№ 2 (9) 2015

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

ХРИПУНОВА АЛЕСЯ АЛЕКСАНДРОВНА
кафедра общественного здоровья, организации здавоохранения и медицинской информации

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL RESEARCH

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ / *INTERNAL DISEASES*

Л. Н. ГЛАДКИХ
МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ И АДАПТАЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ 3

L. N. GLADKIH
ADHESION MOLECULES AND ADAPTATION CAPACITY OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Д. А. БАКОВА, З. Х. САБАНОВА
ЧАСТОТА ПОВЫШЕННОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ СРЕДИ СЕЛЬСКИХ ШКОЛЬНИКОВ 8

D. A. BACOVA, Z. KH. SABANOVA
THE FREQUENCY OF HIGH BLOOD PRESSURE AMONG RURAL PUPILS

И. С. КУЛАБУХОВА, Л. Н. ЕЛИСЕЕВА, М. Ш. ХУАКО, О. И. ЖДАМАРОВА, И. Г. МАЛХАСЯН
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ 12

J. S. KULABUHOVA, L. N. ELISEEVA, M. SH. HUACO, O. I. ZHDAMAROVA, I. G. MALKHASIAN
STRUCTURAL AND FUNCTIONAL INDICATORS OF LEFT VENTRICULAR MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPOTHYROIDISM

Т. М. ХОКОНОВА, М. А. УМЕТОВ, И. А. АДЖИЕВА
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЛОЗАРТАНА, РОЗУВАСТАТИНА И МЕЛЬДОНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 15

T. M. HOKONOVA, M. A. UMETOV, I. A. ADZHIEVA
EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF COMBINED USE OF LOSARTAN, ROSUVASTATIN AND MELDONIUM AT PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

М. А. ЭЛЬГАРОВ, М. А. КАЛМЫКОВА
СОСТОЯНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ВОДИТЕЛЕЙ АВТОТРАНСПОРТА И ИХ ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ 20

M. A. ELGAROV, M. A. KALMIKOVA
THE STATE OF THE CEREBRAL CIRCULATION OF AUTOMOBILE DRIVERS AND THEIR PROFESSIONAL PRODUCTIVITY

О. Е. ГОРБУНОВА, Т. Н. ПАНОВА, Е. Н. ЧЕРНЫШЕВА, А. А. СКРИЦКАЯ
БИЛИРУБИН КАК МАРКЕР ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У МУЖЧИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА 24

O. E. GORBUNOVA, T. N. PANOVA, E. N. CHERNYSHEVA, A. A. SKRITSKAYA
BILIRUBIN AS A MARKER OF OXIDATIVE STRESS IN MEN WITH CORONARY HEART DISEASE

ХИРУРГИЯ / *SURGERY*

П. Н. МОЙСЕВ, В. Н. ДЕМЬЯНОВА, С. А. ПУСТИЙ, А. С. ПАНЧЕНКО, В. В. БЕРЕЗУЦКИЙ
ОПТИМИЗАЦИЯ ДВУХЭТАПНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА У ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ 30

P. N. MOISEV, V. N. DEMYANOVA, S. A. PUSTYI, A. S. PANCHENKO, V. V. BEREZUTSKI
OPTIMIZATION OF TWO-STAGE SURGICAL TREATMENT OF ACUTE CHOLECYSTITIS IN GERIATRIC PATIENTS

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ / *INFECTIOUS DISEASES*

С. Г. КАДАЕВА
ПОКАЗАТЕЛИ РЕАКТИВАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ ВИРУСА ЭПШТЕЙН-БАРР 32

S. G. KADAEVA
INDICATORS OF REACTIVATION OF CHRONIC INFECTION OF EPSTEIN-BARR VIRUS

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

П. В. КОРОЙ
БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА. ЧАСТЬ III: ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ, ЛЕЧЕНИЕ В СПЕЦИАЛЬНЫХ СИТУАЦИЯХ, МОНИТОРИНГ ТЕРАПИИ И ПРОГНОЗ 35

P. V. KOROY
WILSON'S DISEASE. PART III: GENERAL PRINCIPLES OF THERAPY, TREATMENT IN SPECIAL SITUATIONS, MONITORING OF THERAPY AND PROGNOSIS

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ / NOTES FROM PRACTICE

И. В. ВЕРГЕЛЕС
ЛЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕВОМ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОМ КАБИНЕТЕ 44

I. V. VERGELES
TREATMENT OF ALLERGIC RHINITIS IN STAVROPOL REGION ALLERGIC OFFICE

НОВОСТИ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА ПРИ СТАВРОПОЛЬСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ 47 / NEWS FROM DISSERTATIONAL COUNCIL OF STAVROPOL STATE MEDICAL UNIVERSITY

УДК 616-007.17-018.2.17-008

МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ И АДАПТАЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Л. Н. Гладких

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь
ГБУЗ СК «Городская клиническая поликлиника № 1», Ставрополь

Врождённая дисплазия соединительной ткани (ДСТ) достаточно часто ассоциируется с вегетативной дисфункцией, во многом определяющей функциональные резервы сердечно-сосудистой системы [4]. Как известно, адаптационный потенциал кардиоваскулярной системы отражает в том числе циркадная изменчивость ритма сердца, наиболее информативным показателем которой является циркадный индекс (ЦИ) – отношение средней дневной к средней ночной частоте сердечных сокращений (ЧСС) [6]. Клинические данные последних десятилетий продемонстрировали связь между ЧСС и смертностью у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией, позволяющую предположить аналогичную тенденцию для популяции в целом [15]. Г. И. Нечаева и соавт. [8] полагают, что учащенная ЧСС способствует истощению функциональных резервов организма, сокращению продолжительности жизни, развитию серьезных последствий в виде ранней внезапной смерти, нарушения ритма сердца, сердечной недостаточности у пациентов с ДСТ.

Характерно, что отклонения ЦИ наиболее показательны для больных с выраженным нарушением центрального и вегетативного звеньев регуляции сердечного ритма [6]. С другой стороны, с параметрами вегетативной регуляции сопряжены сдвиги в сывороточном уровне про- и противовоспалительных цитокинов. Так, смещение симпатопарасимпатического баланса в направлении симпатотонии сопровождается снижением уровня фактора некроза опухоли-α (TNF-α) и повышением интерлейкина (IL)-10. Повышенная активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы характеризуется высоким содержанием в крови TNF-α, IL-2 и IL-13 [10]. Существенно, что цитокины участвуют и в регуляции синтеза коллагена, генетически детерминированный дефект которого ассоциирован с диспластическими проявлениями. Имеются сведения об увеличенных сывороточных уровнях IL-1β, трансформирующего фактора роста-β1 (TGF-β1), основного фактора роста фибробластов (FGF-b) и сниженных – TNF-α, интерферона-γ (IFN-γ) у пациентов с первичным пролапсом митрального клапана (ПМК), о максимальной концентрации TGF-β1 и FGF-b – в случаях воронкообразной деформации грудной клетки, сколиоза, плоскостопия, суставной гипермобильности [2, 3, 5, 9, 12]. Существует мнение, что неполноценность соединительнотканных структур, формирующая диспластические признаки, обусловливает и выраженность конституциональной вегетативной патологии [11]. Кроме того, считается доказанным участие цитокинов в развитии сердечно-сосудистого ремоделирования, нарушений сердечного ритма и проводимости, тромбоэмболий и др. [13, 18].

На наш взгляд, при ДСТ вполне ожидаема роль не только цитокинов, но и других медиаторов межклеточных взаимодействий, в частности адгезивных молекул, в формировании сердечно-сосудистых осложнений. Современные исследования свидетельствуют о связи молекул адгезии с сердечно-сосудистой патологией. Так, доказано, что гиперэкспрессия сосудистой молекулы адгезии 1 типа (VCAM-1) является предиктором постоперационной фибрилляции предсердий; высокий уровень молекул межклеточной адгезии 1 типа (ICAM-1), VCAM-1 и P-селектина предшествует ретромбозу после стентирования у больных ишемической болезнью сердца, а E-селектина – ремоделированию миокарда [1, 20].

В литературе отсутствуют данные о сопряженности ЦИ с серологическими маркерами сердечно-сосудистых осложнений. Поскольку изменение вегетативного гомеостаза является облигатным проявлением ДСТ [11], представляется перспективным использование ЦИ в качестве маркера дисбаланса адгезивных молекул у данной категории пациентов. Не-

Гладких Любовь Николаевна, зав. I терапевтическим отделением ГБУЗ СК «Городская клиническая поликлиника № 1» г. Ставрополя, заочный аспирант кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89034130951; e-mail: ngladkih@mail.ru

сомненно, выявление новых неинвазивных маркеров сердечно-сосудистых осложнений у молодых пациентов с ДСТ позволит оптимизировать формирование групп диспансерного наблюдения.

Цель исследования: изучить связь между циркадной изменчивостью сердечного ритма – циркадным индексом и уровнем молекул адгезии (L-, E-, P-селектинов, ICAM-1, VCAM-1, тромбоцитарно-эндотелиальной адгезивной молекулой 1 типа – PECAM-1) в плазме у пациентов с дисплазией соединительной ткани и на основании этого разработать дополнительные критерии риска сердечно-сосудистых осложнений.

Материал и методы. Обследовано 102 пациента (79 мужчин, 23 женщины, средний возраст 21,9±4,4 лет) с клиническими признаками ДСТ. Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 35 лет; наличие внешних и/или висцеральных признаков ДСТ, информированного добровольного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: наследственные моногенные синдромы (Марфана, Элерса-Данло и др.) кроме синдрома ПМК; вторичный ПМК; острые и хронические в периоде обострения заболевания внутренних органов; эндокринная патология; злокачественные новообразования; беременность, женщины в послеродовом периоде. Пациенты отрицали злоупотребление алкоголем, приём наркотических веществ. Курение (1-2 сигарет/день в течение 3-4 лет) отметили 7,8 % пациентов.

Диспластический фенотип оценивали с учётом Российских рекомендаций I пересмотра [7]. Степень системного вовлечения соединительной ткани в среднем составила 2,0 [1,0-3,0] балла. Среди внешних диспластических признаков чаще всего встречались сколиотическая деформация позвоночника I-II степени (42,2 %), продольное плоскостопие (32,4 %), нарушение роста и скученность зубов (27,5 %), долихостеномелия (20,6 %). Эхокардиографически с использованием матричного фазированного датчика 3,5 МГц («Vivid-7», Израиль) были выявлены аномально расположенные хорды левого желудочка (93,1 %), ПМК (89,2 %), аневризма межпредсердной перегородки (16,7 %), открытое овальное окно (14,7 %), двустворчатый аортальный клапан (3,9 %), пролапс трикуспидального клапана и увеличенная евстахиева заслонка (по 0,9 %). В 89,2 % случаев регистрировались комбинации 2-4 кардиальных аномалий. Степень пролабирования клапанов и клапанной регургитации не превышала вторую. Совокупность внешних и висцеральных фенотипических признаков позволила верифицировать следующие диспластические синдромы и фенотипы: синдром ПМК (86,3 % больных), неклассифицируемый фенотип (2,9 %), доброкачественная гипермобильность суставов (1,9 %). Повышенная диспластическая стигматизация выявлена у 8,8 % больных.

Большая часть пациентов (90,1 %) предъявляли разнообразные и многочисленные жалобы, преимущественно астеновегетативного характера: боль в области сердца; учащённое сердцебиение; «перебои» в работе сердца; головокружение, в том числе при переходе из горизонтального в вертикальное положение тела, в душном помещении, при учащённом сердцебиении; чувство нехватки воздуха в душном помещении и при физических нагрузках; обмороки в душном помещении и при взятии крови из вены; общая слабость, быстрая утомляемость; эпизоды повышения артериального давления, головной боли.

По данным ЭКГ и холтеровского мониторирования, нарушения сердечного ритма и проводимости зарегистрированы у 63,7 % пациентов и характеризовались значительным разнообразием. При этом гемодинамически значимые аритмии (желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия) составили 12,3 %.

Контрольную группу образовали 10 здоровых людей (7 мужчин, 3 женщины, средний возраст 22,5±2,9 лет) без признаков ДСТ.

Циркадный индекс оценивали по результатам суточного мониторирования ЭКГ (автоматическая опция) («Кардиотехника-04», Россия). Методом иммуноферментного анализа были определены плазменные концентрации L-, E-, P-селектинов, ICAM-1, PECAM-1 и VCAM-1 («Bender MedSystems GmbH», Австрия).

Статистический анализ проводили с помощью программ «Biostat 4.0» и «AtteStat 10.5.1». Результаты представлены в виде среднего и стандартного отклонения (M±SD), медианы (Me) с межквартильным размахом: 25-й и 75-й перцентили. Использовали критерии Манна-Уитни (U) – при сравнении изменений между двумя группами, Крускала-Уоллиса (H) – для выявления различий в совокупности трёх и более групп, Данна (Q') – при сравнении изменений между тремя и более группами. Статистически значимыми считались показатели при уровне достоверности $p<0,05$. Для нахождения дифференциальной границы между исследуемыми величинами в независимых выборках и сопоставления диагностической ценности показателей применялся ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) с помощью построения характеристических кривых зависимости чувствительности (Se) и специфичности (Sp) исследуемых признаков. Показатель информативности диагностического теста получали путём определения площади под ROC-кривой. Прогностическая ценность присутствовала при площади выше 0,5. Для оценки степени влияния прогностических факторов на зависимую переменную определяли отношение шансов (OR) и 95 % доверительный интервал (CI).

Результаты и обсуждение. Отклонения от нормативных лимитов (122-144 %) циркадного индекса выявлены у 22 (21,6 %) пациентов с ДСТ (рис. 1).

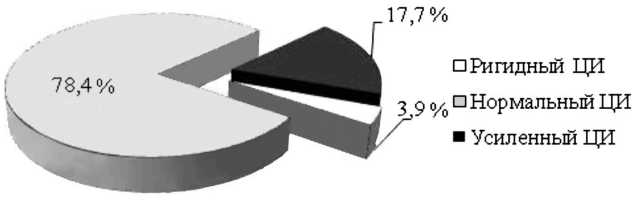


Рис. 1. Распределение больных ДСТ в зависимости от циркадного профиля ЧСС.

Как известно, выход ЦИ за пределы нормативных параметров отмечается у больных с поражением центральных и периферических центров вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. Доказано, что увеличение ЦИ выше 150 % характерно для пациентов с исходным высоким уровнем ваготонии и ассоциируется с повышением чувствительности ритма сердца к симпатическим влияниям. Ригидность циркадного ритма сердца (ЦИ менее 1,2) регистрируется при прогрессирующем поражении интракардиального нервного аппарата сердца, снижении вагосимпатической регуляции и клинически проявляется жизнеугрожающими аритмиями, внезапной смертью в группах риска [6].

В зависимости от величины ЦИ больные ДСТ были разделены на 3 группы. Первую группу составили 18 пациентов (14 мужчин, 4 женщины, средний возраст 21,1±3,7 лет) с увеличенным ЦИ (156,9±11,7 %). Во вторую группу выделены 80 пациентов (61 мужчина, 19 женщин, средний возраст 22,2±4,6 лет) с нормальными значениями ЦИ (132,2±5,5 %). Четверо больных (все мужчины, средний возраст 19,5±0,6 лет) с ригидным ЦИ (120,0±0,8 %) образовали 3-ю группу. В связи с малой численностью последней группы дальнейший статистический анализ проводился без пациентов с ригидным ЦИ. Среднее значение ЦИ у 10 здоровых людей было 132,2±6,1 %.

Оказалось, что у больных ДСТ при усилении циркадного профиля ритма сердца достоверно увеличивались концентрации Е-селектина и VCAM-1 по сравнению с нормой. Пациенты с ДСТ и нормальным ЦИ характеризовались лишь гиперсекрецией VCAM-1 (табл.).

Таблица

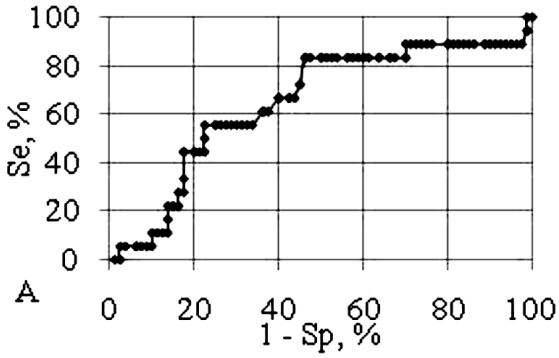
Концентрация молекул адгезии в плазме (нг/мл) у пациентов с ДСТ в зависимости от циркадного индекса (Me [P_{25}-P_{75}])

Показатель	Случаи ДСТ (n=98)		Здоровые (n=10)	H	p
	с повышенным ЦИ (n=18)	с нормальным ЦИ (n=80)			
Е-селектин	53,8* [42,1–59,5]	40,5 [30,9–52,4]	36,8 [25,7–37,9]	9,685	0,006
L-селектин	5000,0 [4000,0–5070,0]	5000,0 [4505,0–5170,0]	4560,0 [3495,0–5200,0]	0,230	0,891
P-селектин	121,2 [83,5–167,6]	108,1 [79,1–142,9]	110,5 [93,4–151,9]	0,797	0,671
ICAM-1	733,6 [577,9–996,9]	635,5 [538,1–776,4]	572,9 [570,0–605,9]	4,967	0,083
PECAM-1	53,9 [46,1–63,3]	49,0 [39,2–63,2]	56,7 [55,8–66,3]	4,350	0,114
VCAM-1	1032,5* [906,3–1533,3]	892,5* [683,8–1143,8]	535,0 [382,5–645,0]	12,546	0,002

* – p<0,05 в сравнении со здоровыми (критерий Q').

Как известно, гиперсекреция Е-селектина и VCAM-1 отражает процесс активации эндотелия [14]. Ранее G. Brevetti и соавт. [16] установили, что увеличение экспрессии Е-селектина прямо коррелирует с нарушением функции эндотелия. В этой связи представляют интерес данные о роли в нарушении эндотелиальной функции генетических факторов [17]. При ДСТ обнаруживается большое количество дефектов в генах, кодирующих биосинтез и деградацию коллагена, эластина, а также различных компонентов межклеточного вещества [7]. Вполне очевидно, что генетические изменения соединительнотканного матрикса при данной патологии создают предпосылки к нарушению структуры и функции сосудистой стенки. Эндотелиальная дисфункция, в свою очередь, является независимым предиктором неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза [18].

Увеличение показателей Е-селектина и VCAM-1 при усиленном циркадном профиле ЧСС дало возможность использовать их для прогнозирования повышенной чувствительности ритма сердца к симпатическим влияниям. Так, при пороговом значении Е-селектина ≥ 42,0 нг/мл, его чувствительность и специфичность в прогнозе усиленного циркадного профиля ЧСС составили соответственно 83,3 % и 53,8 % (S=0,650; CI 95 %: 0,501-0,798) (рис. 2А). Значение VCAM-1 ≥ 900,0 нг/мл позволяет прогнозировать увеличенный ЦИ с чувствительностью 77,8 % и специфичностью 50 % (S=0,627; CI 95 % 0,476-0,777) (рис. 2Б).



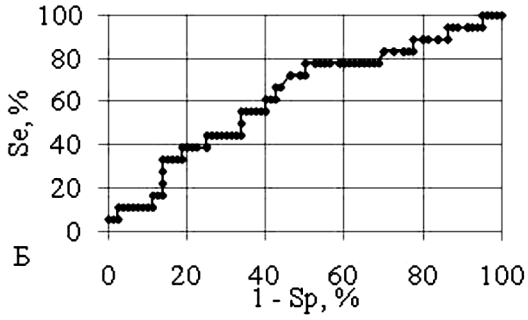


Рис. 2. ROC-кривые, полученные при использовании в качестве прогностических критериев увеличенного ЦИ уровней Е-селектина (А) и VCAM-1(Б).

В результате анализа отношения шансов выявлено, что повышенная чувствительность ритма сердца к симпатическим влияниям у молодых пациентов с ДСТ

увеличивалась в 6 раз (OR 6,1; 95 % CI 1,6-22,8) при уровне Е-селектина ≥ 42,0 нг/мл и в 5 раз (OR 5,0; 95 % CI 1,3-18,6) при VCAM-1 ≥ 900,0 нг/мл.

