациента с болезнью Уилсона.

Подсолнечная катаракта. Так называемая подсолнечная катаракта встречается при болезни Вильсона в случаях наличия кольца Кайзера-Флейшера. Она представляет собой зеленый или золотистый диск в передней капсуле хрусталика с радиальными «лепестками» из задней капсулы, который не вызывает нарушений зрения и представляет собой депозиты меди в хрусталике. При проведении медьхелатирующей терапии разрешается быстрее, чем кольцо Кайзера-Флейшера. Исчезновение подсолнечной катаракты и колец Кайзера-Флейшера не коррелирует с резолюцией клинических симптомов, а повторное их появление у леченных пациентов свидетельствует об отсутствии у них комплайнса.

Гематологические проявления

Развитие преходящих эпизодов желтухи при болезни Вильсона может быть обусловлено неиммунной формой гемолитической анемии. Гемолиз может возникать как единственный острый эпизод или в виде серии рецидивов или

носить хронический характер. Он на несколько лет может предшествовать печеночной манифестации болезни Вильсона. Острый внутрисосудистый гемолиз, ассоциированный с болезнью Вильсона, может присутствовать в клинической картине у 12-25 % больных. Описаны случаи развития во время беременности гемолиза и острой печеночной недостаточности, как проявлений болезни Вильсона, которые имитировали возникновение HELLP-синдрома. В основе формирования гемолиза лежит значительное поступление меди из печени в кровь, которая, попадая в эритроциты, выступает как прооксидант. Поэтому всем подросткам и молодым пациентам с Кумбс-отрицательной гемолитической анемией необходимо проводить скрининг на болезнь Вильсона.

Другими гематологическими нарушениями являются коагулопатия в результате сниженного синтеза факторов свертывания крови, а также лейкопения и тромбоцитопения как проявления гиперспленизма у больных циррозом печени.

Патология почек

К различным нарушениям функции почек, ассоциированным с болезнью Вильсона, относятся снижение клубочковой фильтрации, развитие проксимальных тубулярных дефектов, связанных с токсическим действием меди на почечные тубулярные клетки (поражение проксимальных отделов почечных канальцев) и проявляющихся аминоацидурией, глюкозурией, урикозурией, гиперфосфатурией и гиперкальцийурией. Дистальный ренальный тубулярный ацидоз служит предрасполагающим фактором к возникновению нефролитиаза, встречающегося у 16 % пациентов. Он, в свою очередь, очень часто сопровождается наличием микрогематурии у пациентов с болезнью Вильсона. У большинства больных терапия медьхелатирующими препаратами приводит к улучшению функции почек. Вместе с тем назначение D-пеницилламином может быть ассоциировано с тяжелыми побочными эффектами со стороны почек, такими, как нефротический синдром и синдром Гудпасчера.

Изменения костно-суставной системы

Более чем у половины пациентов при рентгенологическом исследовании наблюдается остеопения, обусловленная остеомаляцией и/или остеопорозом. Эти изменения, вероятно, связаны с ренальными тубулярными дефектами (гиперкальцийурия и гиперфосфатурия). Остеоартрит с вовлечением крупных суставов (тазобедренный и коленный суставы), суставов запястья и позвоночника встречается у 25-50 % пациентов, чаще в возрасте старше 20 лет. При рентгенологическом исследовании определяются дегенеративные изменения в виде остеофитов, остеосклероза, подхрящевых псевдокист и фрагментаций кости. Описаны случаи развития хондрокальциноза.

Патология сердечно-сосудистой системы

Изменения на ЭКГ обнаруживаются у 34 % больных. Они включают гипертрофию левого или обоих желудочков, синдром ранней реполяризации, изменение сегмента ST и зубца T, аритмии. У 19 % пациентов наблюдается ортостатическая гипертензия. В целом, при болезни Вильсона развивается кардиомиопатия.

Изменения желчевыделительной системы

Цирроз печени и гемолиз создают предпосылки для развития холелитиаза, частота которого выше, чем в популяции. По своему составу камни чаще всего пигментные или холестериновые. Кроме того описаны случаи развития панкреатита.

Изменения эндокринной системы

Характерны отсроченное половое созревание, гинекомастия, аменорея, нарушения менструального цикла, бесплодие, высокая частота самопроизвольных абортов. Описаны случаи гипопаратиреоза (в результате отложения меди), нарушения толерантности к глюкозе, гигантизма.