Характерно, что значения ЦИ у пациентов с ДСТ были существенно выше в случаях аритмического синдрома (138,9±14,0 и 131,4±4,8 % в группах с аритмиями и без таковых соответственно; U=1587, p=0,004). Ранее указывалось на сохранность ЦИ в пределах 122-144 % у лиц с гетеротопным ритмом, при полной атривентрикулярной блокаде, синдроме слабости синусового узла. Достоверные отклонения ЦИ наблюдались лишь у больных с синкопальной формой удлинённого интервала QT и желудочковой тахикардией [6]. Поскольку ЦИ является «жесткой» константой регуляции циркадного ритма сердца, не зависящей от уровня автоматизма интракардиального источника водителя ритма, усиленный циркадный профиль у больных ДСТ с аритмическим синдромом свидетельствует о существенном вкладе вегетативной дисрегуляции в возникновение нарушений сердечного ритма и проводимости.

Следует отметить, что получение информации о ЦИ возможно при любом уровне используемой аппаратуры холтеровского мониторирования ЭКГ. В ряде приборов данный индекс уже входит в опции автоматического анализа. Расчет ЦИ «вручную» также не представляет труда, поскольку определение средних дневных и ночных значений ЧСС является обязательным компонентом протокола заключения по холтеровскому мониторированию. Следовательно, циркадный индекс может быть использован не только как фундаментальная константа формирования суточного ритма сердца, но и в качестве скрининга дисбаланса молекул адгезии. Последний отражает в том числе нарушение адгезивной функции эндотелия, что позволяет прогнозировать риск сердечно-сосудистых осложнений у молодых пациентов с ДСТ.

Выводы

1. У 21,6 % пациентов с дисплазией соединительной ткани выявлены изменения циркадного профиля частоты сердечных сокращений, представленные в 17,7 % – усиленным и в 3,9 % – ригидным циркадным индексом.

2. Наличие усиленного циркадного индекса характеризуется у больных повышенной плазменной секрецией Е-селектина и молекулы сосудистой адгезии 1 типа.

3. Сопряженность плазменного уровня молекул адгезии с параметрами циркадного индекса может быть использована при стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений у молодых пациентов с дисплазией соединительной ткани.

Литература

1. Акимцева, Е. А. Маркеры эндотелиальной дисфункции как предикторы развития ретромбозов коронарных стентов / Е. А. Акимцева, Е. Ф. Котовщикова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8. – С. 271–273.
2. Аникин, В. В. Изменение цитокинового профиля как механизм адаптации при соединительнотканной дисплазии [Электронный ресурс] / В. В. Аникин, Н. С. Беганская // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 3. Режим доступа: http://www.science-education.ru/109-9567/ (дата обращения: 29.01.2015).
3. Вторушина, В. В. Иммунные аспекты формирования малых аномалий развития сердца: автореф. дис. … канд. мед. наук / В. В. Вторушина. – М., 2006. – 23 с.
4. Гладких, Н. Н. Дисрегуляция сердечно-сосудистой системы и возможности ее ранней диагностики при синдроме дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. … канд. мед. наук / Н. Н. Гладких. – Ставрополь, 2002. – 21 с.
5. Гладких, Н. Н. Пролапс митрального клапана: клинико-патогенетический анализ с позиции дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. … докт. мед. наук / Н. Н. Гладких. – Ставрополь, 2009. – 40 с.
6. Макаров, Л. М. Холтеровское мониторирование / Л. М. Макаров. – М.: изд-во Медпрактика, 2000. – 216 с.
7. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр) // Росс. кардиол. журн. – 2013. – № 1 (Прил. 1). – 32 с.
8. Нечаева, Г. И. Возможности применения бисопролола для контроля частоты сердечных сокращений у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани / Г. И. Нечаева, О. В. Дрокина // Кардиология. – 2014. – № 5. – С. 54–57.
9. Роль трансформирующего β-фактора роста в патогенезе пролапса митрального клапана / Э. Г. Малев, Э. В. Земцовский, М. Ю. Омельченко, Л. В. Васина // Кардиология. – 2012. – № 12. – С. 34–39.
10. Сопряженность уровня цитокинов в сыворотке с нейрофизиологическими показателями у здоровых людей / И. Г. Соловьева [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 2. – С. 87.
11. Ягода, А.В. Малые аномалии сердца / А. В. Ягода, Н. Н. Гладких. – Ставрополь: СтГМА, 2005. – 248 с.
12. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2 / B. L. Loeys [et al.] // Nat. Genet. – 2005. – Vol. 37. – P. 275e81.
13. Cytokines / Firestein G. S. [et al.] / In Kelley's Textbook of Rheumatology, Ninth Edition. – 2013. – P. 369–381.
14. Galkina, E. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis / E. Galkina, K. Ley // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2007. – Vol. 27. – P. 2292–2301.
15. Heart rate. A global target for cardiovascular disease and therapy along the cardiovascular disease continuum / F. Custodis [et al.] // J. Cardiol. – 2013. – Vol. 62. – P. 183–187.

16. High levels of adhesion molecules are associated with impaired endothelium dependent vasodilation in patients with peripheral arterial disease / G. Brevetti [et al.] // Thromb. Haemost. – 2001. – Vol. 85. – P. 63–66.
17. Lacolley, P. Genetics and pathophysiology of arterial stiffness / P. Lacolley // Cardivascular Research. – 2009. – Vol. 81. – P. 637–648.
18. Oliveira, G. H. Novel serologic markers of cardiovascular risk / G. H. Oliveira // Curr. Atheroscler. Rep. – 2005. – Vol. 7. – P. 148–154.
19. Paulus, W. J. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation / W. J. Paulus, C. Tschope // JACC. – 2013. – Vol. 62. – P. 263–271.
20. Systemic vascular cell adhesion molecule-1 predicts the occurrence of post-operative atrial fibrillation / H. Verdjeo [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 150. – P. 270–276.

МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ И АДАПТАЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Л. Н. ГЛАДКИХ
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь
Городская клиническая поликлиника № 1, Ставрополь

Цель исследования: изучить связь между циркадной изменчивостью сердечного ритма – циркадным индексом и уровнем молекул адгезии (L-, E-, P-селектинов, ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1) в плазме у пациентов с дисплазией соединительной ткани и на основании этого разработать дополнительные критерии риска сердечно-сосудистых осложнений.

Обследовано 102 пациента с клиническими признаками дисплазии соединительной ткани. Были определены следующие диспластические синдромы и фенотипы: синдром пролапса митрального клапана (86,3 % больных), неклассифицируемый фенотип (2,9 %), доброкачественная гипермобильность суставов (1,9 %). Повышенная диспластическая стигматизация диагностирована у 8,8 % больных. Контрольную группу образовали 10 здоровых людей без признаков дисплазии соединительной ткани. Циркадный индекс оценивали по результатам суточного мониторирования ЭКГ. Плазменные концентрации молекул адгезии были определены методом иммуноферментного анализа.

Отклонения от нормативных лимитов циркадного индекса выявлены у 21,6 % пациентов с дисплазией соединительной ткани. У больных дисплазией соединительной ткани при усилении циркадного профиля ритма сердца достоверно увеличивались концентрации Е-селектина и VCAM-1 по сравнению с нормой. Пациенты с дисплазией соединительной ткани и нормальным циркадным индексом характеризовались лишь гиперсекрецией VCAM-1. Доказано, что повышенная чувствительность ритма сердца к симпатическим влияниям у молодых пациентов с дисплазией соединительной ткани многократно увеличивается при повышенных уровнях Е-селектина и VCAM-1.

Сопряженность плазменного уровня Е-селектина и VCAM-1 с параметрами циркадного индекса может быть использована при стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений у молодых пациентов с дисплазией соединительной ткани.

Ключевые слова: соединительная ткань, дисплазия, молекулы адгезии, циркадный индекс

ADHESION MOLECULES AND ADAPTATION CAPACITY OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

L. N. GLADKIH
Stavropol State Medical University, Stavropol
State Clinical Polyclinic № 1, Stavropol

Objective: to study the relationship between the circadian heart rate variability – circadian index and level of adhesion molecules (L-, E-, P-selectin, ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1) in plasma of patients with dysplasia of the connective tissue and elaborate additional criteria the risk of cardiovascular complications.

102 patients with clinical signs of connective tissue dysplasia were examined. Dysplastic syndromes and phenotypes were identified: mitral valve prolapse syndrome (86.3% of patients), ungraded phenotype (2.9%), benign joint hypermobility (1.9%). Increased dysplastic stigma was diagnosed in 8.8% of patients. The control group was formed of 10 healthy people with no signs of connective tissue dysplasia. Circadian index was assessed by daily monitoring of ECG. Plasma concentrations of adhesion molecules were determined by enzyme immunoassay.

Deviations from the normative limits circadian index were detected in 21.6% of patients with connective tissue dysplasia. In patients with connective tissue dysplasia in the amplification profile of circadian rhythm of the heart significantly increases the concentration of E-selectin and VCAM-1 in comparison with the norm. Patients with connective tissue dysplasia index and normal circadian characterized hypersecretion only VCAM-1. It is proved that the increased sensitivity to the rhythm of the heart sympathetic effects in young patients with connective tissue dysplasia multiplied at elevated levels of E-selectin and VCAM-1.

Conjugation of plasma levels of E-selectin and VCAM-1 with the parameters of the circadian index can be used for risk stratification of cardiovascular complications in young patients with connective tissue dysplasia.

Key words: connective tissue, dysplasia, adhesion molecules, circadian index

УДК 612.133

ЧАСТОТА ПОВЫШЕННОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ СРЕДИ СЕЛЬСКИХ ШКОЛЬНИКОВ

Д. А. Бакова, З. Х. Сабанова

ФГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик

Артериальная гипертензия (АГ) – весьма распространенное неинфекционное заболевание в большинстве стран мира, которое расценивается бесспорным фактором риска жизнеугрожающих состояний и преждевременной смерти. Корни артериальной гипертензии в значительном проценте случаев закладываются в детском и подростковом возрасте, поэтому одним из перспективных направлений реальной борьбы с эпидемией АГ считается раннее выявление, лечение и предупреждение повышенного артериального давления (ПАД) среди школьников и лиц молодого возраста. Опыт осуществленных научно-практических проектов в ряде зарубежных стран и отдельных регионах нашей страны убедительно продемонстрировал возможность управления ПАД среди подрастающего поколения [1, 5, 7].

Цель исследования: изучить характеристики уровней АД, предикторов атеросклероза и распространенности ПАД сельских школьников 7-17 лет.

Материал и методы. Выполнено эпидемиологическое исследование случайной репрезентативной выборки сельских школьников (n=2461) в возрасте 7-17 лет (52,1 % девочек, 47,9 % мальчиков). Были сформированы группы школьников с учетом национальности (кабардинцы, балкарцы и русские), пола (мальчики, девочки) и возраста – младшая (7-9 лет), средняя (10-14 лет) и старшая группа (15-17 лет). Их распределение представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение школьников по возрасту, полу и национальности

Возраст (лет)	7-9		10-14		15-17		Всего	
Пол	М	Д	М	Д	М	Д	М	Д
Кабардинцы	163/36,2	186/37,6	149/33,1	163/32,9	138/30,6	146/29,5	450/100	495/100
Балкарцы	113/31,7	132/32,9	126/35,4	143/35,3	117/32,9	130/32,1	356/100	405/100
Русские	119/31,9	108/28,3	125/33,5	132/34,5	129/34,6	142/37,2	373/100	382/100
Итого	395/33,5	426/33,2	400/33,9	438/34,2	384/32,6	418/32,6	1179/100	1282/100

Примечание: М – мальчики, Д – девочки. Данные представлены в виде абсолютного числа/%.

АД регистрировали в положении сидя на правой руке с точностью до 2 мм рт. ст.: систолическое АД (САД) – при появлении тонов Короткова (I фаза), диастолическое АД (ДАД) – при исчезновении тонов Короткова (Y фаза). Средняя величина трех измерений считалась характеристикой САД и ДАД учащихся. Частота повышенного АД оценивалась по региональным таблицам процентильного распределения САД и ДАД, а артериальная гипертензия верифицировалась на основании случайного САД и/или ДАД, равного или выше значения 95-го процентиля для соответствующего пола и возраста (согласно рекомендациям экспертов ВНОК и Ассоциации детских кардиологов РФ, 2003). В частности, были использованы верхние границы нормального АД, предложенные ГНИЦ ПМ МЗ РФ: 7-9 лет (САД = 115 мм рт. ст., ДАД = 65 мм рт. ст.); 10-12 лет (САД = 120 мм рт. ст., ДАД = 80 мм рт. ст.); 13-14 лет (САД = 130 мм рт. ст., ДАД = 80 мм рт. ст.); 15-17 лет (САД = 135 мм рт. ст., ДАД = 85 мм рт ст.). При оценке показателей АД учитывалось среднеарифметическое из трех измерений.

Статистический анализ осуществлен с использованием статистических программ SAS 6.04 STATISTICA 6.0. Применялись стандартные критерии оценки статистических гипотез: t (Стьюдента), F (Фишера), χ^2 (Пирсона). Для углубленного анализа данных осуществлены корреляционный, дисперсионный и регрессионный методы. Проверку гипотез выполняли для уровня вероятности 95 % ($p<0,05$).

Результаты и обсуждение. Средние значения и процентильное распределение САД и ДАД у мальчиков и девочек 7-17 лет представлены в табл. 2-5. Как и ожидалось, показатели САД и ДАД с возрастом имели тенденцию к росту с максимумом у семнадцатилетних мальчиков (САД – 117,5 мм рт. ст. и ДАД – 72,5 мм рт. ст.). За период обучения в школе ежегодный прирост САД составил в среднем 2,25 мм рт. ст., в большей степени у мальчиков (2,9 мм рт. ст.), чем у девочек (1,8 мм рт. ст.). Пара-

Бакова Диана Анатольевна, врач-ординатор детского кардиологического отделения городской клинической больницы № 1 г. Нальчик, соискатель кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова»; тел.: 89280753865; e-mail: maratusnn@yandex.ru

Сабанова Зарема Хасановна, к. м. н., зав. терапевтическим отделением Лескенской районной больницы КБР; тел.: 89286918211; e-mail: maratusnn@yandex.ru

метры ДАД в среднем увеличивались на 1,35 мм рт. ст. (на 1,55 мм рт. ст. у мальчиков и на 1,25 мм рт. ст. у девочек). В целом, отмеченные возрастные изменения АД среди подростков согласуются с мнением большинства отечественных [2, 3, 5-7] и зарубежных [8, 9] исследователей. Необходимо отметить, что в ряде публикаций не отмечается место жительства учащихся (город, село).

Таблица 2

Средние значения и процентильное распределение САД у мальчиков 7-17 лет

Возраст, лет	N	M	m	Процентили, %						
				5	10	25	50	75	90	95
7	127	88,4 *	0,5	75	79	83	89	97	101	106
8	125	92,5	0,6	79	81	85	92	101	111	113
9	143	95,7	0,7	80	83	89	94	103	112	115
10	82	95,9	0,8	82	84	90	96	103	112	116
11	78	98,7	0,5	83	86	91	99	105	113	119
12	81	101,4	0,6	85	89	93	101	110	119	121
13	77	103,8	0,7	87	91	93	103	111	121	123
14	82	107,9	0,7	89	92	99	108	117	129	132
15	129	113,8 ***	0,8	92	98	105	114	122	130	134
16	127	114,6	0,8	98	101	108	115	123	131	134
17	128	117,5	0,8	99	101	110	119	124	132	140

Примечание к табл. 2-5: N – число обследованных, M – среднее значение, m – средняя ошибка, * $p<0,05$, *** $p<0,001$ – достоверность различий между величинами у мальчиков и девочек.

Таблица 3

Средние значения и процентильное распределение САД у девочек 7-17 лет

Возраст, лет	N	M	m	Процентили, %						
				5	10	25	50	75	90	95
7	143	91,8 *	0,6	77	81	84	91	99	103	109
8	140	92,3	0,7	78	80	85	91	100	108	112
9	143	94,6	0,7	81	83	88	94	102	111	115
10	86	94,8	0,9	82	84	89	95	102	112	116
11	88	99,2	0,5	82	85	90	97	104	115	118
12	87	102,7	0,6	89	91	95	100	110	121	122
13	88	107,8	0,7	89	91	98	106	114	122	125
14	89	108,7	0,7	90	92	101	110	119	126	129
15	138	109,3	0,6	91	96	103	113	118	123	130
16	139	113,7	0,6	93	99	102	112	121	125	131
17	141	113,2	0,7	93	98	101	111	121	126	132

Таблица 4

Средние значения и процентильное распределение ДАД у мальчиков 7-17 лет

Возраст, лет	N	M	m	Процентили, %						
				5	10	25	50	75	90	95
7	127	55,6	0,5	39	43	51	58	61	68	71
8	125	59,1	0,5	42	47	54	61	63	71	72
9	143	62,3	0,6	45	51	59	61	68	73	78
10	82	60,9	0,7	48	52	58	62	69	74	77
11	78	62,5	0,5	48	51	59	63	70	73	79
12	81	63,3	0,4	50	53	60	61	69	74	81
13	77	63,9	0,5	51	55	61	66	71	79	81
14	82	66,2	0,4	51	56	62	68	73	79	81
15	129	68,8	0,6	53	58	62	70	76	81	84
16	127	71,6	0,6	55	60	66	72	81	83	85
17	128	72,5	0,6	59	61	67	73	79	86	89

Таблица 5

Средние значения и процентильное распределение ДАД у девочек 7-17 лет

Возраст, лет	N	M	m	Процентили, %						
				5	10	25	50	75	90	95
7	143	58,4	0,5	41	46	51	58	62	68	72
8	140	58,8	0,5	40	45	52	59	63	70	71
9	143	59,7	0,5	46	51	55	60	63	71	73
10	86	60,9	0,6	49	52	57	60	64	70	74
11	88	62,2	0,4	48	51	58	59	69	73	79
12	87	63,8	0,5	50	52	59	61	70	77	81
13	88	64,8	0,5	52	57	61	67	72	79	81
14	89	67,2	0,5	52	59	61	68	76	81	82
15	138	68,3	0,5	57	61	63	71	78	81	83
16	139	69,8	0,6	58	62	64	69	79	81	82
17	141	69,5	0,6	58	61	63	68	80	81	82

Общепризнанным считается связь роста АД у учащихся с физиологическим ростом и половым созреванием подростка. Как следует из представленных таблиц 2-5, внутрипопуляционные различия характеристик АД сельских школьников, по-видимому, объясняются особенностями развития и интенсивности биологических и нейроэндокринных процессов. В частности, у семилетних школьников средний уровень САД оказался выше у девочек, чем у мальчиков (p<0,05). В 8 лет указанные параметры у школьников обоего пола оказались сопоставимыми, а среди учащихся 9-10 лет более высокие средние цифры САД были отмечены у мальчиков (p<0,05). Среди детей 11 лет уровни САД опять выравнивались за счет увеличения на 4,6 мм рт. ст. у девочек (среди мальчиков – лишь на 1,9 мм рт. ст.). Одним из вероятных объяснений этого феномена следует считать пубертатный «рывок» длины тела (ДТ), который составил среди сельских школьниц 8,4 см. Одновременно с этим, среди 12-13-летних девочек наблюдалось увеличение массы тела на 5,9 кг. Эти обстоятельства усилили их половое созревание: средний возраст наступления менархе установлен в 12,54±0,03 лет и в возрасте 12-13 лет зарегистрирован еще один существенный подъем САД (в 4,6 мм рт. ст.). Таким образом, у 10-13-летних школьниц уровни САД повысились на 12,8 мм рт. ст., что предопределило более высокие значения САД среди девочек при сравнении с таковыми у мальчиков (107,1 и 103,6 мм рт. ст. соответственно, p<0,001).

У мальчиков наибольший прирост полового созревания пришелся на период 14-16 лет и, соответственно, значительное повышение параметров САД отмечено в 13-14 лет (41,1 мм рт. ст.) и 14-15 лет (5,9 мм рт. ст.). В целом, у 14-летних школьников половые различия уровней САД опять сглаживаются, а с 15 лет и в последующие годы показатели САД становятся заметно выше у мальчиков (p<0,001). Анализ величин ДАД обнаружил более высокие их значения только у мальчиков 17 лет, при сравнении с девочками (p<0,001); в остальных группах учащихся параметры ДАД значимо не различались. Подъемы ДАД наблюдались в тех же возрастных группах, в которых регистрировались скачки средних уровней САД: у мальчиков в 13-14 лет (на 3,1 мм рт. ст.), у девочек в 12-13 лет (на 2,1 мм рт. ст.).

Представляют практический интерес сводные результаты исследований средних величин САД и ДАД в трех возрастных группах (табл. 6): младшей (7-9 лет), средней (10-14 лет) и старшей (15-17 лет). Уровни САД и ДАД нарастали с возрастом, а внутригрупповые различия были незначительными, за исключением САД (116,9±0,6 мм рт. ст. у мальчиков и 112,4±0,5 мм рт. ст. у девочек) и ДАД (71,8±0,5 мм рт. ст. у мальчиков и 69,8±0,4 мм рт. ст. у девочек) в старшей группе (15-17 лет). Кроме того, сравнение полученных нами результатов с данными комплексных эпидемиологических исследований Л. В. Эльгаровой (2007) обнаружило достоверную тенденцию к росту САД у мальчиков и девочек 15-17 лет.

Таблица 6

Средние величины САД и ДАД сельских школьников

Возраст, лет	Пол	N	С А Д (M±m)	Д А Д (M±m)
7-9	мальчики	395	89,9±0,6	59,7±0,5
	девочки	426	89,6±0,5	57,1±0,5
10-14	мальчики	400	102,7±0,4	64,5±0,3
	девочки	438	103,3±0,5	64,9±0,3
15-17	мальчики	384	116,9±0,6	71,8±0,5
	девочки	418	112,4±0,5	69,8±0,4

Вместе с тем, сопоставление изучаемых параметров у сельских школьников с городскими подростками выявило более высокие величины САД среди мальчиков и девочек младшей и средней возрастных групп (p<0,05) городских учащихся, чем сельских.

Наряду с этим, привлекает внимание изучение взаимосвязи уровней основных показателей АД с национальной принадлежностью (табл. 7). Как следует из табл. 7, во всех половозрастных группах обнаружены существенные различия САД (p<0,05). Наиболее высокие показатели определялись среди школьников русской национальности, а среди кабардинцев и балкарцев средние уровни САД достоверно не отличались. Высокие уровни ДАД отмечались среди балкарцев практически во всех группах, за исключением русских девочек 15-17 лет. Самые низкие уровни ДАД имели место у школьников кабардинской национальности; при этом в сравнении с русскими и балкарскими школьниками отмеченные различия достигали достоверности в большинстве половозрастных групп (p<0,05-0,001). Представленные сведения не противоречат результатам раннее выполненных исследований взрослого и детского населения [4, 7] в регионе.

Таблица 7

Средние величины САД и ДАД сельских школьников с учетом возраста, пола и национальности

Возраст, лет	Национальность	Мальчики			Девочки		
		N	САД	ДАД	N	САД	ДАД
7-9	кабардинцы	163	92,8±1,1	59,7±0,8	186	90,8±1,0	56,7±0,9
	балкарцы	113	90,6±1,0	61,3±0,8	132	90,9±0,9	61,6±0,7
	русские	119	96,7±0,5	60,2±0,8	108	94,7±0,8	59,7±0,6
10-14	кабардинцы	149	103,1±0,7	64,9±0,6	163	103,9±0,6	64,3±0,5
	балкарцы	126	101,4±0,7	64,7±0,6	143	103,5±0,6	66,2±0,6
	русские	125	104,9±0,7	63,7±0,6	132	106,5±0,7	63,1±0,5
15-17	кабардинцы	138	114,8±1,1	68,9±1,0	146	110,1±0,9	67,9±0,7
	балкарцы	117	117,0±1,1	72,9±1,0	130	111,6±1,1	69,2±0,8
	русские	129	117,3±1,1	72,6±1,0	142	113,3±0,9	71,3±0,7

Практический интерес представляют результаты анализа возможной связи уровней АД и места жительства (табл. 8), что представляется весьма вероятным [5, 7]. Полученные результаты демонстрируют более высокие средние уровни как САД, так и ДАД во всех группах наблюдения независимо от пола у школьников, проживающих на равнин-

ной территории, что свидетельствует о зависимости АД у сельских школьников от климатогеографических особенностей региона проживания. Эти данные необходимо учитывать при организации диагностических и лечебно-профилактических мероприятий в общеобразовательных учреждениях в сельской местности региона. Полученные сведения явились основанием для формирования региональных таблиц процентильного распределения АД и диагностики ПАД у детей и подростков сельской местности республики. В целом, ПАД наблюдалось в 9,2 % случаев, несколько чаще среди девочек (9,8 %), чем у мальчиков (8,4 %). Независимо от пола, частота ПАД была выше в младшей и средней группах, чем среди школьников 15-17 лет, а также у школьников русской национальности и проживающих на равнине (табл. 9).

Таблица 8

Средние величины АД выборки школьников с учетом региона проживания

Возраст, лет/n	Пол	Равнинный САД ДАД	Предгорный САД ДАД	Горный САД ДАД
7-9				
85	М	94,8±1,0 * 61,9±0,6	92,7±0,9 * 59,6±0,7	90,4±0,6 * 58,4±0,5
88	Д	92,3±0,9 * 60,8±0,5	90,7±0,9 * 58,3±0,7	89,2±0,6 54,1±0,5
10-14				
93	М	103,8±1,1 * 65,2±0,6	101,2±1,0 * 63,3±1,0	98,6±0,7 * 61,1±0,5
98	Д	100,7±1,0 * 63,7±0,7	99,7±0,8 62,4±0,9	96,2±0,8 * 60,0±0,7
15-17				
106	М	117,2±0,8 * 69,6±0,7	114,1±0,9 * 66,1±1,0	113,4±1,0 * 64,3±0,8
117	Д	114,5±0,8 * 67,3±0,7	113,0±0,9 * 64,5±1,0	110,9±0,9 * 62,2±0,7

Примечание: * – различия достоверны, p<0,05.

Таблица 9

Частота ПАД среди сельских школьников (%)

Возраст, лет	Национальность	Равнинный мальчики	Равнинный девочки	Предгорный мальчики	Предгорный девочки	Горный мальчики	Горный девочки
7-9	Кабардинцы	7,8	7,9	6,2	6,1	5,7	5,5
	Балкарцы	7,3	7,4	5,8	5,7	4,5	4,3
	Русские	10,2	10,4	9,2	8,9	6,6	6,7
10-14	Кабардинцы	10,2	9,9	8,2	7,5	6,9	6,4
	Балкарцы	9,5	9,7	8,5	7,9	6,4	6,3
	Русские	11,3	11,1	9,3	9,1	8,1	7,9
15-17	Кабардинцы	8,9	8,8	7,8	8,1	7,0	6,9
	Балкарцы	8,4	8,2	7,4	7,2	6,8	6,9
	Русские	10,3	10,5	9,5	9,2	8,4	8,2
Всего 7-17	Кабардинцы	8,9	8,9	7,4	7,2	6,5	6,3
	Балкарцы	8,4	8,4	7,2	6,9	5,9	5,8
	Русские	10,6	10,7	9,3	9,1	7,7	7,6

Заключение. Полученные результаты явились основой для разработки базы данных «Эпидемиология и профилактика повышенного АД среди сельских школьников», использование которой существенно расширяет возможности управления повышенными уровнями АД и эффективность медико-психологического мониторинга подростков с артериальной гипертензией.

Литература

1. Александров, А. А. Основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков и возможности их профилактики / А. А. Александров // Автореф. дисс… д-ра мед. наук. – М. – 1991. – 32 с.
2. Брязгунов, И. П. Симптоматические артериальные гипертензии в практике врача педиатра / И. П. Брязгунов // Москва, 2003. – 112 с.
3. Токарев, С. А. Эпидемиологическая оценка факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у детей на Крайнем Севере / С. А. Токарев, А. А. Буганов, Е. Л. Уманская // Кардиовас. терапия и профил. – 2005. – № 4 (1). – С. 10-13.
4. Хуранова, Л. М. Питание и артериальная гипертония у мужчин среднего возраста / Л. М. Хуранова // Материалы Всерос. научно-практ. конф. – М., 2001. – С. 96.
5. Эльгаров, А. А. Здоровье школьников: как его сохранить? / А. А. Эльгаров, Л. В. Эльгарова // Нальчик: «Эльбрус», 1997. – 112 с.
6. Эльгарова, Л. В. Особенности артериального давления у школьников Кабардино-Балкарии / Л. В. Эльгарова, А. А. Эльгаров // Кардиоваск. терапия и профил. – 2006. – Т. 5, № 7. – С. 75-82.
7. Эльгарова, Л. В. Эпидемиология и профилактика артериальной гипертонии среди школьников и студентов / Л. В. Эльгарова // Автореф. дис… д-ра мед. наук. – Ростов-на-Дону. – 2007. – 50 с.
8. Bartosh, S. M. Childhood hypertension: an update on etiology, diagnostic and treatment / S. M. Bartosh, A. J. Aronson // Pediatr. Clin. North. Am. – 1999. – Vol. 46. – P. 235-252.
9. Morgenstern, B. Blood pressure, hypertension and ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents / B. Morgenstern // AJH. – 2002. – Vol. 15. – P. 64S.

ЧАСТОТА ПОВЫШЕННОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ СРЕДИ СЕЛЬСКИХ ШКОЛЬНИКОВ

Д. А. БАКОВА, З. Х. САБАНОВА
Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова, Нальчик

Эпидемиологическое исследование выборки сельских школьников показало, что средние значения и процентильное распределение систоличе-

THE FREQUENCY OF HIGH BLOOD PRESSURE AMONG RURAL PUPILS

D. A. BACOVA, Z. KH. SABANOVA
Kh. M. Berbekov's Kabardino-Balcarian State University, Nalchik

Epidemiological study of sample of rural pupils found out that the mean and percentile distribution of systolic and diastolic blood pressure in boys

ского и диастолического АД у мальчиков и девочек 7-17 лет имели тенденцию к росту с максимумом у семнадцатилетних мальчиков. За период обучения в школе ежегодный прирост САД в среднем составил 2,25 мм рт. ст., в большей степени у мальчиков, чем у девочек. Внутрипопуляционные различия характеристик АД сельских школьников объясняются особенностями развития и интенсивности биологических и нейроэндокринных процессов. Наиболее высокие показатели систолического АД оказались у школьников русской национальности, а среди кабардинцев и балкарцев они достоверно не отличались. Высокие уровни диастолического АД определялись среди балкарцев, за исключением русских девочек 15-17 лет. Самые низкие показатели диастолического АД имели место у школьников кабардинской национальности. Обнаружены более высокие величины как систолического, так и диастолического АД у школьников, проживающих на равнине. В целом, повышенное АД наблюдалось в 9,2 % случаев, несколько чаще среди девочек, чем у мальчиков. Независимо от пола частота повышенного АД была выше в младшей и средней группах, а также у школьников русской национальности и проживающих на равнине.

Ключевые слова: сельские школьники, уровни АД, распространенность и предикторы высокого АД

and girls 7-17 years tended to increase with a maximum at seventeen boys. During the period of schooling annual increase SBP averaged 2.25 mm Hg. v., more in boys than in girls. Interpopulation differences in blood pressure characteristics of rural students are due to the peculiarities of development and intensity of biological and neuroendocrine processes. The highest rates were in systolic blood pressure in schoolchildren of Russian nationality, and among Kabardians Balkars and they did not differ significantly. High levels of diastolic blood pressure were determined among the Balkars, except for Russian girls 15-17 years. The lowest rates were in diastolic blood pressure in schoolchildren Kabardian nationality. Found higher values of both systolic and diastolic blood pressure in schoolchildren living in the plains. In general, increased blood pressure was observed in 9.2% of cases, more often in girls than in boys. Regardless of gender, frequency of high blood pressure was higher in younger and middle groups, as well as students' Russian nationality and living in the plains.

Key words: rural pupils, blood pressure levels, high blood pressure prevalence and predictors

УДК 616.441-008.64-02.616.441-089.87

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

И. С. Кулабухова, Л. Н. Елисеева, М. Ш. Хуако, О. И. Ждамарова, И. Г. Малхасян

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

Кулабухова Ирина Сергеевна, ассистент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89183240721; e-mail: irina.kulabuhova@yandex.ru

Елисеева Людмила Николаевна, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89184375923; e-mail: yeliseyeva@mail.ru

Хуако Мариет Шхамбаевна, к. м. н., Краевая клиническая больница № 1 г. Краснодара; тел.: 89184408403; e-mail: mariiet@yandex.ru

Ждамарова Ольга Ильинична, к. м. н., старший лаборант кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89280448072; e-mail: oijdamar@mail.ru

Малхасян Ирма Гагикова, к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89618564444; e-mail: irma-malkhasyan@mail.ru

В последние десятилетия отмечается рост частоты гипотиреоза, а лечение и реабилитация таких больных составляет большую часть медицинской и социальной проблем [7, 8]. Ранними клиническими проявлениями гипотиреоза являются изменения сердечно-сосудистой системы, обусловленные нарушением метаболизма, что связано со снижением в крови концентрации свободного тироксина [1, 3]. Во многих работах представлена многофакторность механизмов влияния тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему, которые включают эффекты тиреоидных гормонов на уровне генома; негеномное, прямое влияние тиреоидных гормонов на миокард в виде воздействия на мембраны, саркоплазматический ретикулум и митохондрии; воздействие тиреоидных гормонов на периферическую циркуляцию [5]. При этом артериальная гипертония является одним из наиболее частых сердечно-

сосудистых проявлений гипотиреоза. Показано, что сочетание артериальной гипертензии с гипофункцией щитовидной железы способствует прогрессированию атеросклероза коронарных артерий, что ведет к раннему развитию ишемической болезни сердца [4].

Цель исследования: изучить особенности функционирования центрального звена системы кровообращения (по данным эхокардиографии) у больных первичным гипотиреозом.

Материал и методы. Обследовано 37 пациентов с первичным гипотиреозом, в возрасте от 21 до 69 лет (13 мужчин, 24 женщин, средний возраст 42±15 года). Длительность заболевания, по данным анамнестического опроса, составила 24±4,7 мес. Артериальная гипертензия фиксировалась после того, как диагностировали патологию щитовидной железы. Пациенты получали заместительную терапию L-тироксином в дозе 75-150 мкг один раз в день утром натощак (средняя доза 91±21,7 мкг), гипотензивную терапию в виде ингибитора АПФ лизиноприла в дозе 15-40 мг в зависимости от значений АД (средняя доза 22,5±6,6 мг). Как выяснилось, больные нерегулярно принимали рекомендованные медикаментозные препараты. Пациенты с клинически значимой сопутствующей сердечно-сосудистой патологией исключались. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц без патологии щитовидной железы и поражений внутренних органов в возрасте 25-61 лет (средний возраст 42,5±11, 2 года).

Уровень свободного тироксина (св. Т4) и тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови определялся методом усиленной люминесценции с использованием автоматического анализатора «ADViaCentaur» («Bayer»). Нормальные значения свободного тироксина и тиреотропного гормона составляют 11,5-22,7 пмоль/л и 0,35-4,5 мкМЕ/л соответственно. У больных с гипотиреозом показатели ТТГ и св. Т4 были равны 19,98±3,2 мкМЕ/л и 5,8±1,9 пмоль/л соответственно.

В исходном состоянии у всех больных определялось повышенное АД. Показатели систолического и диастолического АД и ЧСС составили 146,7±5,4 мм рт. ст., 84,7±5,4 мм рт. ст., 57,7 ударов в минуту соответственно.

Состояние центральной гемодинамики оценивалось с помощью трансторокальной эхокардиографии на ульразвуковом сканере Philips HD датчиком с частотой 5 МГц по стандартной методике. Толщину стенок и размеры полости левого желудочка (ЛЖ) определяли в парастернальном продольном сечении ЛЖ в М-режиме. Все измерения осуществлялись на протяжении не менее трех сердечных циклов, а затем усреднялись. Для характеристики структурно-геометрических изменений ЛЖ определяли следующие показатели: конечный диастолический размер ЛЖ (LVIDd, мм), толщину задней стенки (PWTd, мм), толщину межжелудочковой перегородки (IVSTd, мм), фракцию выброса ЛЖ по модифицированному методу Simpson (ФВ, %), левое предсердие (LA). На основании полученных параметров вычисляли массу миокарда ЛЖ (LV mass, г) по формуле R. Devereux и N. Reicheck (1977 г.) и индекс массы миокарда ЛЖ (ILV mass, г/м^2). За нормальные значения массы миокарда ЛЖ были приняты значения 137-225 г у мужчин и 86-170 г у женщин, по данным ASE (Американской ассоциации эхокардиографии 2005 г.). Согласно рекомендациям ASE гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) имела место при значениях индекса массы миокарда более 96 г/м^2 у женщин и более 115 г/м^2 у мужчин. У всех больных проводили оценку диастолической функции левого желудочка в режиме импульсной допплерэхокардиографии. Рассчитывали общепринятые показатели трансмитрального кровотока: максимальную скорость в период раннего диастолического наполнения левого желудочка (Е, м/с), максимальную скорость в период позднего диастолического наполнения левого желудочка (А, м/с), отношение максимальных скоростей потоков в период раннего и позднего наполнения левого желудочка (Е/А).

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием пакета прикладных программ «Statistica v.6 for Windows». Данные представлены в виде средней арифметической вариационного ряда и ее стандартного отклонения (M±SD). Для проведения статистического анализа был использован параметрический критерий Стьюдента, достоверным считали различия $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. При оценке эхокардиографических показателей выявлено, что средний конечный диастолический размер ЛЖ у больных гипотиреозом достоверно не отличался от аналогичного показателя контрольной группы, хотя отмечалась тенденция к увеличению его величин на 3,39 % (табл. 1).

У пациентов с гипотиреозом выявлена достоверно большая толщина стенок левого желудочка, чем в контроле, причем достоверность прослеживалась как в отношении толщины межжелудочковой перегородки (IVSTd) (увеличение на 26,94 %), так и толщины задней стенки левого желудочка (PWTd) (увеличение на 23,48 %) (табл. 1).

Показатели массы миокарда левого желудочка (LV mass и ILV mass) являются интегральными и отражают как толщину стенок левого желудочка, так и диаметр левого желудочка в диастолу (LVIDd). Значения этих параметров оказались достоверно выше у пациентов с гипотиреозом по сравнению с показателем у здоровых: на 37,45 % и 36,45 % соответственно (табл. 1).

Увеличение массы миокарда левого желудочка связано с удлинением мышечных волокон вследствие специфического нарушения синтеза миозина при гипотиреозе, что сопровождается уменьшением сократимости миокарда [7]. В нашей работе мы отмечали достоверное снижение ФВ у больных гипотиреозом по сравнению с контрольной группой на 7,8 % (табл. 1).

У пациентов с гипотиреозом также были увеличены размеры левого предсердия по сравнению с контролем на 3,1 % (табл. 1).

Таблица 1

Показатели структурно-функционального состояния сердца при первичном гипотиреозе (M±SD)

Показатель	Контрольная группа	Больные с гипотиреозом
LVIDd, мм	47,34±4,00	49±3,60
IVSTd, мм	8,11±0,05	11,10±1,08 *
PWTd, мм	8,44±0,03	11,03±1,06 *
ФВ, %	62±1,54	57,17±2,49 *
LA, мм	36,15±1,57	37,29±2,32 **
E, см/сек	72,00±6,14	57,11±3,39 *
A, см/сек	49,53±4,70	60,64±2,27 *
E/A	1,48±0,15	0,94±0,07 *
LV mass, г	152,94±34,00	244,49±53,66 *
ILV mass, г/м^2	81,71±10,36	128,57±29,80 *

Примечание. LVIDd – конечный диастолический размер ЛЖ, IVSTd – толщина межжелудочковой перегородки, PWTd – толщина задней стенки ЛЖ, ФВ – фракция выброса, LA – левое предсердие, E – максимальную скорость в период раннего диастолического наполнения ЛЖ, A – максимальную скорость в период позднего диастолического наполнения ЛЖ, E/A – отношение максимальных скоростей потоков в период раннего и позднего наполнения ЛЖ, LVmass – масса ЛЖ, ILV mass – индекс массы ЛЖ.

* – p <0,001 по сравнению с контролем,

** – p < 0,02 по сравнению с контролем.

Оценка полученных результатов показала, что у пациентов со сниженной функцией щитовидной железы показатели диастолической функции достоверно отличались от значений у здоровых. Так, скорость раннего наполнения (E) была меньше на 20,7 % (p=0,001), в то время как скорость активного наполнения (A) была выше на 18,32 % (p=0,001). Также определялись достоверно меньшие значения отношения пиковых скоростей (E/A) (снижение на 36,5 %, p=0,001), что свидетельствует об усилении систолы предсердий (табл. 1). Как известно, в основе этого варианта диастолической дисфункции лежит замедление активного расслабления миофибрилл, развивающегося в ответ на абсолютный или относительный дефицит энергии [6]. Между тем, релаксация – энергоемкий процесс, на который оказывает влияние уровень тиреоидных гормонов, дефицит которых может способствовать замедлению активного расслабления и ухудшению диастолической функции левого желудочка [2].