Дерматологические изменения

Достаточно редкими, но характерными симптомами являются голубые лунки у ногтевого ложа (рис. 2). В литературе встречаются упоминания о наличии гиперпигментации кожи и acanthosis nigricans у пациентов с болезнью Вильсона.

Рис. 2. Голубые лунки у ногтевого ложа при болезни Уилсона.

Скрининг

Скрининг на болезнь Вильсона необходимо проводить у пациентов в возрасте от 3 до 40 лет, имеющих следующие признаки и симптомы:

– необъяснимое увеличение уровня аминотрансфераз,

– неуточненная этиология фульминантной печеночной недостаточности, хронического гепатита, цирроза печени,

– неврологические изменения неустановленной этиологии: изменение поведения, нескоординированность, тремор, дискинезия,

– психические симптомы в комбинации с неврологическими изменениями или признаками патологии печени, а также рефрактерность к традиционной терапии,

– кольцо Кайзера-Флейшера, определяемое при обычном исследовании,

– необъяснимая приобретенная Кумбс-отрицательная гемолитическая анемия,

– семейный анамнез по болезни Вильсона.

БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА. ЧАСТЬ I: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, СКРИНИНГ

П. В. КОРОЙ
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

В лекции представлены современные представления об этиологии, патогенезе и клинических проявлениях болезни Вильсона.

Ключевые слова: болезнь Вильсона, этиология, патогенез, клинические проявления, скрининг

WILSON'S DISEASE. PART I: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, CLINICAL MANIFESTATIONS, SCREENING

P. V. KOROY
Stavropol State Medical University, Stavropol

The lecture presents the current understanding of the etiology, pathogenesis and clinical manifestations of Wilson's disease.

Key words: Wilson's disease, etiology, pathogenesis, clinical manifestations, screening

НОВОСТИ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА ПРИ СТАВРОПОЛЬСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ

АЛЕКСАНДРОВА С. Б.

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ НЕЙРОПЕПТИДЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни выполнена и защищена в ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор В. В. Павленко.

Дата защиты: 16.09.2014 на заседании диссертационного совета Д 208.098.01.

Цель исследования – определить клинико-диагностическое и прогностическое значение вещества Р (SP), вазоинтестинального пептида (VIP) и нейротензина (NT) у больных с язвенным колитом.

Проведено комплексное изучение особенностей содержания провоспалительных нейропептидов в сыворотке крови и ткани толстой кишки у больных язвенным колитом. Установлен факт повышения уровней SP, VIP и снижения уровня NT в сыворотке крови, а также повышения содержания SP, NT и снижения уровня VIP в слизистой оболочке толстой кишки в период острых клинических проявлений язвенного колита. Не установлено зависимости уровня изучаемых показателей от половой принадлежности и возраста пациентов с язвенным колитом. Показана зависимость продукции изучаемых нейропептидов от тяжести течения, распространенности деструктивного процесса, наличия системных проявлений и индекса клинической активности язвенного колита. Показано, что при тяжелом, тотальном язвенном колите, с системными проявлениями, непрерывным характером течения и максимальной степенью активности уровень SP и VIP в сыворотке крови был наиболее высоким, а NT, наоборот, значительно снижен. В тоже время, содержание некоторых нейропептидов в слизистой оболочке толстой кишки отличалось от их уровня в периферической крови. Так, наибольшие уровни SP и NT и наименьшие – VIP в ткани кишки регистрировались при тяжелом течении язвенного колита, с системными проявлениями, тотальным поражением толстой кишки, непрерывном течении и максимальной степенью активности воспалительного процесса в слизистой оболочке толстой кишки. Установлена положительная корреляционная зависимость между индексом клинической активности и уровнем SP и VIP в сыворотке крови, SP и NT в слизистой оболочке толстой кишки, и обратная – с NT в периферической крови и VIP в слизистой оболочке толстой кишки. Охарактеризована динамика продукции SP, NT и VIP в периферической крови и слизистой оболочке толстой кишки больных язвенным колитом в динамике стационарного этапа лечения и в течение 48 недель наблюдения за больными. Проведена оценка влияния основных групп препаратов на содержание SP, NT и VIP в сыворотке крови и слизистой оболочке толстой кишки. Установлено, что ингибитор ФНО-α Инфликсимаб обладает наибольшей ингибирующей активностью в отношении продукции изучаемых нейропептидов. Показано, что стойкой клинической ремиссии язвенного колита свойственна нормализация продукции провоспалительных нейропептидов. С использованием математического аппарата

интеллектуального классификационного анализа – нейросетевого моделирования, определена вероятность эффективности предстоящего лечения больных язвенным колитом.