Выводы

1. У больных с гипотиреозом в стадии декомпенсации наблюдаются структурно-функциональные изменения сердца, проявляющиеся появлением признаков гипертрофии миокарда левого желудочка развитием выраженных нарушений релаксации миокарда в покое.

Литература

1. Балаболкин, М. И. Фундаментальная и клиническая тиреоидология: Учебное пособие / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская. – М.: ОАО «Издательство Медицина», 2007. – 816 с.
2. Бланкова, З. Н. Влияние терапии левотироксином на клинический, гемодинамический и нейрогуморальный статус больных сердечной недостаточностью в сочетании с субклиническим гипотиреозом / З. Н. Бланкова, Е. М. Серединина, Ф. Т. Агеев // Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 12, №1. – С. 18-22.
3. Дедов, И. И. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 752 с.
4. Джанашия, П. Х. Динамика состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и липидного спектра крови у больных гопотиреозом и артериальной гипертензией в процессе компенсации тиреоидной функции / П. Х. Джанашия // Российский кардиологический журнал. – 2004. – № 6 (50). – С. 37-41.
5. Петунина, Н. А. Особенности терапии заболеваний щитовидной железы у пациентов с кардиальной патологией / Н. А. Петунина // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 28. – С. 1927-1932.
6. Фадеев, В. В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение / В. В. Фадеев. – М.: Издательсикй дом Видар, 2005. – 204 с.
7. Фадеев, В. В. Гипотиреоз. Руководство для врачей / В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко. – М.: РКИ Соверо пресс, 2004. – 288 с.
8. Helfand, M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force / M. Helfand // Ann. Ihtern. Med. – 2004. – Vol. 140. – P. 128-141.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

И. С. КУЛАБУХОВА, Л. Н. ЕЛИСЕЕВА, М. Ш. ХУАКО, О. И. ЖДАМАРОВА, И. Г. МАЛХАСЯН

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

Целью исследования явилось изучение особенности функционирования центрального звена системы кровообращения (по данным эхокардиографии) у 37 больных первичным гипотиреозом

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL INDICATORS OF LEFT VENTRICULAR MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPOTHYROIDISM

J. S. KULABUHOVA, L. N. ELISEEVA, M. SH. HUACO, O. I. ZHDAMAROVA, I. G. MALKHASIAN

Kuban State Medical University, Krasnodar

The aim of the study was to investigate the features of the functioning of the central unit of the circulatory system (by echocardiography) in 37 patients with primary hypothyroidism in the stage

в стадии декомпенсации. У пациентов с гипотиреозом по данным эхокардиографии регистрировался статистически значимый рост показателей толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, размеров левого предсердия, массы миокарда левого желудочка, индекса массы миокарда левого желудочка, максимальной скорости трансмитрального кровотока в период позднего диастолического наполнения левого желудочка, уменьшение максимальной скорости трансмитрального кровотока в период раннего диастолического наполнения левого желудочка, отношения максимальных скоростей трансмитрального кровотока в период раннего и позднего наполнения левого желудочка, фракции выброса. Существенные сдвиги морфометрических параметров отражают развитие гипертрофии левого желудочка и нарушение диастолической функции.

Ключевые слова: гипотиреоз, морфометрия сердца

of decompensation. In patients with hypothyroidism according to the echocardiography was detected a statistically significant increase parameters of thickness of the interventricular septum and posterior wall of the left ventricle; left atrium mass index; left ventricular mass; maximum speed of transmitral blood flow in the late diastolic filling of the left ventricle; reducing the maximum transmitral flow velocity during early diastolic filling of the left ventricle; the ratio of the maximum velocity of transmitral blood flow during the early and late filling of the left ventricle ejection fraction. Significant changes of morphometric parameters reflect the development of left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction.

Key words: hypothyroidism, heart morphometry

УДК 616.1

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЛОЗАРТАНА, РОЗУВАСТАТИНА И МЕЛЬДОНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Т. М. Хоконова, М. А. Уметов, И. А. Аджиева

ФГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик

Артериальная гипертензия (АГ) – одно из самых распространенных заболеваний в мире. Больные АГ имеют в 2-3 раза более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности. В настоящее время наблюдается тенденция к увеличению численности пациентов с АГ [15].

Главная цель антигипертензивной терапии (АГТ) – снижение риска ССО и смертности. Современное антигипертензивное лекарственное средство должно обеспечивать эффективное снижение артериального давления на протяжении суток у максимального количества пациентов [5, 11]. В последние годы при оценке влияния различных вариантов АГТ на клинические исходы артериальной гипертензии рассматривается их воздействие на параметры центрального аортального давления (ЦАД) и индекса отраженной волны (индекса аугментации – ИА) [10].

Величина диастолического АД (ДАД) и среднего АД остается относительно постоянной, а уровень систолического АД (САД) в норме различается в аорте и плечевой артерии примерно на 12 мм рт. ст. (от –6 до 35 мм рт. ст.). При условии сохранения упруго-эластических свойств стенки аорты у пациентов молодого возраста уровень центрального САД (цСАД) должен быть ниже уровня САД на периферии. Разница между цСАД в аорте и периферическим САД, измеренным на плечевой артерии, получила название амплификационное давление или давление усиления. Этот показатель максимален в молодом возрасте и снижается у лиц пожилого возраста [8]. В исследовании The Strong Heart substudy при наблюдении за 2409 пациентами с артериальной гипертензией в среднем на протяжении

Хоконова Тамара Муратовна, аспирант кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова»;
тел.: 89280834464; e-mail: tomek83@mail.ru

Уметов Мурат Анатольевич, д.м.н., профессор зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова»;
тел.: 89094877801; e-mail: umetovma@yandex.ru

Аджиева Инна Аслановна, аспирант кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова»;
тел.: 89298852368; e-mail: adzhievainna@mail.ru

4 лет было убедительно показано, что цСАД является независимым предиктором риска развития ССО, в то время как уровень САД на плечевой артерии таковым не является [9].

В конце 1980-х гг. был синтезирован лозартан – первый представитель нового класса антигипертензивных препаратов, специфический антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА). В крупных, рандомизированных исследованиях доказана высокая эффективность лозартана в длительном адекватном контроле АД, способность обеспечивать органопротекцию у разных категорий больных АГ, а также его положительное влияние на качество жизни (КЖ) пациентов [3, 12-14].

Цитопротектор метаболического действия мельдоний снижает карнитин-зависимый транспорт жирных кислот в митохондрии мышечной ткани. Он практически не способен оказывать токсическое действие на дыхание митохондрий, так как блокирует окисление не всех жирных кислот [1,7]. В исследованиях MILSS, MILSS I, MILSS II отмечено, что мельдоний оказывает положительное влияние на состояние физического и, частично, психологического компонента КЖ пациентов. Благодаря своему физиологическому, регулирующему и тренирующему воздействию на организм мельдоний также разрешён для применения здоровыми людьми и спортсменами [4]. Вместе с тем, недостаточно изучено влияние комбинированной терапии АРА с мельдонием и статинами на показатели ЦАД и КЖ больных с АГ.

Цель исследования: изучить влияние различных вариантов комбинированной антигипертензивной и гиполипидемической терапии с использованием блокатора рецепторов ангиотензина II лозартана, цитопротектора мельдония, статинов (розувастатина и аторвастатина) на показатели АД, ЦАД, КЖ и липидный спектр крови у пациентов с артериальной гипертензией 1-й и 2-й степени тяжести.

Материалы и методы. Обследовано 98 пациентов в возрасте от 35 до 68 лет, страдающих артериальной гипертензией 1-й и 2-й степени тяжести согласно критериям ВОЗ/МОАГ (1999). Дислипидемия наблюдалась у 74 % больных. Пациенты были разделены на пять групп, сопоставимых по возрасту и другим параметрам, получающих различные варианты комбинированной АГТ (табл. 1).

Таблица 1

Группы пациентов и получаемая ими антигипертензивная терапия

Показатель	Группа 1 (n = 19)	Группа 2 (n = 21)	Группа 3 (n = 19)	Группа 4 (n = 20)	Группа 5 (n = 19)
Средний возраст, лет	51,1±4,7	47,9± 5,8	47,6± 4,9	48,3± 4,8	49,1±4,8
Мужчины, n (%)	9 (47,4)	9 (42,9)	8 (42,1)	9 (45)	9 (47,4)
Женщины, n (%)	10 (52,6)	12 (57,1)	11(57,9)	11(55)	10 (52,6)
Масса тела, кг	81,9 ± 10,3	80,8 ± 11,6	79,8 ± 9,2	82,7 ± 10,4	80,8 ±11,8
Рост, см	167,0 ± 7,5	166,7 ± 10,5	167,3 ± 9,5	168,7 ± 10,6	168,3 ±8,5
ИМТ, кг/м^2	28,3 ± 3,6	29,2± 4,2	28,4± 4,5	30,9 ± 4,7	28,7± 4,5
Длительность АГ, лет	8,9 ± 2,3	7,9 ± 4,4	7,4 ± 3,6	8,8± 6,1	8,4 ± 5,2
АГТ	- лозартан 50 мг (при АД>140/90 мм рт. ст. 100 мг)* – розувастатин 10 мг** – мельдоний 500 мг 1 р/д***	- лозартан 50 мг (при АД>140/90 мм рт. ст. 100 мг) – розувастатин 10 мг – мельдоний 500 мг 1 р/д; ч/з 4 недели 2 р/д	- лозартан 50 мг (при АД>140/90 мм рт. ст. 100 мг) – розувастатин 10 мг	- лозартан 50 мг (при АД>140/90 мм рт. ст. 100 мг) – аторвастатин 20 мг**** – мельдоний 500 мг 1 р/д; ч/з 4 недели 2 р/д	- мельдоний 500 мг 1 р/д; ч/з 4 недели 2 р/д – розувастатин 10 мг

Примечание:
* – Блоктран, ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия
** – Акорта, ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм», Россия
*** – Милдронат, АО «Гриндекс», Латвия
**** – Липтонорм ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия

Критерии включения в исследование: наличие артериальной гипертензии; отсутствие адекватного контроля АГТ и уровня АД в амбулаторных условиях; возраст больных от 35 до 68 лет; отсутствие противопоказаний для приема препаратов; согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: сахарный диабет I-го типа; больные сахарным диабетом II-го типа, получающие инсулинотерапию; сахарный диабет II-го типа в фазе декомпенсации по углеводному обмену; ИБС: стенокардия напряжения II-III ФК; инфаркт миокарда в анамнезе; атеросклероз периферических сосудов; недостаточность кровообращения IIA и выше стадии (по классификации Н. Д. Стражеско и В. Х. Василенко, 1935 год); почечная и/или печеночная недостаточность; симптоматическая АГ (нефрогенная, эндокринная, гемодинамическая); острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, дисциркуляторная энцефалопатия II-III стадии; онкологические и психические заболевания, тяжелая патология внутренних органов; лица в возрасте до 35 лет и старше 68 лет; подагра; женщины в период беременности и лактации, ангионевротический отек в анамнезе; диагностированная гипер- или гипокалиемия; алкогольная или наркотическая зависимость.

Перед проведением исследования у всех пациентов проводился сбор анамнеза заболевания: продолжительность артериальной гипертензии, эффективность получаемой медикаментозной терапии и реакция на нее.

Исходно, через 4 и 8 недель измерялось офисное АД, ЧСС, проводилось суточное мониторирование АД с измерением ЦАД (аппаратом BPLab Vasotens фирмы «Петр Телегин») и оценивалось КЖ с применением опросника SF-36, включающего оценку физического и психического здоровья пациентов. Во всех пяти группах состояние пациентов оценивали исходно и по окончании курса лечения.

Анализ достоверности различий в группах до и после АГТ проводился методами вариационной статистики программой «StatSoft Statistica v10.0». Критический уровень статистической значимости принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение. В первой группе за 4 недели лечения АД снизилось со 152±11/88±7 до 133±10/85±8 мм рт. ст. (p<0,001), а к 8-й неделе оно составило 128±9/78±7 мм рт. ст. (p<0,0001). Во второй группе к 4-й неделе терапии АД снизилось со 150±10/89±6 до 129±10/83±9 мм рт. ст. (p<0,001), а к 8-й неделе оно составило 124±8/77±5 мм рт. ст. (p<0,001). В третьей группе за 4 недели лечения АД снизилось со 149±11/90±8 до 136±9/89±7 мм рт. ст. (p<0,001), а к 8-й неделе оно составило 132±10/86±5 мм рт. ст. (p<0,0001). В четвертой группе к 4-й неделе терапии АД снизилось со 150±10/89±8 до 135±7/86±8 мм рт. ст. (p<0,001), а к 8-й неделе оно составило 130±11/81±6 мм рт. ст. (p<0,001). В пятой группе за 4 недели лечения АД снизилось со 151±11/90±8 до 139±10/85±7 мм рт. ст. (p<0,001), к концу 8-й недели оно составило 135±11/82±6 мм рт. ст. (p<0,0001).

Снижались и основные параметры ЦАД: в первой группе – центральное (аортальное) среднее гемодинамическое давление (СрАДао) с 98,9±1,34 до 91,5±1,05 мм рт. ст; ИА в аорте (AIxao) с 26,1±0,64 до 22,2±0,32 % (p<0,05); во второй группе – СрАДао с 98,2±1,38 до 90,2±0,76 мм рт. ст; AIxao с 27,1±0,61 до 21,4±0,62 % (p<0,05); в третьей группе – СрАДао с 98,1±2,09 до 95,5±0,84 мм рт. ст; AIxao с 26,8±1,08 до 23,3±0,76 % (p<0,05); в четвертой группе – СрАДао с 98,2±1,97 до 93,7±1,12 мм рт. ст; AIxao с 26,9±1,19 до 23,7±0,27 % (p<0,05); в пятой группе – СрАДао с 98,9±0,99 до 96,1±0,75 мм рт. ст; AIxao с 26,4±0,67 до 24,0±0,65 % (p<0,05) (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей ЦАД на фоне комбинированной антигипертензивной терапии

Показатели ЦАД	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
САДао, мм рт. ст.:					
до лечения	133,3±2,25	132,5±2,23	132,5±2,22	133,7±2,21	132,7±2,32
после лечения	120,4±2,04*	119,4±0,86*	125,4±0,93*	123,2±1,50*	127,9±2,02*
ДАДао, мм рт.ст.:					
до лечения	75,1±0,96	74,1±0,89	77,4±1,83	77,1±1,80	75,6±1,07
после лечения	73,5±0,59	72,6±0,42*	73,4±0,84*	74,9±0,78	74,0±0,79
СрАДао, мм рт. ст.:					
до лечения	98,9±1,34	98,2±1,38	98,1±2,09	98,2±1,97	98,9±0,99
после лечения	91,5±1,05*	90,2±0,76*	95,5±0,84*	93,7±1,12*	96,1±0,75*
ПАДао, мм рт. ст.:					
до лечения	58,5±1,03	58,2±1,06	60,2±1,84	60,5±1,83	58,2±1,04
после лечения	47,2±0,54*	44,5±0,44*	50,3±0,47*	48,2±0,38*	52,1±1,20*
Индекс аугментации в аорте (AIxao), %:					
до лечения	26,1±0,64	27,1±0,61	26,8±1,08	26,9±1,19	26,4±0,67
после лечения	22,2±0,32*	21,4±0,62*	23,3±0,76*	23,7±0,27*	24,0±0,65*
Индекс аугментации в аорте (AIxao), %, приведенное к ЧСС=75 уд./мин:					
до лечения	23,9±1,47	24,3±1,53	23,1±0,97	23,4±0,91	23,8±1,47
после лечения	23,2±1,03*	21,8±0,61*	22,0±0,82*	22,7±0,92*	23,1±1,06*
Амплификация пульсового давления (PPA), %:					
до лечения	130,6±1,06	131,3±1,08	131,2±1,02	131,3±1,03	130,7±1,07
после лечения	124,1±1,31*	123,4±0,48*	126,7±0,74*	125,9±1,17*	127,1±0,75*
Амплификация пульсового давления (PPA), %, приведенное к ЧСС=75 уд./мин:					
до лечения	132,3±1,31	131,8±1,27	132,4±1,08	132,4±1,08	132,3±1,31
после лечения	125,9±1,98*	124,7±1,15*	127,9±1,42*	127,4±1,95*	129,6±1,26*
Длительность периода изгнания (ED), мс:					
до лечения	343,0±4,24	349,7±4,34	342,9±4,24	347,2±4,54	343,0±4,24
после лечения	341,5±3,85	349,8±7,67	343,0±3,33	340,1±2,67	341,7±3,62
Длительность периода изгнания (ED), мс, приведенное к ЧСС=75 уд./мин:					
до лечения	337,5±3,18	333,6±3,25	338,3±2,88	338,3±3,14	337,5±3,18
после лечения	340,6±3,43	346,7±3,88*	340,3±2,56	338,4±2,93	338,8±2,77
Индекс эффективности субэндокардиального кровотока (SEVR), %:					
до лечения	127,9±2,02	125,6±2,10	128,0±1,84	124,9±1,95	126,7±2,04
после лечения	129,7±1,97	132,3±1,48*	129,7±1,68	128,6±1,61*	126,8±2,06
Индекс эффективности субэндокардиального кровотока (SEVR), %, приведенное к ЧСС=75 уд./мин:					
до лечения	132,7±2,23	131,3±2,24	133,2±2,19	132,6±2,28	131,2±2,22
после лечения	133,3±1,45*	134,7±0,85*	130,2±1,35	134,2±1,16	132,6±1,91

Примечание. * – различия достоверны по отношению к исходным показателям (p<0,05).

Таким образом, лозартан обладает стойким пролонгированным 24-х часовым антигипертензивным эффектом у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией как в сочетании с мельдонием, так и без него. Процент достижения целевого АД был максимальным во второй группе, что можно объяснить потенцированием эффектов лозартана, мельдония и розувастатина на тонус сосудов. В пятой группе, получавшей мельдоний в дозе 1000 мг, также наблюдался статистически значимый гипотензивный эффект (рис.1).

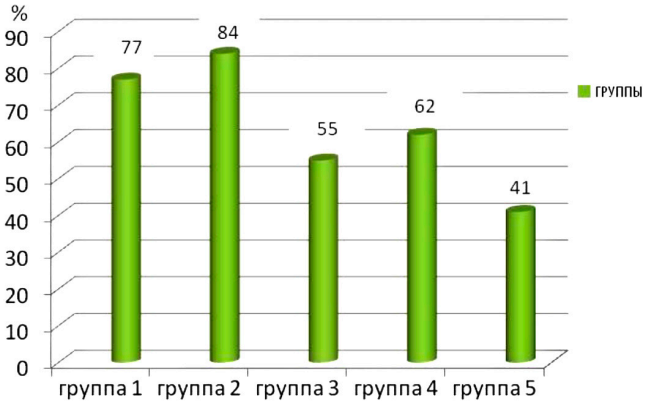


Рис. 1. Процент достижения целевого АД (<140/90 мм рт. ст.) у пациентов в пяти группах.

У пациентов 1-й, 2-й и 4-й групп, получавших в составе комбинированной терапии мельдоний, основные показатели ЦАД (САДао, ДАДао, СрАДао, ПАДао, AIxao, PPA) снижались более значимо по сравнению с больными третьей и пятой групп.

Исходные показатели качества жизни у больных всех данных групп были сопоставимы. Анализ значений КЖ, изученных на основании опросника SF-36, показал достоверное его улучшение у пациентов 1-й, 2-й, 4-й и 5-й групп по шкалам: физическое функционирование ($p<0,001$), жизненная активность ($p=0,03$), социальное функционирование ($p=0,02$), ролевое эмоциональное функционирование ($p=0,005$), психическое здоровье ($p=0,001$), а также психологический компонент здоровья (с 19,8±10,8 до 23,7±13,17; $p=0,003$). Более значимая динамика качества жизни наблюдалась у больных, получавших мельдоний в дозе 1000 мг в сутки.