Комплексное изучение содержания провоспалительных нейропептидов, в частности вещества Р, нейротензина, вазоинтестинального пептида в сыворотке крови и ткани толстой кишки даёт возможность расширить имеющиеся научные представления о патогенезе язвенного колита. Установленные уровни нейропептидов в периферической крови и в слизистой оболочке толстой кишки больных язвенным колитом и выявленные взаимосвязи показателей с фазой болезни, локализацией воспалительного процесса, клинической активностью, характером течения заболевания, системными проявлениями могут использоваться в качестве дополнительных клинико-диагностических критериев рассматриваемой патологии. Охарактеризована динамика продукции провоспалительных нейропептидов больных язвенным колитом на фоне базисной терапии через 6 и 48 недель наблюдения. Показано, что в случае положительного ответа на проводимую терапию и формирование стойкой клинико-эндоскопической ремиссии содержания изучаемых нейропептидов в периферической крови и в слизистой оболочке толстой кишки нормализуется. В случаях отсутствия признаков формирования клинической ремиссии, но при позитивной динамике течения болезни отмечена лишь тенденция к нормализации нейропептидов как в периферической крови, так и в слизистой оболочке толстой кишки, что отражает ограниченные возможности стандартной фармакотерапии в плане коррекции метаболических расстройств у данной группы больных и создает предпосылки для очередной атаки язвенного колита. Использование биологического препарата Инфликсимаба у больных с резистентными формами язвенного колита способствует нормализации уровней вещества Р, вазоинтестинального пептида и нейротензина в крови и слизистой оболочке толстой кишки уже в начальный период формирования клинической ремиссии язвенного колита. Установлено, что сохранению стойкой клинико-эндоскопической ремиссии язвенного колита в течение года свойственны нормальные уровни вещества Р, вазоинтестинального пептида и нейротензина как в периферической крови, так и в слизистой оболочке толстой кишки. На основании полученных результатов исследования разработаны дополнительные прогностические критерии возможного течения язвенного колита, а также предложен алгоритм ведения больных язвенным колитом врачам первичного звена здравоохранения.

НОВИКОВА М. В.

ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА И ВОЗМОЖНОСТИ ОБСЛЕДОВАНИЯ МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И АРИТМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни выполнена и защищена в ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор А. В. Ягода.

Дата защиты: 16.09.2014 на заседании диссертационного совета Д 208.098.01.

Цель исследования – оптимизировать диагностику и стратификацию аритмического синдрома у молодых пациентов на основе фенотипического анализа внешних и висцеральных признаков дисплазии соединительной ткани.

Получены новые данные о частоте диспластических признаков и фенотипов у молодых пациентов с нарушениями сердечного ритма и проводимости. На большом клиническом материале проведена комплексная инструментальная (с использованием ЭКГ покоя, холтеровского мониторирования, чреспищеводного электрофизиологического исследования) оценка характера функционирования пейсмекеров и проводящей системы при дисплазии соединительной ткани. У больных дисплазией соединительной ткани с аритмическим синдромом показана высокая частота прогностически значимых нарушений сердечного ритма (пароксизмальных тахиаритмий, желудочковой экстрасистолии высоких градаций, нарушений СА- и АВ-проведения, пауз асистолии > 2,5 сек). Доказана информативность отдельных диспластических признаков и их комбинаций (воронкообразная деформация грудной клетки, атрофических стрий, плоскостопия и др.) для верификации прогностически значимых аритмий в целом и электрофизиологически диагностируемых нарушений сердечного ритма (дисфункции синусового узла и синоатриального проведения, атриовентрикулярного узла и атриовентрикулярного проведения, синдромов

предвозбуждения желудочков), в частности. Разработана и предложена для практического использования последовательность обследования молодых пациентов с дисплазией соединительной ткани и аритмическим синдромом.

Установлено, что комплекс фенотипических признаков – астенический тип конституции, сколиоз, гипермобильность суставов, сочетание пролапса митрального клапана и аномально расположенных хорд – может быть использован в качестве скрининга для целенаправленной диагностики аритмического синдрома у молодых пациентов. Холтеровское мониторирование и чреспищеводное электрофизиологическое исследование позволяют выявить у этих больных прогностически значимые нарушения сердечного ритма. Разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм диагностики аритмий, включая прогностически значимые нарушения сердечного ритма у пациентов с дисплазией соединительной ткани. Предложена тактика обследования больного дисплазией соединительной ткани на различных этапах (поликлиника – кардиологический диспансер), с участием врача общей практики (участкового врача), кардиолога, аритмолога. Результаты исследований могут быть использованы как основа формирования более эффективных лечебно-диагностических подходов к молодым пациентам с системными нарушениями соединительной ткани.