Применение розувастатина (10 мг) или аторвастатина (20 мг) в течение 8 недель привело к значительному снижению липидных показателей. Так, у пациентов четвертой группы, которые дополнительно получали аторвастатин, отмечено достоверное снижение уровней общего холестерина (ХС) на 20,2 %, ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на 22,9 %, триглицеридов (ТГ) на 15,8 %, повышение ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на 9,7 %. У всех больных, принимавших розувастатин, зафиксировано уменьшение уровней общего ХС, ХС ЛПНП и ТГ, соответственно на 34,6; 38,8 и 27,9 % в первой группе ($p<0,05$), на 36,1; 40,4 и 29,6 % во второй группе ($p<0,05$), на 32,6; 37,9 и 26,7 % в третьей группе ($p<0,05$) и на 36,6; 39,2 и 30,1 % в пятой группе ($p<0,05$). Содержание ХС ЛПВП в крови в этих группах повышалось на 17,2; 19; 18,6 и 19,3 % соответственно ($p<0,05$).

Таким образом, применение розувастатина и аторвастатина в течение 8 недель в составе комбинированной терапии позволило значительно снизить уровни общего ХС, ХС ЛПНП и ТГ, что согласуется с данными, приведенными в литературе [2, 6, 16]. Необходимо отметить, что розувастатин, по результатам исследования, обладал более выраженным гиполипидемическим действием по сравнению с аторвастатином.

Заключение. В динамике антигипертензивной терапии во всех группах отмечены благоприятные изменения параметров суточного мониторирования АД и ЦАД, улучшение качества жизни, более выраженные в случаях применения мельдония и статинов. У пациентов, получавших в составе комбинированной терапии мельдоний, периферическое АД и ЦАД снижалось в большей степени, в сравнении с больными, не принимавшими мельдоний. Выявлен дозозависимый гипотензивный эффект мельдония в сочетании с розувастатином, которые снижали периферическое АД, ЦАД и улучшали показатели качества жизни.

Использование розувастатина в течение восьми недель в составе комбинированной терапии артериальной гипертензии приводит к выраженному снижению содержания общего ХС, ХС ЛПНП, ТГ и является более результативным, чем применение аторвастатина.

Результаты исследования позволяют рассматривать комбинацию лозартана, мельдония и розувастатина эффективной и безопасной для лечения больных с начальными степенями артериальной гипертензии и дислипидемией.

Литература

1. Верткин, А. Л. Мельдоний: эффективные точки применения / А. Л. Верткин, Н. О. Ховасова, В. В. Пшеничникова, М. А. Алексеев, А. У. Абдулаева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 90-96.
2. Добровольский, А. В. Розувастатин – эффективный и безопасный современный гиполипидемический препарат / А. В. Добровольский // РМЖ. – 2012. – № 14. – С. 718-732.
3. Ершова, Е. К. Блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов в лечении артериальной гипертензии: в фокусе лозартан / Е. К. Ершова // РМЖ. – 2010. – Т. 18, № 3. – С. 143-149.
4. Задионченко, В. С. Место мельдония в метаболической цитопротекции / В. С. Задионченко, Г. Г. Шехян, А. А. Ялымов, Э. У. Асымбекова, Э. Ф. Тугеева, О. М. Шерстянникова // РМЖ. – 2013. – № 9. – С. 441-451.

5. Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С. 223-321.
6. Мешков, А. Н. Гиполипидемическая эффективность розувастатина в сравнении с другими статинами / А. Н. Мешков // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – Т. 8, №5. – С. 690-693.
7. Напалков, Д. А. Цитопротекция в кардиологии: миф или реальность? / Д. А. Напалков, А. В. Жиленко // Фарматека. – 2013. – № 6. – С. 111-115.
8. Недогода, С. В. Пульсовое АД – важная мишень для антигипертензивной терапии / С. В. Недогода // Актуальные вопросы артериальной гипертензии. – 2005. – № 12. – С. 7-10.
9. Пшеницин, А. И. Суточное мониторирование артериального давления / А. И. Пшеницин, Н. А. Мазур. – Москва: Медпрактика-М, 2007. – 216 с.
10. Рогоза, А. Н. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертонией / А. Н. Рогоза, Т. В. Балахонова, Н. М. Чихладзе. – Москва: Атмосфера, 2008. – 72 с.
11. Савустьяненко, А. В. Некоторые аспекты терапевтического применения лозартана / А. В. Савустьяненко // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 3, № 1. – С. 6-14.
12. Чихладзе, Н. М. Сравнительный анализ антигипертензивной эффективности лозартана и эналаприла (исследование ЭЛЛА) / Н. М. Чихладзе, О. А. Сивакова, Х. Ф. Самедова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – № 1. – С. 44-48.
13. Alderman, M. H. Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan / M. H. Alderman, K. J.Aiyer // Curr. Med. Res. Opin. – 2004. – Vol. 20, № 3. – P. 360-377.
14. Danlof, B. For the LIFE study group Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol / B. Danlof, R. B. Devereux, S. E. Kieldsen [et al.] // Lancet 2002. – Vol. 359. – P. 995-1003.
15. Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the ESH and ESC. J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25, № 6. – P. 1105-1187.
16. Williams, B. Impact of statin therapy on central aortic pressures and hemodynamics: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation-Lipid-Lowering Arm (CAFE-LLA) Study / B. Williams, P. S. Lacy, J. K. Cruickshank [et al.] // Circulation. January 6/13. – 2009. – Vol. 119, № 1. – P. 53-61.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЛОЗАРТАНА, РОЗУВАСТАТИНА И МЕЛЬДОНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Т. М. ХОКОНОВА, М. А. УМЕТОВ,
И. А. АДЖИЕВА
Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова, Нальчик

Изучено влияние различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии с использованием антагониста рецепторов ангиотензина II лозартана, цитопротектора мельдония и их сочетания со статинами на показатели артериального давления, центрального давления в аорте, качества жизни и липидного спектра крови у 98 больных артериальной гипертензией, разделенных на 5 групп. Мельдоний в составе антигипертензивной терапии обладает клинически значимым гипотензивным эффектом и улучшает качество жизни больных артериальной гипертензией. Использование розувастатина в составе комбинированной терапии лозартаном и мельдонием пациентов с артериальной гипертензией оказалось более эффективным, чем применение аторвастатина.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, центральное аортальное давление, лозартан, мельдоний, розувастатин, аторвастатин, качество жизни, липидный спектр

EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF COMBINED USE OF LOSARTAN, ROSUVASTATIN AND MELDONIUM AT PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

T. M. HOKONOVA, M. A. UMETOV,
I. A. ADZHIEVA
Kh. M. Berbekov's Kabardino-Balcarian State University, Nalchik

The influence of different options combined antihypertensive therapy with angiotensin II receptor antagonist losartan, cytoprotector meldonium and their combinations with statins on blood pressure, central aortic pressure, quality of life and blood lipid in 98 hypertensive patients were divided into 5 groups. Meldonium composed of antihypertensive therapy has clinically significant hypotensive effect and improves the quality of life of patients with arterial hypertension. Use of Rosuvastatin in combination therapy with losartan and meldonium patients with hypertension was more effective than atorvastatin.

Key words: arterial hypertension, central aortic pressure, losartan, meldonium, rosuvastatin, atorvastatin, quality of life, lipid profile

УДК 612.1

СОСТОЯНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ВОДИТЕЛЕЙ АВТОТРАНСПОРТА И ИХ ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ

М. А. Эльгаров, М. А. Калмыкова

ФГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик

Оценка состояния мозгового кровообращения работающего населения и, прежде всего лиц операторских и опасных профессий, имеет не только теоретическое, но и важное прикладное значение. Это связано с тем, что скорость и качество принятия решения работающими вообще и лицами транспортных профессий, в частности, определяет безопасную трудовую деятельность [2, 9-11]. В ряду современных методов исследований мозгового кровообращения не утратил своего значения доступный простой неинвазивный способ количественной и качественной оценки мозгового кровообращения – реоэнцефалография (РЭГ). Специальных работ, посвященных использованию данного метода в автодорожной медицине, нами не обнаружено.

Цель исследования: определить состояние церебрального кровообращения у водителей автотранспорта (ВА) и качество их профессиональной работоспособности.

Материал и методы. Реоэнцефалография (РЭГ) по фронтомастоидальной (F-M) методике проведена случайной выборке ВА (56 мужчин, средний возраст 46,8±4,9 лет) и лиц иных (обычных) профессий, составивших контрольную группу (52 мужчины, средний возраст 46,7±5,0 лет). Использован двухканальный реограф (Л. А. Арнаутов), приставленный к четырехканальному электроэнцефалографу в качестве регистрирующего устройства. Визуальная оценка РЭГ – восходящей части (анакротическая фаза), вершины, нисходящей (катакротическая фаза), дикротического (дополнительного) зубца на середине последней – дополнялась математическим анализом, основанным на характере отдельных элементов РЭГ-го цикла, их временных амплитудных отношений. Анализировались время анакроты (α), отношение длительности анакроты ко времени всей волны ($\alpha/(\alpha+\beta)$x100 %), отношение амплитуды волны к калибровочному сигналу (реографический индекс (РИ), который в норме равен 1,0-1,3) и отношение амплитуды волны к высоте дикротического зубца (A:C) – коэффициент тонического напряжения сосудов. Повышение тонуса и снижение интенсивности кровенаполнения характеризуются снижением амплитуды кривой, медленным пологим подъемом анакроты, угла наклона последней, деформированной вершиной (закругление, уплощение, арко-, платообразная), слабо выраженным дикротическим зубцом и его патологическим смещением к вершине; выпуклой катакротой, удлинением времени α, увеличением отношения α к $\alpha+\beta$ x 100 %, снижением параметров РИ и коэффициента тонического напряжения сосудов (A:C). РЭГ-ми признаками вазодилатации считались: высокая амплитуда, крутая анакрота, увеличенный угол подъема последней, острая вершина, выраженный и глубокий дикротический зубец, смещенный к основанию; увеличение показателей РИ и A/C, укорочение времени (α) и уменьшение величины (α) к $\alpha+\beta$x100 % [7, 8]. У всех лиц обеих групп диагностирована артериальная гипертензия (АГ) I, II и III ст.; при этом ВА и мужчины контрольной группы были сопоставимы.

Психофизиологическое тестирование (ПФТ) проводилось хронорефлек-сометрическим методом (КХР-1); фиксировались время (в сек) латентного и моторного периодов зрительно-моторной реакции, слежения за движущимся объектом (СДО). Изучение психофизиологических реакций шоферов при выполнении нескольких задач осуществлялось с помощью сложной реакции, когда испытуемый должен был одновременно реагировать на изменение цвета на экране нажатием на соответствующую клавишу и следить за движущимся объектом. Бесспорным преимуществом данного метода является определение профессионально значимых функций и качеств (ПЗФиК) в условиях, максимально приближенных к реальной работе шофера (изменения цветов на экране имитируют меняющиеся цвета светофора, слежение за движущимся объектом – движение в потоке транспортных средств). Кроме это-

Эльгаров Марат Анатольевич, к. м. н., сотрудник кафедры профилактической медицины ФГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова»; тел.: 89094885259; e-mail: maratusnn@mail.ru

Калмыкова Марьяна Анатольевна, к. м. н., научный сотрудник кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова»; тел.: 88662426954; e-mail: maratusnn@yandex.ru

го, практическое значение имеет возможность определения индивидуальной реакции водителя в динамике, до и после лечения, стрессовой ситуации. Предусмотренная методикой схема операторской деятельности удачно и содержательно формировала необходимую психологическую мотивацию у водителей для достижения промежуточных и заключительных результатов исследования. Полученные данные ПФТ сравнивали с нормальными характеристиками системы оперативного реагирования шоферов-профессионалов [9,10].

Статистический анализ результатов исследования осуществлен с помощью программы STATISTICA 6,0. Достоверным считали различия $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. По данным РЭГ водителей автотранспорта и лиц контрольной группы (КГ) установлены изменения визуальных и математических параметров, свидетельствующих о нарушении церебрального кровообращения (табл. 1). Количественные и качественные изменения РЭГ выявлены у 86,3 % ВА и 49,6 % лиц КГ ($p<0,05$). Об этом свидетельствовали уменьшение амплитуды кривой, пологий подъем восходящей и медленный спуск нисходящей части волны, закругление вершины, её деформация (плато-, аркообразная); отсутствие или слабая выраженность дикротического зубца, реже – смещение его к вершине. При математическом анализе выявлены удлинение анакроты (α) до 0,16 сек и увеличение отношения анакроты к длительности всей волны (до 23,5 %), снижение РИ (до 0,55) и коэффициента тонического напряжения сосудов (до 1,7). Изменения мозговой гемодинамики у лиц контрольной группы регистрировались реже и они оказались менее выраженными ($p<0,05$), что подчеркивает роль специфических факторов профессиональной деятельности водителей автотранспорта.

Таблица 1

Параметры РЭГ у водителей автотранспорта и мужчин контрольной группы

Показатели РЭГ	Стадия артериальной гипертонии					
	I		II		III	
	ВА	КГ	ВА	КГ	ВА	КГ
Анакрота (α)	0,19±0,09 *	0,12±0,45	0,22±0,1 *	0,15±0,13	0,28±0,13 *	0,19±0,11
α/(α+β) x100 %	27,5±0,5 *	21,5±0,58	35,5±0,62 *	26,5±0,54	39,5±0,65 **	29,5±0,6
РИ	1,2±0,4 *	0,9±0,35	1,9±0,45 **	1,15±0,35	2,2±0,6 **	1,35±0,4
А/С	2,35±1,2 *	1,9±1,1	2,75±1,25 *	2,15±1,2	3,1±1,25 *	2,45±1,2

*, ** – достоверные различия с контрольной группой.

С увеличением степени выраженности артериальной гипертензии наблюдалась строгая тенденция к увеличению РИ, указывающая на изменения уровня кровенаполнения в сосудах головного мозга. С нарастанием параметров АД также отмечалась тенденция к ослаблению скорости медленного кровенаполнения. Снижение тонуса сосудов и уменьшение скорости быстрого кровенаполнения с увеличением степени АД могут свидетельствовать об увеличении объемной скорости кровотока, формировании «застойного» типа кровоснабжения в каротидной системе. У больных АГ выявлено повышение тонуса сосудов мелкого калибра, изменение уровня кровенаполнения. По мере нарастания АГ снижался уровень церебрального кровотока, замедлялась скорость быстрого кровенаполнения, снижался сосудистый тонус. Следует подчеркнуть, что частота и степень нарушений мозгового кровообращения (НМК) зависели от стадии артериальной гипертензии в обеих группах обследованных. При этом достоверно чаще РЭГ-е отклонения выявлялись среди водителей автотранспорта, что демонстрирует наличие высокого профессионального риска развития ряда осложнений, в первую очередь, нарушений мозгового кровообращения, в т.ч. преходящих и острых (инсультов) у лиц транспортных профессий. Поэтому комплексное динамическое наблюдение последних должно включать в себя оценку состояния мозговой гемодинамики (РЭГ) для достижения реального «управления» состоянием общесоматического статуса шоферов-профессионалов и качеством их производственной деятельности. Представленные нами результаты в целом согласуются с необходимостью регулярного исследования церебральной гемодинамики (в т.ч. и РЭГ) пациентов с АГ в зависимости от степени повышения АД [1, 4-6] как в обычной терапевтической практике, так и в медицине труда опасных профессий [2, 3, 9, 10].

У водителей автотранспорта с РЭГ-и изменениями (начальные признаки нарушения мозгового кровообращения или транзиторные ишемические атаки, ТИА) выявлены достоверное превалирование астено-невротических симптомов (неустойчивость настроения, повышенная возбудимость и утомляемость, плохой сон, снижение интереса к себе и окружающим), а также головные боли, головокружение, кардиалгии. Регистрировали выраженные изменения суточного профиля АД в виде ночного и утреннего (65-70 %), реже дневного-вечернего (30-35 %) и недифференцированного вариантов гипертонических реакций у всех лиц с АГ II и III ст. и в половине случаев (50,9 %) АГ I ст. При ЭКГ-обследовании отмечалась высокая частота эпизодов транзиторной ишемии миокарда (ЭТИМ, 29,6 %), нарушений ритма сердца и проводимости (52,5 %), которые почти в половине случаев (49,2 %) клинически не проявлялись.

Вместе с тем, у абсолютного большинства лиц с описанными выше РЭГ-и изменениями и АГ (94,6 %) наблюдались пограничные нервно-психические расстройства (ПНПР), тревога и депрессия, достоверное снижение качества профессиональной деятельности (утомляемость, слабость, ослабление внимания). Кроме того, по данным психологического опросника обнаружены высокие показатели по шкалам 1, 2 и 3, характеризующие уровень ипохондрии, депрессии, тревоги, эмоциональной неустойчивости. Для пациентов с ТИА и нарушениями ритма сердца (НРС) характерна более выраженная защитная реакция, о чем свидетельствовали значения шкалы L в усредненном профиле (64 Т баллов) и значительные показатели 1 и 2 шкал. При этом водителей автотранспорта с ТИА и сахарным диабетом 2 типа отличала ипохондрическая симптоматика, тревожная переработка поступающей информации, низкий фон настроения и его выраженная зависимость от факторов окружающей и профессиональной среды. Усредненный профиль у них был выше, за исключением двух шкал (F и 9), что указывает на выраженность эмоциональных переживаний и проблем, а также возможную социальную дезадаптацию. Наряду с этим зарегистрированы более высокая шкала импульсивности (54 Т баллов) и более низкая шкала ригидности (42 Т баллов), что характеризует нетерпеливость, склонность к риску, ослабление контроля за поведением и повышение вероятности необдуманных, скоропалительных решений, поступков и действий. Представленные данные в целом не противоречат мнению [1, 4-6] о наличии психологических особенностей у лиц с АГ, в т.ч. значительной частоты повышения шкал невротической триады и тревожности.

Чрезвычайно важными следует признать полученные результаты психофизиологического тестирования шоферов с нарушениями мозгового кровообращения (табл. 2) как с точки зрения выбора рациональных методов вторичной профилактики, так и с точки зрения оценки качества и успешности операторских функций, определяющих необходимый уровень профессиональной деятельности водителей автотранспорта и профилактики дорожно-транспортных происшествий. Характеристика параметров управления транспортом водителями с НМК на фоне артериальной гипертензии (86,5 %), нарушений ритма сердца (10,2 %), сахарного диабета 2-го типа (3,3 %) и ПНПР (100 %) обнаружила достоверные отклонения ПЗФиК в этих случаях от аналогичных показателей системы оперативного реагирования здоровых шоферов. Кроме того, степень психофизиологических нарушений зависела от сочетания нарушений мозгового кровообращения и ПНПР, АГ, нарушений ритма сердца, сахарного диабета 2-го типа.

Таблица 2

Психофизиологические и психологические показатели водителей автотранспорта с АГ I ст. и НМК (РЭГ) и ТИА (АГ II-III ст.)

ПЗФиК	Водители автотранспорта		
	1 группа (АГ I ст.)	2 группа (АГ II-III ст.)	P
Латентный (норма 0,708±0,095)	1,698±0,073	1,899±0,143	< 0,01
Моторный (норма 0,221±0,088)	0,487±0,093	0,653±0,092	< 0,01
СДО (норма 10,38±1,05)	23,26±0,27	25,29±0,28	< 0,01
Пограничные нервно-психические изменения (%)			
Тревога, депрессия	36,7	53,2	< 0,01
Личностная, ситуационная тревожность	53,1	80,5	< 0,01

По результатам ПФТ состояние профессиональной работоспособности водителей автотранспорта характеризовалось снижением операторских качеств: у шоферов с РЭГ-и отклонениями (начальными изменениями мозгового кровообращения) наблюдалось достоверное замедление скорости латентной (1,698±0,073) и моторной (0,487±0,093) реакции, а также СДО (23,26±0,27) по сравнению с аналогичными параметрами здоровых водителей автотранспорта. В то же время у части ВА с АГ в сочетании с нарушениями ритма сердца, сахарным диабетом 2-го типа отмечались более выраженные расстройства латентной (1,899±0,143), моторной реакции (0,653±0,092) и СДО (25,29±0,28). При сочетании всех указанных состояний (РЭГ-е изменения, нарушения ритма сердца и сахарный диабет 2-го типа) выявленные отклонения латентного, моторного периодов и СДО достигали максимальных величин (1,998±0,137-2,137±0,076, 0,599±0,1-0,642±0,14 и 24,89±1,12-25,84±1,14 соответственно), что характеризует снижение качества профессиональной работоспособности и представляет серьезную угрозу безопасности дорожного движения – риска возникновения дорожно-транспортных происшествий.

Таким образом, у водителей автотранспорта с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа в достаточно высоком проценте (67,5 %) обнаружены отклонения (нарушения) мозгового кровообращения, сопровождающиеся угнетением ПЗФиК индивида и ПНПР, что требует своевременной диагностики и медико-психологической коррекции для обеспечения надежной производственной деятельности, безопасности дорожного движения и профилактики дорожно-транспортных происшествий.

Выводы

1. У водителей автотранспорта достаточно часто (75 %) выявляются нарушения мозгового

кровообращения и пограничные нервно-психические расстройства, особенно в случаях наличия артериальной гипертензии, нарушений ритма сердца и сахарного диабета 2-го типа.

2. Снижение качества профессиональной работоспособности водителей автотранспорта ассоциировано с нарушениями мозгового кровообращения и пограничными нервно-психическими расстройствами, о чем свидетельствует снижение индивидуальных ПЗФиК, повышающее риск возникновения дорожных катастроф.

3. РЭГ – простой, неинвазивный и высокоинформативный способ ранней диагностики нарушений мозгового кровообращения, который может быть рекомендован для использования врачами автотранспортных предприятий, ведомственных и обычных лечебно-профилактических учреждений.

Литература

1. Борозинец, А. Ю. Диагностика и коррекция депрессивных расстройств у больных ИБС и артериальной гипертензией / А. Ю. Борозинец, В. П. Терентьев, В. В. Хрипун, Е. В. Борозинец // Материалы Y съезда кардиологов Южного федерального округа. – Кисловодск. – 2006. – С.70.
2. Вайсман, А. И. Автодорожная медицина – опыт, нерешенные вопросы / А. И. Вайсман, А. А. Эльгаров // Мед. труда пром. экология. – 1996. – № 8. – С. 29-31.
3. Измеров, Н. Ф. Особенности системы гемостаза и фактора роста эндотелия сосудов при артериальной гипертензии в условиях высокого профессионального риска / Н. Ф. Измеров, И. В. Бухтияров, М. А. Ермакова, Л. А. Шпагина // Мед. труда пром. экология. – 2014. – № 3. – С.1-6.
4. Ларикова, Т. И. Психовегетативный синдром после инсульта: методы коррекции / Т. И. Ларикова, И. В. Ужегова, А. Н. Луканин // Сб. материалов III Международного конгресса «Психосоматическая медицина – 2008».Санкт-Петербург. – 2008. – С. 60.
5. Мух, Е. А. О взаимосвязи психоэмоционального статуса и прогнозирования риска развития инсульта / Е. Н. Воробьева, Л. М. Тибекина // Росс. нац. конгресс «Росс. кардиология: от центра к регионам». Материалы конгресса. Томск. – 2004. – С. 336.
6. Шадрина, Л. А. Сравнительный анализ депрессии у больных ГБ до и после инсульта / Л. А. Шадрина, Н. А. Козиолова // Росс. нац. конгресс «Росс. кардиология: от центра к регионам». Материалы конгресса. Томск. – 2004. С. 532-533.
7. Эльгаров, А. А. Влияние бальнеотерапии на церебральное кровообращение больных вибрационной болезнью бетонщиков по данным реоэнцефалографии / А. А. Эльгаров // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. – 1974. – № 3. – С. 228-229.
8. Эльгаров, А. А. Курортная реабилитация больных вибрационной болезнью / А. А. Эльгаров // Нальчик. – 1983. – С. 82-115.
9. Эльгаров, А. А. Артериальная гипертония и аритмия у водителей автотранспорта / А. А. Эльгаров, М. А. Калмыкова, М. А. Эльгаров // Издательство «Эльбрус». Нальчик. – 2011. – 253 с.
10. Эльгаров, А. А. Отдельные неинфекционные заболевания среди водителей автотранспорта, безопасность дорожного движения / А. А. Эльгаров, М. А. Калмыкова, М. А. Эльгаров, Р. М. Эльгарова // Нальчик, ООО «Тетраграф». Нальчик. – 2014. – 231 с.
11. Эльгаров, А. А. Автотранспортная медицина – опыт, проблемы, перспективы, право на признание / А. А. Эльгаров, М. А. Калмыкова, М. А. Эльгаров // Медицина труда пром. экология. – 2014. – № 5. – С.1-7.

СОСТОЯНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ВОДИТЕЛЕЙ АВТОТРАНСПОРТА И ИХ ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ

М. А. ЭЛЬГАРОВ, М. А. КАЛМЫКОВА
Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова, Нальчик

Цель исследования: оценить состояние церебрального кровообращения у водителей автотранспорта и качество их профессиональной работоспособности. У 56 водителей автотранспорта и 52 мужчин иных (обычных) профессий с артериальной гипертензией I, II и III ст. проведена реоэнцефалография и осуществлено психофизиологическое тестирование. Количественные и качественные изменения реоэнцефалографии выявлены у 86,3 % водителей автотранспорта и 49,6 % лиц контрольной группы ($p<0,05$). Нарушения мозгового кровообращения, пограничные нервно-психические расстройства, нарушения ритма сердца и сахарный диабет 2 типа чаще регистрировались и оказались более выраженными у водителей автотранспор-

THE STATE OF THE CEREBRAL CIRCULATION OF AUTOMOBILE DRIVERS AND THEIR PROFESSIONAL PRODUCTIVITY

M. A. ELGAROV, M. A. KALMIKOVA
Kh. M. Berbekov's Kabardino-Balcarian State University, Nalchik

Objective: to assess the state of cerebral blood flow in automobile drivers and the quality of their professional performance. In 56 car drivers and 52 other men (usually) trades with hypertension I, II and III stage was held rheoencephalography and psychophysiological testing was practiced. Quantitative and qualitative changes of rheoencephalography were detected in 86.3 % automobile drivers and 49.6% of individuals in the control group ($p<0.05$). Cerebral circulatory disorders, borderline neuropsychiatric disorders, cardiac arrhythmias and type 2 diabetes often recorded and appeared to be more pronounced in automobile drivers ($p<0.05$). At drivers with ischemic extension of time and motor latency periods of

та (p<0,05). У шоферов с нарушениями мозгового кровообращения удлинение времени латентного и моторного периодов зрительно-моторной реакции, а также слежения за движущимся объектом по данным психофизиологического тестирования существенно превышали аналогичные параметры здоровых водителей автотранспорта, что имеет особое практическое значение при выборе рациональных методов вторичной профилактики, оценке качества и успешности операторских функций, а также формировании проекта профилактики дорожно-транспортных происшествий.

Ключевые слова: шоферы, артериальная гипертензия, мозговое кровообращение, тестирование, управление автотранспортом

visual-motor response, as well as tracking a moving object according to the psycho-physiological testing were significantly higher than similar parameters of healthy drivers of vehicles, which is of particular practical importance in the choice of rational methods of secondary prevention, assessment and quality the success of operator functions, as well as the formation of the project of prevention of road accidents.

Key words: automobile drivers, arterial hypertension, cerebral blood flow, testing, management of car

УДК 616.1–005.4–005.1:612. 357.131

БИЛИРУБИН КАК МАРКЕР ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У МУЖЧИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

О. Е. Горбунова, Т. Н. Панова, Е. Н. Чернышева, А. А. Скрицкая

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

На сегодняшний день не вызывает сомнений важное участие окислительного стресса (ОС) в развитии таких патологических состояний, как атеросклеротическое поражение стенки сосудов [10], ишемическая болезнь сердца (ИБС) [14], старение [7], канцерогенез [3, 5], заболевания бронхо-легочной и пищеварительной систем [11, 12]. Окислительный стресс выражается в сдвиге динамического равновесия в системе антиоксиданты-прооксиданты в сторону свободнорадикального окисления (СРО) – важного и многогранного биохимического процесса превращений кислорода, липидов, белков и других соединений под действием свободных радикалов. При нормальном протекании метаболических процессов активные формы кислорода (АФК) и свободные радикалы не накапливаются в клетках. Но при увеличении скорости генерации радикалов кислорода или снижении скорости их нейтрализации их уровень может значительно повышаться. АФК, в том числе перекись водорода, вызывают окислительную модификацию всех макромолекул: углеводов, белков, липидов и нуклеиновых кислот. В результате происходит нарушение функций клеток, и стимулируются вторичные деструктивные процессы, приводящие к различным заболеваниям [1].

Прямым указанием на возможную роль СРО в атерогенезе является накопление продуктов аутоокисления липидов (диеновых гидроперекисей, перекисей жирных кислот (ЖК), перекисей эфира холестерина) в атеросклеротической бляшке человека.

К настоящему моменту имеются многочисленные данные о патогенетической роли перекисного окисления липидов (ПОЛ), являющегося неотъемлемой составляющей окислительного стресса в инициации и развитии сердечно-сосудистой патологии, а именно атеросклеротического поражениия [8]. Установлено, что атерогенные липопротеиды легко подвергаются перекисному окислению [18, 22]. Выяснилось, что при атеросклерозе происходит уменьшение активности ферментов, отвечающих за разрушение перекисных продуктов [9, 25]. Все эти факторы, несомненно, способствуют уве-

Горбунова Оксана Евгеньевна, ассистент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89881710620; e-mail: gor-ox@mail.ru

Панова Тамара Николаевна, профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н.;
тел.: 8902112176; e-mail: tamara-panova@yandex.ru

Чернышева Елена Николаевна, доцент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, к.м.н.;
тел.: 89086135554; e-mail: lena.chernysheva@inbox.ru

Скрицкая Анна Анатольевна, ассистент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89276627841; e-mail: kov.ann@mail.ru

личению количества токсических продуктов в стенке артерий и дальнейшему нарушению их метаболизма [2].

Проявлению повреждающего действия свободных радикалов и перекисных соединений препятствует сложная многокомпонентная антиоксидантная система (АОС) организма, которая обеспечивает связывание и модификацию радикалов, предупреждение образования или разрушения перекисей. Она представляет собой совокупность защитных механизмов клеток, тканей, органов и систем, направленных на поддержание гомеостаза в организме человека [6, 13].

В качестве представителя АОС билирубин является наименее изученным, хотя о его антиоксидантных свойствах сообщалось достаточно давно, еще в 50-х годах XX столетия. Однако в течение долгого времени исследователи предписывали билирубину только токсические свойства. Желтуха, или повышение фракций билирубина, рассматривались, в лучшем случае, как проявление патологии со стороны желчевыводящих путей, а в худшем – как опасный фактор вызывающий поражение головного мозга у новорожденных [20].

В 1999 году L. Mireles и соавт. выявили, что проявление токсического или антиоксидантного действия билирубина зависит от его концентрации: токсическое действие билирубина проявляется при концентрации свыше 30 мг/дл, что соответствует крайне тяжелой желтухе [20].

В настоящее время представление о билирубине дополнились новыми сведениями, показавшими, что физиологические концентрации данного пигмента жизненно необходимы. В частности, доказано, что билирубин ингибирует развитие процессов окислительного стресса при самых различных патологиях – ишемии-реперфузии, атеросклерозе, инсульте [1, 4, 16, 17, 23]. Даже в малых концентрациях, не говоря о физиологическом содержании билирубина в сыворотке крови, он способен предотвращать окисление альбумин-связанных ЖК, а также и самого белка, что вполне сопоставимо с активностью известных ранее природных антиоксидантов. В то же время антиокислительная активность билирубина превышает в 4-5 раз активность убихинонов Q_6 и Q_{10}.

Билирубин ингибирует окисление линолевой кислоты сильнее, чем бета-каротин и альфа-токоферол, а также водорастворимый аналог токоферола тролокс [19, 24].

В рамках проекта «National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)» была исследована связь между уровнями билирубина и распространенностью заболевания периферических артерий. Обнаружено, что у пациентов с заболеванием периферических артерий были значительно более низкие средние общие уровни билирубина (0,65 мг/дл), чем у пациентов без заболевания периферических артерий (0,71 мг/дл). Распространенность заболевания периферических артерий была значительно ниже среди людей с более высоким билирубином, чем среди пациентов с более низкими уровнями билирубина. В многовариантной модели, стандартизированной с учетом демографического и способствующих развитию заболевания факторов, показано, что увеличение общего билирубина на 0,1 мг/дл связано с уменьшением вероятности развития патологии периферических артерий на 6 %. Установлено, что пациенты с синдромом Жильбера (генетическая особенность, связанная с повышенными уровнями билирубина) имеют «распространенность заболевания коронарных артерий всего в 2 % по сравнению с распространенностью в 12 % в популяции в целом. Генетическое изменение, вызывающее синдром Жильбера (UGT1A1), действительно связано с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний, что объясняется более высоким уровнем билирубина в крови [21]. В литературе нам удалось обнаружить данные, подтверждающие, что низкий уровень билирубина крови является независимым фактором риска ИБС. Пока не определено, какая из фракций билирубина обладает кардиозащитными свойствами и способствует уменьшению риска развития ИБС.

Несмотря на наличие работ, посвященных антиоксидантным свойствам билирубина, механизм его ингибирующего действия в реакциях СРО остается во многом неизвестным, так же как и остаются открытыми вопросы о взаимосвязи между уровнем билирубина в сыворотке крови, процессами СРО липидов и антиоксидантного статуса организма.

Исходя из вышеизложенного, **целью исследования** явилось изучение взаимосвязи между низким уровнем билирубина в сыворотке крови и липидным спектром крови, показателями окислительного стресса и антиоксидантного статуса у мужчин с ишемической болезнью сердца.

Методы исследования. Обследовано 160 больных мужского пола в возрасте 48-69 лет: средний возраст 58 лет (53,0; 63,0). В основную группу вошли 130 больных ИБС с низким уровнем общего билирубина за последние 3 года (6,60 мкмоль/л), в контрольную группу – 30 больных ИБС с нормальным уровнем билирубина (17,6 мкмоль/л).

Среди больных основной группы было: 100 человек со стабильной стенокардией (ССт) 2-3 функционального класса, 8 – с нестабильной стенокардией (НСт), 22 пациента – с различными нарушениями ритма сердца. У всех больных контрольной группы была ССт 2-3 функционального класса.

Критерии включения: мужчины с ИБС не старше 65 лет и не моложе 48 лет.

Критерии исключения: заболевания печени, системы кроветворения, онкопатология, аутоиммунные заболевания, инфекционные болезни, острые воспалительные процессы и обострение хронических заболеваний любой локализации.

Верификация ИБС подтверждалась наличием перенесенного Q-инфаркта миокарда или, если инфаркта в анамнезе не было, типичной клиникой ИБС в совокупности хотя бы с одним из следующих признаков: положительным результатом стресс-тестов, эпизодами ишемии миокарда, зарегистрированными при мониторировании ЭКГ, нарушением локальной сократимости миокарда по данным эхокардиографии.

Функциональный класс стабильной стенокардии определяли согласно классификации тяжести стенокардии Канадской Кардиоваскулярной Ассоциации кардиологов (1976 г.) [15] по результатам тщательного клинического обследования больного и результатам велоэргометрии.

Применялись следующие методы обследования больных: электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), велоэргометрия (ВЭМ).

ЭКГ проводилась на шестиканальном электрокардиографе Schiller Cardiovit AT-1. Холтеровское мониторирование ЭКГ проводилось на аппарате Astrocard-Holtersystems-2F в течение 24 часов. Велоэргометрия: стресс-тест проводился на велоэргометре по стандартному протоколу (непрерывно-возрастающая, ступенеобразная, дозированная нагрузка). Исследование проводилось на компьютеризированной системе CASE фирмы General Elektrik.

Всем больным выполнялось стандартное клиническое обследование, общий, биохимический и иммуноферментный анализ крови. Забор крови проводился строго натощак спустя 12 часов после последнего приема пищи, из локтевой вены, в объеме 10 мл, с использованием одноразовых стерильных инъекционных игл. Для получения сыворотки венозную кровь собирали в чистые сухие пробирки с последующим центрифугированием при частоте 3000 оборотов в минуту – 10 минут.

Биохимические исследования:

– общий билирубин и его фракции определяли колориметрическим фотометрическим методом. Референсные значения для билирубина составили 11-21,7 мкмоль/л.

– аспартатаминотрансферазу (АСТ), аланинаминотрансферазу (АЛТ) определяли УФ-кинетическим методом в ультрафиолете. Референсные значения для АСТ – 18-37 Ед/л, для АЛТ – 22-42 Ед/л.

– уровни общего холестерина (ммоль/л), триглицеридов (ммоль/л), холестерина ЛПВП (ммоль/л) и ЛПНП (ммоль/л) определяли количественным методом.

Количество перекисей липидов (OxyStat) изучали колометрическим методом с помощью тест-системы методом ИФА (фирмы «БиоХимМак» г. Москва). Метод основан на существующей прямой зависимости между присутствием свободных радикалов и циркулирующими биологическими пероксидами. Концентрация перекиси определяется с использованием реакции биологической перекиси с пероксидазой.

Состояние антиоксидантной системы оценивали методом ИФА с использованием набора ImAnOx (Tas/Tac) Kit фирмы «БиоХимМак» (г. Москва). Определение антиоксидантной способности основано на реакции антиоксидантов, присутствующих в образце, с определенным количеством экзогенной перекиси водорода (H_2O_2). Антиоксиданты, присутствующие в образце, элиминируют какое-то количество вносимой перекиси водорода. Количество оставшейся H_2O_2 определяют фотометрически. Для системы ImAnOx показатели распределялись следующим образом: < 280 мкмоль/л – низкая антиоксидантная способность, 280-320 мкмоль/л – средняя антиоксидантная способность, > 320 мкмоль/л – высокая антиоксидантная способность.

Статистический анализ результатов проводили на IBM с помощью пакета программ Statistica 7,0 (StatSoft, версия 7, USA). Количественные показатели были проверены на нормальность с использованием критерия Шапирко-Уилка. Распределение показателей отличается от нормального, поэтому данные представлены в виде Me (LQ;UQ), где Me (медиана) – центральное значение признака в выборке, справа и слева от которого расположены равные количества объектов исследования; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль. Межгрупповые отличия оценивали непараметрическим критерием Манна – Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости $p<0,05$. Для анализа корреляции использовался метод Спирмена.

Результаты и обсуждение. Результаты проведенного исследования показали статистически значимые различия во всех изученных показателях: содержании общего билирубина и его фракций, АЛТ и АСТ, показателях липидного спектра, окислительного стресса и антиоксидантного статуса у больных основной и контрольной групп (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика лабораторных показателей у больных основной и контрольной групп

Показатели (единицы измерения)	Исследуемые группы		P
	Основная группа (n=130)	Контрольная группа (n=30)	
Общий билирубин (мкмоль/л)	6,60 (5,50;7,50)	17,61 (16,1; 18,78)*	0,05
Непрямой билирубин (НБ) (мкмоль/л)	4,3 (3,50; 5,0)	13,26 (11,80; 15,02)*	0,05
Прямой билирубин (ПБ) (мкмоль/л)	2,30 (1,90; 2,70)	3,74 (2,92; 4,43)*	0,05
Соотношение НБ/ПБ	1,87	3,55	
Общий холестерин (ммоль/л)	5,20 (4,39; 5,90)	4,84 (4,52; 5,6)*	0,05
Холестерин ЛПВП (ммоль/л)	1,19 (0,97; 1,39)	2,40 (2,15; 2,77)*	0,05
Холестерин ЛПНП (ммоль/л)	3,47 (2,88; 4,13)	3,31 (2,76; 3,71)*	0,05
Триглицериды (ммоль/л)	1,40 (1,01; 2,12)	1,36 (1,02; 1,62)*	0,05
АСТ (ед/л)	24,0 (19,0; 29,0)	29,5 (22,0; 36,0)*	0,05
АЛТ (ед/л)	24,0 (17,0; 33,0)	28,05 (22,0; 35,0)*	0,05
Перекиси липидов – OxyStat (мкмоль/л)	644,48 (487,2; 901,69)	225,67 (212,02; 236,3)*	0,05
Антиоксидантный статус организма – ImAnOx (мкмоль/л)	266,87 (236,78; 280,69)	352,12 (337,12; 375,90)*	0,05

* – P<0,05 между основной и контрольной группами.

Общий билирубин и его фракции, а также соотношение непрямой билирубин/прямой билирубин (НБ/ПБ) были достоверно ниже у больных основной группы.

У мужчин с ИБС, имеющих низкий уровень билирубина, величины общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов были достоверно выше, а холестерина ЛПВП – достоверно ниже, чем у пациентов с ИБС, имеющих нормальные значения билирубина.