АТАНЕСЯН Р. А.

ДИАГНОСТИКА И СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАДЕРЖКИ РОСТА РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА У ДЕТЕЙ

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия выполнена и защищена в ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: кандидат медицинских наук, доцент Л. Я. Климов.

Дата защиты: 16.09.2014 на заседании диссертационного совета Д 208.098.01.

Цель исследования – совершенствование клинико-лабораторной диагностики различных форм низкорослости у детей и подростков, оптимизация заместительной терапии препаратами рекомбинантного гормона роста пациентов с соматотропной недостаточностью и низкорослостью, обусловленной генетическими синдромами.

Представлена возрастно-половая и нозологическая структура заболеваний, сопровождающихся формированием низкорослости у детей и подростков Ставропольского края. Изучена распространённость неэндокринных и эндокринных форм низкорослости у детей и подростков Ставропольского края. Поведена комплексная оценка клинико-антропометрических и лабораторно-инструментальных показателей у детей в зависимости от формы низкорослости. Проанализированы результаты лечения препаратами рекомбинантного гормона роста у детей и подростков с соматотропной недостаточностью в зависимости от уровня стимулированного гормона роста в провокационных пробах. Впервые проведён комплексный анализ клинико-анамнестических факторов, влияющих на результаты ростостимулирующей терапии у детей и подростков с дефицитом гормона роста. Выявлена взаимосвязь между уровнем биологической зрелости и результатами заместительной терапии препаратами рекомбинантного гормона роста у детей и подростков с соматотропной недостаточностью.

В результате проведённого исследования получены достоверные данные о распространённости дефицита гормона роста среди детей и подростков Ставропольского края. Определена нозологическая и возрастно-половая структура пациентов с нанизмом эндокринного и неэндокринного генеза по данным обращаемости. Показано, что возраст этиологической верификации задержки роста у детей в Ставропольском крае приходится на начало пубертата, что свидетельствует о низкой настороженности врачей амбулаторного звена и недостаточном первичном скрининге детей с низкорослостью. Продемонстрировано, что тактика наблюдения и результаты ростостимулирующей терапии детей с соматотропной недостаточностью не зависят от уровня исходного показателя стимулированного гормона роста в провокационных пробах с инсулином и клофелином. Установлено, что своевременная диагностика и начало терапии препаратами рекомбинантного гормона роста до наступления пубертатного периода является благоприятным прогностическим фактором, определяющим более высокую эффективность заместительной ростостимулирующей терапии.

Раздел подготовил П. В. Корой

ТРЕБОВАНИЯ И УСЛОВИЯ ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛ «ВЕСТНИК МОЛОДОГО УЧЕНОГО»

1. Общие положения

В журнале «Вестник молодого ученого» публикуются статьи по всем медицинским специальностям молодых ученых (соискателей, аспирантов, докторантов), в том числе в соавторстве.

В журнале публикуются передовые статьи, оригинальные исследования, обзоры, клинические наблюдения, информационные материалы, письма в редакцию. Все материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. Рецензирование статей анонимное.

2. Основные требования к статьям, представляемым для публикации в журнале

Статья (за исключением обзоров) должна содержать новые научные результаты.

Статья должна соответствовать тематике и научному уровню журнала.

Статья должна быть оформлена в полном соответствии с требованиями к оформлению статей (см. п. 3 Требования к оформлению статей для публикации в журнале «Вестник молодого ученого»).

3. Требования к оформлению статей для публикации в журнале «Вестник молодого ученого»

Статья, набранная в текстовом редакторе World, шрифт Times New Roman, 12, междустрочный интервал 1,5 (в таблицах междустрочный интервал 1), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные – 20 мм. Стиль статьи должен быть ясным, лаконичным.

Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) УДК; 2) название статьи (заглавными буквами); 3) инициалы и фамилию автора (ов); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) введение (без выделения подзаголовка); 6) материал и методы; 7) результаты и обсуждение; 8) заключение (выводы); 9) таблицы, рисунки; 10) подписи к рисункам; 11) литература; 12) резюме; 13) ключевые слова. Пункты 2–5 помещаются через пробел между ними.