Получены достоверные различия в показателях окислительного стресса и антиоксидантной защиты: уровень OxyStat был в 2,8 раз выше в основной группе, чем в контрольной группе, а содержание ImAnOx в основной группе было в 1,3 раза ниже, чем в контроле.

Был проведен корреляционный анализ между изучаемыми показателями в основной группе, результаты анализа представлены в табл. 2. Выявлены следующие корреляционные связи:

Таблица 2

Корреляционная связь между билирубином и его фракций, показателями липидного спектра, окислительного стресса и антиоксидантного статуса у больных ИБС с низким уровнем билирубина

Показатели	Прямой билирубин	Непрямой билирубин	Общий билирубин	ImAnOx	OxyStat	АЛТ	АСТ	Общий холестерин	Холестерин ЛПНП	Холестерин ЛПВП	Триглицериды	бета-ЛП
Прямой билирубин		0,68	0,87	0,50	-0,78		0,20		0,41	0,50		
Непрямой билирубин	0,68		0,92	0,78	-0,81	0,26	0,34	0,10	-0,36	0,52	0,10	0,07
Общий билирубин	0,87	0,92		0,83	-0,89	0,26	0,28	0,07	-0,32	-0,50		
ImAnOx	0,50	0,78	0,83		-0,67	0,32	0,42	-0,48	-0,49	0,57	-0,46	
OxyStat	-0,78	-0,81	-0,89	-0,67		-0,39	-0,32	0,21	0,55	-0,61		
АЛТ		0,26	0,26	0,32	-0,39		0,68			0,11	0,36	0,19
АСТ	0,20	0,34	0,28	0,42	-0,32	0,68					0,36	0,18
Общий холестерин		0,10	0,07	-0,48	0,21				0,49	0,19	0,08	0,63
Холестерин ЛПНП	0,41	- 0,36	- 0,32	-0,49	0,55			0,49		0,15		0,45
Холестерин ЛПВП	0,50	0,52	-0,50	0,57	-0,61	0,11		0,19	0,15		-0,19	
Триглицериды		0,10		-0,46		0,36	0,36	0,08		-0,19		0,41
бета-ЛП		0,07				0,19	0,18	0,63	0,45		0,41	

– сильная положительная связь между уровнем ImAnOx и общим билирубином (r+0,83, p<0,05);

– сильная положительная корреляция содержания ImAnOx и ЛПВП (r+0,57, p<0,05);

– слабые отрицательные взаимосвязи показателей ImAnOx с показателями липидного спектра: общим холестерином (r-0,48, p<0,05), холестерином ЛПНП (r-0,49, p<0,05) и триглицеридами (r-0,46, p<0,05).

– сильная отрицательная корреляция между ImAnOx и OxyStat (r-0,61, p<0,05);

– сильная отрицательная связь содержания OxyStat с общим билирубином (r-0,89, p<0,05);

– сильная положительная взаимосвязь уровней OxyStat с холестерином ЛПНП (r+0,55, p<0,05)

– сильная отрицательная связь между показателями OxyStat и холестерина ЛПВП (r-0,61, p<0,05);

– слабая положительная корреляция уровней OxyStat с общим холестерином (r+0,21, p<0,05);

Атерогенная дислипидемия у больных основной группы в виде увеличения общего холестерина, холестерина ЛПНП и снижения холестерина ЛПВП приводит к повышению процессов свободно-радикального окисления и истощению механизмов антиоксидантной защиты, о чем свидетельствует отрицательная корреляция показателей антиоксидантного статуса с общим холестерином, холестерином ЛПНП и триглицеридами соответственно.

Сильная положительная корреляция между уровнями ImAnOx и билирубина показывает, что значительную роль в снижении АОС играет билирубин, который может служить маркером активности АОС.

Анализ сильной положительной корреляции содержания ImAnOx с общим билирубином, а также с соотношением НБ/ПБ может свидетельствовать о том, что основную роль в антиоксидантной защите при ИБС играет именно непрямой билирубин.

Соотношение НБ/ПБ у больных контрольной группы было выше почти в 2 раза.

Полученные результаты подтверждают, что билирубин является эндогенным антиоксидантом, защищающим клетки организма от свободно-радикального окисления. Билирубин может использоваться в клинической практике как показатель окислительного стресса и антиоксидантного статуса организма. Вышеуказанное позволяет пересмотреть взгляды на физиологическое значение сывороточного билирубина. Конечно, низкие концентрации билирубина в крови вовсе не являются главным причинным фактором развития ИБС или других заболеваний и патологических состояний. Скорее всего, его сниженное содержание представляет собой результат повышенной окислительной активности, приводящей к избыточному потреблению эндогенных антиоксидантов у предрасположенных лиц.

Выводы

1. У мужчин с ИБС и низким уровнем общего билирубина в крови определяются более выраженные атерогенные сдвиги в липидном спектре, пониженные показатели антиоксидантного статуса ImAnOx и повышенные значения окислительного стресса OxyStat, чем у больных с нормальным уровнем билирубина.

2. Отмечается отрицательная корреляция общего билирубина с OxyStat и положительная взаимосвязь OxyStat с показателями липидного спектра крови.

3. Выявляется положительная корреляция уровней общего билирубина с ImAnOx, тогда как связь ImAnOx с показателями липидного спектра крови, прямого билирубина с атерогенными маркерами липидного спектра крови носит отрицательный характер.

Литература

1. Азизова, О. А. Прогностическое значение динамики показателей оксидативного стресса у больных со стабильной ишемической болезнью сердца / О. А. Азизова, Л. Н. Гао, А. Ш. Думикян [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2011. – Т. 4. – № 1. – С. 4-9.
2. Барсель, В. А. Состояние системы перекисного окисления липидов у больных с ишемической болезнью сердца / В. А Барсель, И. Р. Щедрина, М. С. Вахляев // Кардиология. – 1998. – Т. 38. – №5. – С. 18-20.
3. Горожанская, Э. Г. Свободно-радикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях (лекция) / Э. Г. Горожанская // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 9. – С. 28-44.
4. Зеньков, Н. К. Окислительный стресс: Биохимические и патофизиологические аспекты. – М.: МАИК Наука/Интерпериодика, 2001. – С. 343.
5. Зиновьева, В. Н. Свободно-радикальное окисление ДНК и его биомаркер окисленный гуанозин (8-oxodG) / В. Н. Зиновьева, О. В. Островский // Вопросы медицинской химии. – 2002. – Т. 48. – № 5. – С. 419-431.
6. Зозуля, Ю. А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. – М.: Знание-М., 2000. – С. 344.
7. Кольтовер, В. К. Свободнорадикальная теория старения: исторический очерк / В. К. Кольтовер // Успехи геронтологии. – 2000. – № 4. – С. 34-40.
8. Конторщикова, К. Н. Перекисное окисление в норме и патологии: учебное пособие / К. Н. Конторщикова. – Нижний Новгород: Издательство НГМА, 2000. – С. 24.
9. Ланкин, В. З. Свободнорадикальные процессы при заболевании сердечно-сосудистой системы / В. З. Ланкин, А. К. Тихазе, Ю. Н. Беленков // Кардиология. – 2000. – № 7. – С. 28-71.
10. Ланкин, В. З. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях / В. З. Ланкин, А. К. Тихазе, Ю. Н. Беленков. – М. : Наука, 2001. – 78 с.
11. Новикова, Н. Е. Окислительный стресс при хронической обструктивной болезни легких / Н. Е. Новикова, И. А. Кудряшева, А. Х. Ахминеева // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7 – № 3. – С. 87-90.
12. Полунина, О. С. Перекисное окисление липидов при сочетанной респираторно-кардиальной патологии / О. С. Полунина, А. Х. Ахминеева, Л. П. Воронина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9 – № 2. – С. 74-80.
13. Суханова Г. А., Серебров В. Ю. Биохимия клетки. – Томск: Чародей, 2000. – С. 184.
14. Bandyopadhyay, D. Oxidative stress induced ischemic heart disease: protection by antioxidants / D. Bandyopadhyay, A. Chattopadhyay, G. Ghosh, A. G. Datta // Curr. Med. Chem. – 2004. – Vol. 11. – № 3. – P. 369-387.
15. Campeau, L. Letter: Grading of angina pectoris / L. Campeau // Circulation. – 1976. – Vol. 54. – №3. – P. 522-523.
16. De Flora, S. Structural basis of antimutagenicity of chemicals towards 4-nitroquinoline 1-oxide in Salmonella typhimurium / S. De Flora, H. S. Rosenkranz, G. Klopman // Mutagenesis. – 1994. – Vol. 9. – № 1. – P. 39-45.
17. Dore, S. Bilirubin, formed by activation of heme oxygenase-2, protects neurons against oxidative stress injury / S. Dore, M. Takahashi, C. D. Ferris [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1999. – Vol. 96. – № 5. – P. 2445-2450.
18. Gieseg, S. P. Macrophage antioxidant protections within atherosclerotic plaques / S. P. Gieseg, D. S. Leake, E. M. Flavall [et

al.] // Front Biosci. – 2009. – № 14. – P. 1230-1246.
19. Hulea, S. A. Inhibition of metal-catalyzed oxidation of low density lipoprotein by free and albumin-bound bilirubin / S. A. Hulea, E. Wasowicz, F. A. Kummerow // Biochim. Biophys. Acta. – 1995. – Vol. 1256. – № 1. – P. 23-38.
20. Mireles, L. C. Antioxidant and cytotoxic effects of bilirubin on neonatal erythrocytes / L. C. Mireles, M. A. Lum, P. A. Dennery // Pediatr. Res. – 1999. – Vol. 45. – № 3. – P. 355- 362.
21. Perlstein, T. S. Serum total bilirubin level and prevalent lower-extremity peripheral arterial disease: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 to 2004 / T. S. Perlstein, R. L. Pande, J. A. Beckman, M. A. Creager // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2008. – Vol. 28. – № 1. – P. 166-177.
22. Stocker, R. Role of oxidative modifications in atherosclerosis / R. Stocker, J. F. Keaney // Physiol Rev. – 2004. – Vol. 84. – № 4. – P. 1381-1478.
23. Yamaguchi, T. Role of bilirubin as an antioxidant in an ischemia-reperflision of rat liver and induction of heme oxygenase / T. Yamaguchi, M. Terakado, F. Horio [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1996. – Vol. 223. – №1. – P. 129-135.
24. Wu, T. W. Unconjugated bilirubin inhibits the oxidation of human low density lipoprotein better than Trolox / T. W. Wu, K. P. Fung, C. C. Yan // Life. Sci. – 1994. – Vol. 54. – № 25. – P. 477-481.
25. 25. Verhoye, E. Circulating oxidized low-density lipoprotein: a biomarker of atherosclerosis and cardiovascular risk? / E. Verhoye, M. R. Langlois // Clin. Chem. Lab. Med. – 2009. – Vol. 47. – P. 128-137.

БИЛИРУБИН КАК МАРКЕР ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У МУЖЧИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

О. Е. ГОРБУНОВА, Т. Н. ПАНОВА,
Е. Н. ЧЕРНЫШЕВА, А. А. СКРИЦКАЯ
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань

Целью исследования явилось изучение влияния низкого уровня билирубина в крови на липидный спектр, показатели окислительного стресса и антиоксидантного статуса у мужчин с ишемической болезнью сердца.

160 мужчин с ишемической болезнью сердца были разделены на основную (130 больных с низким уровнем билирубина) и контрольную группы (30 пациентов с нормальным уровнем общего билирубина). Количество перекисей липидов и состояние антиоксидантной системы в крови больных оценивалось методом ИФА.

У мужчин с ишемической болезнью сердца и низким уровнем общего билирубина были более выраженные атерогенные сдвиги в липидном спектре, уменьшены показатели антиоксидантного статуса и повышены маркеры окислительного стресса, чем у больных с нормальным содержанием билирубина в крови.

Таким образом, низкие показатели общего билирубина в крови у мужчин с ишемической болезнью сердца представляют собой результат повышенной окислительной активности, приводящей к избыточному потреблению эндогенных антиоксидантов.

Ключевые слова: билирубин, ишемическая болезнь сердца, антиоксидантный статус, окислительный стресс

BILIRUBIN AS A MARKER OF OXIDATIVE STRESS IN MEN WITH CORONARY HEART DISEASE

O. E. GORBUNOVA, T. N. PANOVA,
E. N. CHERNYSHEVA, A. A. SKRITSKAYA
Astrakhan State Medical University, Astrakhan

The aim of the study was to investigate the effect of low levels of bilirubin in the blood lipid profile, oxidative stress parameters and antioxidant status in men with coronary artery disease.

160 men with coronary heart disease were divided into primary (130 patients with low levels of bilirubin) and control group (30 patients with normal levels of total bilirubin). The amount of lipid peroxides and the antioxidant system in blood of patients was estimated by ELISA.

In men with coronary artery disease and low levels of total bilirubin were more pronounced atherogenic changes in the lipid profile, reduced indicators of antioxidant status and increased markers of oxidative stress than in patients with normal bilirubin in the blood.

Thus, low levels of bilirubin in the blood of men with coronary heart disease are the result of increased oxidative activity, leading to excess consumption of endogenous antioxidants.

Key words: bilirubin, coronary heart disease, antioxidant status, oxidative stress

УДК 616.366 – 002 – 089:533

ОПТИМИЗАЦИЯ ДВУХЭТАПНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА У ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

П. Н. Мойсев, В. Н. Демьянова, С. А. Пустий, А. С. Панченко, В. В. Березуцкий

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

Холецистэктомия – основной вид операции при остром холецистите у больных до 60 лет. По данным литературы летальность больных до 60 лет при операциях на высоте приступа острого холецистита либо отсутствовала, либо составляла доли процента. Практически вся послеоперационная летальность связана с операционными вмешательствами у больных старше 60 лет. У пожилых людей послеоперационная летальность в «холодном» периоде в 5-10 раз меньше, чем в остром.

В последние годы появились многочисленные сообщения о значительном снижении летальности при проведении больным «угрожаемой» группы в качестве первого этапа декомпрессионных вмешательств на желчном пузыре под ультразвуковым наведением [1]. Декомпрессия быстро восстанавливает микроциркуляцию в стенке желчного пузыря и способствует стиханию воспаления. При этом удается купировать острый приступ холецистита и отодвинуть срок радикальной операции на более благоприятный период после стихания воспалительного процесса в желчном пузыре, проведенной полноценной предоперационной подготовки, коррекции сопутствующих патологических процессов.

После выполнения декомпрессии одни авторы не применяют антибиотики и другие агенты для санации полости желчного пузыря, считая, что главный фактор регресса воспаления – это адекватный отток желчи, снятие гипертензии и улучшение кровоснабжения стенки желчного пузыря. Другие отмечают ускорение стихания воспаления при использовании дополнительных факторов. Данных о применении экзогенного монооксида азота в санации желчного пузыря, с учетом его свойств, в доступной литературе мы не нашли, что и определило цель нашего исследования [3].

Цель исследования: обосновать возможность применения экзогенного монооксида азота в санации желчного пузыря при двухэтапном лечении острого холецистита у геронтологических больных.

Материал и методы. Клиническая часть исследования состояла из анализа результатов хирургического лечения геронтологических больных острым холециститом.

Критерии включения в исследование: пациенты 60 лет и старше с острым стабильно-обтурационным холециститом, которым через 24-48 ч после поступления в стационар было выполнено наложение ЧЧХС под ультразвуковым наведением (с момента заболевания и госпитализации прошло не более 24 часов); больные имели корригируемую сопутствующую патологию и дали информированное согласие на исследование.

В исследование включен 51 пациент (46 женщин, 5 мужчин) в возрасте от 60 до 82 лет (средний возраст 71 год). Полученные ранее экспериментальные данные позволили апробировать метод санации желчного пузыря монооксид азотом в клинике [2]. В зависимости от вида санаций желчного пузыря и сроков проведения второго этапа, все пациенты разделены на три группы. В первой группе 18 больным проводилась санация желчного пузыря монооксид азота-содержащим газовым потоком (NO-СГП) в течение 6 суток, затем выполнялась лапароскопическая холецистэктомия. Во второй А группе 12 пациентам выполнялась санация желчного пузыря 0,05 % водным раствором хлоргексидина в течение 6 суток, затем выполнялась лапароскопическая холецистэктомия. Во второй Б группе 21 больному проводилась санация желчного пузыря 0,05 % водным раствором хлоргексидина в течение 6 суток, затем пациентов выписывали из стационара. Операция им выполнялась при повторной госпитализации через месяц.

Мойсев Павел Нукзарович, аспирант кафедры факультетской хирургии ГБУЗ СК «Городская клиническая больница №3» г. Ставрополя; тел.: 89620019664; e-mail: Doctor03999@mail.ru

Демьянова Валерия Николаевна, ассистент кафедры факультетской хирургии с курсом урологии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89187571738; e-mail: demyanova80@rambler.ru

Пустий Сергей Андреевич, аспирант кафедры факультетской хирургии с курсом урологии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89614982959; e-mail: serega9736@mail.ru

Панченко Александр Сергеевич, врач-хирург ГБУЗ СК «Кочубеевская ЦРБ»; тел.: 89887371117; e-mail: cremberis@mail.ru

Березуцкий Валерий Владимирович, зав. хирургическим отделением ГБУЗ СК «Городская клиническая больница №3» г. Ставрополя; тел.: 89624033578; e-mail: bvv-bereza@narod.ru

Всем пациентам выполнялась фистулохолеография. С учетом данных фистулографии выставлялись показания для ЭРПХГ и ЭПСТ. ЭРХПГ проведена у 49 % больных, ЭПСТ выполнена у 33 % пациенов, внутрипротоковая литотрипсия и/или холедохолитоэкстракция осуществлялась в 16 % случаев.

Всем пациентам перед вторым этапом лечения выполнялось бактериологическое исследование отделяемого из желчного пузыря.

Результаты и обсуждение. В первой группе результаты бактериологического исследования отделяемого из желчного пузыря были положительными у 5,5 % пациентов. Всем больным была выполнена лапароскопическая холецистэктомия, интраоперационно отмечался невыраженный спаечный процесс. По данным гистологического исследования удаленного желчного пузыря у всех больных имел место хронический рецидивирующий холецистит с обострением по типу катарального.

Во второй А группе посев отделяемого из желчного пузыря дал положительный результат в 33 % случаев. Интраоперационно был выявлен выраженный спаечный процесс у 42 % пациентов. По данным гистологического исследования удаленного желчного пузыря у всех больных отмечался острый флегмонозный холецистит.

Во второй Б группе посев отделяемого из желчного пузыря дал положительный результат у 43 % больных. Интраоперационно отмечался выраженный спаечный процесс, технические сложности при выделении желчного пузыря из ложа. В двух случаях отмечено наличие микроабсцессов в области задней стенки желчного пузыря.

Выводы

1. Оптимальным сроком выполнения второго этапа хирургического лечения (лапароскопическая холецистэктомия) у геронтологических больных острым холециститом являются 7-8 сутки после наложения ЧЧХС под ультразвуковым наведением при условии санации полости желчного пузыря NO-СГП и коррекции сопутствующей патологии.

Литература

1. Васильева, А. А. Малоинвазивные хирургические вмешательства в двухэтапном лечении больных острым холециститом и высокой степенью операционного риска / А. А. Васильева // Материалы III Конгресса Ассоциации хирургов имени Н.И. Пирогова. – М. – 2001. – С. 237-238.
2. Суздальцев, И. В. Экспериментальное обоснование применения экзогенного монооксид 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.
3. 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.

ОПТИМИЗАЦИЯ ДВУХЭТАПНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА У ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

П. Н. МОЙСЕВ, В. Н. ДЕМЬЯНОВА,
С. А. ПУСТИЙ, А. С. ПАНЧЕНКО,
В. В. БЕРЕЗУЦКИЙ
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

Целью исследования явилось обоснование возможности применения экзогенного монооксида азота в санации желчного пузыря при двухэтапном лечении острого холецистита у геронтологических больных. В исследование включен 51 пациент с острым холециститом в возрасте от 60 до 82 лет. Ранние клинико-экспериментальные данные применения NO-содержащего газового потока в хирургии острого холецистита при двухэтапном лечении у геронтологических больных указывают на высокую эффективность предложенного метода.