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

Таблицы, рисунки (иллюстрации). Каждая таблица печатается на отдельной странице в формате RTF, должна иметь название и порядковый номер (в верхней части таблицы). В сносках указывать статистические методы оценки вариабельности данных и достоверности различий. Ссылка на таблицу и рисунок по тексту оформляется следующим образом: (табл. 1 (2, 3 и т. д.) или (рис. 1 (2, 3 и т. д.). Место в тексте, где должна быть помещена таблица или рисунок, обозначается на поле слева квадратом с указанием в нем номера таблицы или рисунка. Общее количество таблиц и рисунков в статье должно быть не более 3. Данные рисунков не должны повторять материалы таблиц. Иллюстрации (черно-белые) представляются в 2-х экземплярах (с обязательной подписью и указанием номера рисунка) в электронном виде приложением отдельными файлами в формате TIFF (расширение для PC – *.tif) или JPEG с минимальной компрессией (расширение *.jpg) в натуральную величину с расширением 300 ppi (точек на дюйм). Подписи к иллюстрациям не входят в состав рисунков, а прилагаются отдельным текстом в World'95/97.

Список литературы печатается на отдельном листе (листах) через 1,5 интервала. Все цитируемые работы помещаются по алфавиту: вначале на русском, затем на иностранных языках. Количество литературных источников не должно превышать 5 для кратких сообщений, 20 для оригинальных статей и 30–40 – для обзоров. Допускается (за исключением особых случаев) цитирование литературы только последних 5–10 лет выпуска, не рекомендуется цитировать диссертации (только авторефераты). Библиография должна быть открытой (с полным цитированием работы, в том числе ее названия). Библиографическое описание источника должно проводиться в строгом соответствии с ГОСТ 7.1 – 2003. (Статьи журналов: Иванов, А. О. Дисплазия соединительной ткани у детей / А. О. Иванов, С. Н. Шальнова // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – № 5. – С. 61–67. Статьи из сборников: Иванов, Л. О. К вопросу о возрастном развитии сосудов / Л. О. Иванов // Сб. научн. тр. / Актуальные проблемы морфологии. – Красноярск, 2005. – С. 45–46. Гордеев, В. А. Кровеносное русло сердца / В. А. Гордеев. – Ярославль, 1997. – 150 с.)

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

Резюме на русском и английском языках (объемом до одной страницы) печатаются на отдельных страницах и включают название статьи, фамилии и инициалы авторов, цель исследования, материал и методы, результаты, заключение. На этой же странице помещаются ключевые слова (не более 8) на русском и английском языках.

Объем оригинальной статьи, как правило, должен составлять 5-6 страниц, клинических наблюдений (заметок из практики) – 3–4 страницы, обзоров – 6-8 страниц (без таблиц, рисунков, списка литературы и резюме), кратких сообщений – 2–3 страницы (представляются в соответствии с правилами оформления оригинальных статей, исключая таблицы, рисунки и резюме).

В редакцию направляется 2 экземпляра статьи (один подписанный) и ее вариант на магнитном носителе с названием файла по фамилии первого автора. Файлы на магнитном носителе предоставляются на DVD или CD-диске (CD-RW) только в формате RTF. Во избежание не раскрытия файла желательно на дискете сделать директорию «COPI» и записать статью вместе с резюме повторно. К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором выполнена работа, виза руководителя на первой странице статьи «В печать», заверенная печатью. Статьи по электронной почте не принимаются. К статье должны быть приложены сведения о каждом авторе (ФИО полностью, ученая степень, ученое звание, полное название организации места работы, должность, телефон рабочий и мобильный, электронный адрес), подписанные всеми авторами, указан ответственный за контакты с редакцией. При отсутствии этих данных материалы не рассматриваются.

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

Статьи должны быть тщательно отредактированы и выверены автором. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать присланные статьи. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже представленных на рассмотрение в другие редакции. Рукописи не возвращаются. Авторам опубликованных работ высылается экземпляр журнала.

Статьи принимаются к публикации только при наличии рецензии. Рецензия подписывается доктором наук, заверяется в соответствии с правилами.

Статьи с электронным носителем направлять по адресу: 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310, Ставропольский государственный медицинский университет, редакция «Вестник молодого ученого», или по e-mail: vestnikm@stgma.ru, paule75@yandex.ru.

Подписано в печать 03.02.2015. Формат 60x84 1/8. Бумага мелованная. Гарнитура «Pragmatica».
Печать офсетная. Усл. печ. л. 8,25. Тираж 650 экз. Заказ № 31.

Отпечатано в типографии Ставропольского государственного медицинского университета, г. Ставрополь, ул. Мира, 310.