Ключевые слова: монооксид азота, двухэтапное хирургическое лечение острого холецистита

OPTIMIZATION OF TWO-STAGE SURGICAL TREATMENT OF ACUTE CHOLECYSTITIS IN GERIATRIC PATIENTS

P. N. MOISEV, V. N. DEMYANOVA,
S. A. PUSTYI, A. S. PANCHENKO,
V. V. BEREZUTSKI
Stavropol State Medical University,
Stavropol

The aim of the study was to investigate the possibility of using exogenous nitric oxide in the rehabilitation of the gallbladder in a two-stage treatment of acute cholecystitis in geriatric patients. The study included 51 patients with acute cholecystitis, aged 60 to 82 years. Early clinical and experimental data applications of NO-containing gas stream in surgery of acute cholecystitis during two-stage treatment in geriatric patients indicate a high efficiency of the method proposed.

Key words: nitric monoxide, two-stage surgical treatment of acute cholecystitis

УДК 616.9-053.2

ПОКАЗАТЕЛИ РЕАКТИВАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ ВИРУСА ЭПШТЕЙН-БАРР

С. Г. Кадаева

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

В последние годы отмечается увеличение количества больных с вторичной иммунной недостаточностью (ВИН), что клинически проявляется хроническим вялотекущим, рецидивирующим инфекционно-воспалительным процессом, трудно поддающимся адекватному этиотропному лечению. Формируется так называемый, порочный круг, когда ВИН приводит к персистенции и реактивации хронических вирусных инфекций, а те, в свою очередь, угнетают иммунный ответ.

Классическим примером пожизненно персистирующих вирусных инфекций являются герпесвирусы. К сожалению, практикующие врачи не уделяют должного внимания этой патологии. Определение антител к герпесвирусным инфекциям не входит в план обследования часто болеющих пациентов с длительным субфебрилитетом, что иногда затягивает диагностический процесс и начало этиотропной терапии [4].

В частности такая ситуация возникла с вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), который до недавнего времени считался острым, самокупирующимся заболеванием, известным как инфекционный мононуклеоз.

В латентной стадии инфекции геном ВЭБ экспрессирует шесть ядерных и два мембранных белка [7-10]. Один из них (белок EBNA1) подавляет экспрессию зараженными В-лимфоцитами мембранных белков, и эти клетки становятся недоступными для лизиса CD8+ лимфоцитами и естественными киллерами. В таком состоянии геном ВЭБ крайне редко интегрируется в геном клетки и не реплицируется – формируется фаза латенции. Вместе с тем в зараженных эпителиальных клетках может продолжаться репродукция ВЭБ [3]. В фазу реактивации инфекции снимается подавляющее влияние EBNA1 и происходит активация зараженных В-лимфоцитов, которые начинают экспрессировать мембранные белки и становятся доступными как для лизиса цитотоксическими лимфоцитами, так и для противовирусных препаратов [10-13]. Лечение в латентную фазу инфекции неэффективно.

В среднем у 20 % лиц после острой фазы болезни формируется хроническая форма Эпштейна-Барр вирусной инфекции (ХЭБВИ). В настоящее время не разработана единая классификация хронической ЭБВИ, но чаще используют понятие латентного и хронического течения. При этом в латентной форме продолжается репродукция зрелого вируса и выделение его во внешнюю среду, а при хронической форме отмечается присоединение симптомов заболевания с развитием патологического процесса [1-2].

Цель исследования: выявление активной фазы заболевания у больных с ВЭБ-инфекцией для назначения адекватной противовирусной и иммуномодулирующей терапии.

Материалы и методы. Обследовано 50 больных с подозрением на острые и хронические формы ВЭБ-инфекции на базе ГБУЗ ККИБ г. Ставрополя и СККЖДЦ. Контрольную группу составили 29 практически здоровых людей. Больные были разделены на две группы: группа 1 – с подозрением на острую инфекцию (22 больных) и группа 2 – с подозрением на хроническую форму ВЭБ инфекции (28 пациентов). Острую форму заболевания исключали у больных с ангинами (лакунарными и фолликулярными) и лихорадочным синдромом, хроническую форму ВЭБ-инфекции – при длительном субфебрилитете, лимфоаденопатии, клинических признаках вторичного иммунодефицита.

Для ранней первичной инфекции характерно наличие IgM VCA ВЭБ, IgG EA ВЭБ; для поздней первичной инфекции – IgG VCA ВЭБ, IgM VCA ВЭБ, IgG EA ВЭБ; для реактивации – IgG VCA ВЭБ, IgM VCA ВЭБ, IgG NA ВЭБ; для атипичной реактивации – IgG VCA ВЭБ, IgG EA ВЭБ, IgG NA ВЭБ. Латентную инфекцию устанавливали при наличии иммуноглобулинов класса G к ядерному и капсидному антигенам ВЭБ (IgG NA ВЭБ, IgG VCA) [6, 7].

Пациенты обследованы общеклиническими методами, выполнялся посев из зева и носа на флору, определялась ДНК ВЭБ в слюне методом ПЦР, иммуноглобулины к различным антигенам ВЭБ (IgG VCA, IgM VCA, IgG EA, IgG NA), оценивались данные анамнеза жизни, клинического осмотра. Все пациенты обследованы по програм-

Кадаева Светлана Георгиевна, ассистент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии с курсом ДПО ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89288108547; e-mail: Lucha5551@mail.ru

ме длительно лихорадящих, у них исключались вирусные гепатиты, ВИЧ, цитомегаловирусная инфекция, вирусы простого герпеса 1, 2. Также пациенты проходили анкетирование по шкале депрессии Цунга.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы Microsoft Exel, Biostat. Достоверность различий проверяли при помощи критерия Стьюдента для параметрических показателей и критерия Манна-Уитни для непараметрических. Разность между долями оценивали по критерию Z. Различия считали достоверными при $p \leq 0.05$.

Результаты и обсуждение. Во второй группе больных ХЭБВИ отмечалась тенденция к преобладанию женщин (71 %), в первой группе женщин было 41 % (p=0.06). В группе сравнения женщины составляли 69 %. Средний возраст пациентов составлял 26,0±4,1 лет. У больных с подозрением на острую первичную инфекцию диагноз инфекционный мононуклеоз подтвердился лишь в 36 % случаев, у пациентов с подозрением на ХВЭБ диагноз реактивации вируса был установлен в 25 % случаев, у остальных больных имело место стадия латентного течения ВЭБ. Из всех пациентов диагноз ВЭБ в стадии латентного течения был установлен у 36 больных (72 %), острая первичная инфекция у 5 обследованных (10 %), реактивация ВЭБ-инфекции в 9 случаях (18 %). На фоне латенции вируса у 65 % пациентов определялась ДНК ВЭБ в слюне, что было достоверно больше, чем в группе сравнения ($p<0.05$), в которой ДНК ВЭБ в слюне обнаружена в 14 % случаев.

В общем анализе крови у большей части больных с подтвержденной реактивацией ХЭБВ отмечались лейкоцитоз, ускоренное СОЭ, лимфомоноцитоз, хотя достоверных различий по сравнению с латентной формой заболевания не было получено (таб. 1). У 83 % больных с латенцией вируса отмечались явления хронического тонзиллита и фарингита (таб. 2). При анализе микробного пейзажа в посевах из ротоглотки у 11 % пациентов с подтверждённым диагнозом латентной ВЭБ-инфекции был выделен золотистый стафилококк. Аналогичные результаты получены в исследовании А. С. Красницкой и Н. А. Боровской [5]. С одинаковой частотой в обеих группах встречались гиперплазия фолликулов задней стенки глотки, увеличение подчелюстных и шейных лимфоузлов, гепатоспленомегалия, лимфоцитоз (таб. 2). Для латентного течения ВЭБ, по сравнению с реактивацией ХВЭБ, были характерны более высокие показатели лейкоцитов крови, что, вероятно, связано с явлениями хронического тонзиллита и колонизацией ротоглотки стафилококком ($p<0.001$) (таб. 3). В этой же группе больных отмечены достоверно более высокие значения моноцитов крови ($p<0.001$). На фоне реактивации ХЭБВ все пациенты предъявляли жалобы на снижение психоэмоционального фона, что также отмечено в исследованиях И. К. Малашенкова и соавт. [14].

Таблица 1

Изменения в общем анализе крови у больных с латентной стадией и реактивацией ХЭБВ

	Латентная стадия, n=35	Реактивация, n= 15	p
Лейкоциты более $9x10^9$/л n (%)	3 (8 %)	4 (27 %)	p=0,19
СОЭ > 15 мм/ч n (%)	11 (31 %)	5 (33 %)	p=0,83
Лимфоциты > 37 % n (%)	15 (42 %)	10 (67 %)	p=0,18
Моноциты > 10 % n (%)	4 (11 %)	3 (20 %)	p=0,67

Примечание: достоверность между долями рассчитана по критерию Z.

Таблица 2

Клинические проявления и сопутствующая патология у пациентов с латентной стадией и реактивацией ХЭБВ

Показатели	Латентная стадия, n=35	Реактивация, n= 15	p
Увеличение подчелюстных и шейных лимфоузлов n (%)	13 (37 %)	6 (40 %)	p=0,87
Повышение температуры > 38.5 ^{0}C n (%)	6 (17 %)	3 (20 %)	p=0,86
Гепатоспленомегалия n (%)	3 (8 %)	3 (20 %)	p=0,37
Хронический тонзиллит и фарингит n (%)	30 (83 %)	10 (67 %)	p=0,42
Хронический ринофарингит, носительство стафилококка n (%)	4 (11 %)	4 (26 %)	p=0,27

Примечание: достоверность между долями рассчитана по критерию Z.

Таблица 3

Изменения в показателях крови у больных с латентной стадией и реактивацией ХЭБВ (M±CO)

	Латентная стадия, n=35	Реактивация, n= 15	p
Лейкоциты ($x10^9$/л)	18.7±2.4	11.7±1.5	p<0,001
СОЭ (мм/ч)	27.5±10.3	32.8±10.3	p=0,102
Лимфоциты (%)	45±6.9	45.3±7.9	p=0,9
Моноциты (%)	13±1.4	11.3±1.5	p<0,001

Примечание: достоверность между группами рассчитана по критерию Стьюдента.

Выводы

1. Клинические проявления и рутинные методы обследования не позволяют достоверно отличить латентную форму ХЭБВ (обнаруживаемую в 72 % случаев) от реактивации ХЭБВ, что диктует необходимость поиска новых методов диагностики.

2. Обнаружение ДНК ВЭБ в слюне не является достоверным доказательством реактивации ХВЭБИ и показанием к назначению системных противовирусных препаратов, а может быть по-

казателем репликации вируса в миндалинах и эпителии ротоглотки, что требует местного лечения.

3. Явления хронического фарингита и тонзиллита не всегда соответствуют реактивации ХЭБВИ, необходимо комплексное обследование с выполнением посева из ротоглотки на флору для исключения хронической бактериальной патологии.

4. У больных с реактивацией ХЭБВИ отмечается снижение психоэмоционального фона, что требует консультации психоневролога.

ПОКАЗАТЕЛИ РЕАКТИВАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ ВИРУСА ЭПШТЕЙН-БАРР

С. Г. КАДАЕВА
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

Целью исследования явилось выявление активной фазы заболевания у больных с хронической инфекцией вирусом Эпштейна-Барр для назначения адекватной противовирусной и иммуномодулирующей терапии. Только 28% пациентов с хронической инфекцией вирусом Эпштейна-Барр нуждались в противовирусной терапии. В латентную фазу хронической формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции при наличии ДНК вируса Эпштейна-Барр в слюне и клинических проявлениях фарингита и тонзиллита требуется активное местное противовирусное лечение.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, Эпштейна-Барр вирусная инфекция

INDICATORS OF REACTIVATION OF CHRONIC INFECTION OF EPSTEIN-BARR VIRUS

S. G. KADAEVA
Stavropol State Medical University, Stavropol

The aim of the study was to identify the active phase of the disease in patients with chronic infection by Epstein-Barr virus to assign adequate antiviral and immunomodulatory therapy. Only 28% of patients with chronic infection by Epstein-Barr virus are in need of antiviral therapy. In the latent phase of chronic forms of the Epstein-Barr virus infection in the presence of DNA of Epstein-Barr virus in saliva and clinical manifestations of pharyngitis and tonsillitis requires active local antiviral treatment.

Key words: infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus infection

Литература

1. Малашенкова, И. К. Клинические формы хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения / И. К. Малашенкова, Н. А. Дидковский, Ж. Ш. Сарсания [и др.] // Лечащий врач. – 2003. – № 9. – С. 32-38.
2. Малашенкова, И. К. К вопросу о роли вируса Эпштейна-Барр в развитии синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции / И. К. Малашенкова, Н. А. Дидковский, В. М. Говорун [и др.].
3. Симованьян, Э. Н. Хроническая Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей: комплексная терапия и возможности интенсификации лечения / Э. Н. Симованьян, Л. П. Сизякина, А. М. Сарычев, В. Б. Денисенко // Доктор. Ру. – 2006. – № 2. – С. 37-44.
4. Дрыганова, М. Б. Клинические формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции / М. Б. Дрыганова, Г. П. Мартынова, Л. М. Куртасова // Детские инфекции. – 2011. – № 3. – С. 15-17.
5. Красницкая, А. С. Иммунологические аспекты хронического тонзиллита, ассоциированного с вирус эпштейн-барра-инфекцией / А. С. Красницкая, Н. А. Боровская // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4. – С. 2.
6. Беседнова, Н. Н. / Н. Н. Беседнова, Г. Н. Леонова, Т. С. Запорожец // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2006. – № 3. – С. 111-117.
7. Куртасова, Л. М. Клиническое значение иммунологических маркеров ВЭБ-инфекции при инфекционном мононуклеозе у детей / Л. М. Куртасова, И. А. Ольховский, Е. Ю. Якунина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 12. – С. 44-46.
8. http://www.lvrach.ru/2010/10/15435053/
9. http://www.mif-ua.com/archive/article/22740
10. Infectious mononucleosis. EBSCO DynaMed [online database]. www.ebscohost.com/dynamed. Accessed February 1, 2013.]
11. Aronson, M. D. Infectious mononucleosis in adults and adolescents. In: Hirsch MS, Kaplan SL, eds. Up To Date. Waltham, MA: Up To Date; 2013. www.uptodate.com. Accessed February 1, 2013.
12. Vouloumanou, E. K. Current diagnosis and management of infectious mononucleosis / E. K. Vouloumanou, P. I. Rafailidis, M. E. Falagas // Curr. Opin. Hematol. – 2012. – Vol. 19/ – P. 14-20.
13. Ohshima, K. Proposed categorization of pathological states of EBV-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disorder (LPD) in children and young adults: overlap with chronic active EBV infection and infantile fulminant EBV T-LPD / K. Ohshima, H. Kimura, T. Yoshino [et al.] // Pathol. Int. – 2008. – Vol. 58. – P. 209-217.
14. Малашенкова, И. К. Роль вируса Эпштейна-Барр в развитии синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции / И. К. Малашенкова, Н. А. Дидковский, В. М. Говорун [и др.] // International J. Immunorehabilitation. – 2000. – № 2. – С. 102-111.

УДК 616.8-009:546.56

БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА. ЧАСТЬ III: ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ, ЛЕЧЕНИЕ В СПЕЦИАЛЬНЫХ СИТУАЦИЯХ, МОНИТОРИНГ ТЕРАПИИ И ПРОГНОЗ

П. В. Корой

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

Лечение

Диета. Назначается диета, направленная на уменьшение поступления меди в организм:

– исключаются продукты с высоким содержанием меди (необработанная пшеница, арахис, орехи, бобы, горох, фасоль, грибы, ракообразные, моллюски, шоколад, печень, почки);

– используется деионизированная или дистиллированная вода, если питьевая вода содержит значительные количества меди;

– не рекомендуется применение медных контейнеров или посуды для приготовления и хранения пищи и напитков.

В целом, диета характеризуется как молочно-растительная с исключением продуктов, содержание меди в которых превышает 0,5 мг/100 г (табл. 1).

Таблица 1

Содержание меди (мг) в некоторых продуктах питания (на 100 г)

Продукт	Медь, мг на 100 г
Печень телячья жареная	23,900
Печень баранья жареная	13,500
Печень трески	12,500
Устрицы	7,500
Угри вареные	6,600
Дрожжи сухие	5,000
Какао-порошок	3,900
Пюре томатное	2,900
Семена подсолнечника	2,300
Орехи кешью	2,100
Креветки вареные	1,900
Крабы вареные	1,800
Орехи бразильские	1,800
Семена тыквенные	1,600
Семена кунжута	1,500
Омары вареные	1,400
Орехи грецкие	1,300
Орехи кедровые	1,300
Фундук	1,200
Арахис	1,000
Кальмары	1,000
Миндаль	1,000
Фисташки жареные соленые	0,800
Горошек зеленый	0,750
Макароны	0,700
Арахисовое масло	0,700
Грибы	0,700
Чечевица	0,660
Греча ядрица	0,640

Продукт	Медь, мг на 100 г
Рис	0,560
Крупа «Геркулес»	0,450
Сердце и почки говяжьи	0,450
Изюм	0,360
Хлеб пшеничный зерновой	0,320
Кукуруза	0,290
Лимон	0,240
Хлеб ржаной	0,220
Консервы рыбные в масле	0,210
Колбаса полукопченая	0,180
Соски, колбаса вареная	0,180
Говядина	0,180
Тыква	0,180
Малина	0,170
Абрикос	0,170
Редис	0,150
Треска	0,150
Яйца куриные	0,150
Картофель	0,140
Свекла	0,140
Баклажан	0,135
Киви	0,135
Чеснок	0,130
Крыжовник	0,130
Смородина черная	0,130
Мясо кролика	0,130
Чеснок	0,130
Земляника садовая	0,125
Салат	0,120

Продукт	Медь, мг на 100 г
Груша	0,120
Капуста брокколи	0,120
Яблоки	0,110
Помидор	0,110
Редька	0,100
Огурцы	0,100
Перец красный сладкий	0,100
Вишня	0,100
Лук зеленый	0,092
Сухари	0,090
Слива	0,087
Лук репчатый	0,085
Яйцо куриное	0,080
Сыр плавленый	0,080
Морковь	0,080
Виноград	0,080
Хлеб пшеничный	0,080
Капуста белокочанная	0,075
Сыр «Чеддер»	0,070
Сыр «Российский»	0,070
Сыр рассольный	0,070
Творог	0,070
Крупа манная	0,080
Апельсин	0,067
Сыр «Адыгейский»	0,060
Сыр «Рокфор»	0,060
Персики, арбуз	0,050
Дыня	0,047
Молоко сгущённое	0,030
Сливки	0,020
Сметана	0,020
Мороженое сливочное	0,020
Кефир, простокваша	0,010
Масло сливочное	0,010

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

Лекарственная терапия. Цель медикаментозного лечения – ликвидация симптомов, в случаях их наличия, и профилактика ухудшения или прогрессирования заболевания. Адекватность терапии оценивается по клиническому улучшению или стабилизации состояния или по нормализации биохимических показателей функции печени и метаболизма меди. Необходимость в проведении повторной биопсии печени для оценки течения болезни Вильсона отсутствует.

Медикаментозная терапия проводится на протяжении всей жизни с момента установления диагноза болезни Вильсона или выявления гомозиготного носительства дефектного гена. Она служит залогом увеличения выживаемости, тогда как необоснованное прекращение лечения приводит к необратимым изменениям с летальным исходом. Функция печени обычно восстанавливается в течение года, хотя остаточные проявления поражения печени могут сохраняться. Неврологические и психиатрические симптомы обычно улучшаются через 6-24 месяцев терапии.

D-пеницилламин. D-пеницилламин был введен как первый пероральный препарат для лечения болезни Вильсона в 1956 году. Он оказывает детоксицирующее действие на медь посредством нескольких механизмов: усиливает экскрецию меди с мочой путем образования с ней хелатных комплексов, индуцирует синтез металлотионейнов и переводит внутриклеточную медь в неактивное состояние. К другим механизмам действия препарата относятся ингибирование синтеза коллагена, увеличение внутриклеточного уровня редуцированного глютатиона, уменьшение воспалительной реакции. Он обладает также некоторой иммуносупрессивной активностью. Длительное время D-пеницилламин оставался препаратом выбора и золотым стандартом в лечении болезни Вильсона, в последнее время его применение при болезни Вильсона лимитировано из-за токсичности и способности ухудшать неврологические проявления.

D-пеницилламин быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, однако если он принимается во время еды, абсорбция снижается наполовину. В связи с этим препарат рекомендуется принимать натощак (за 30-60 мин до еды или через 2 часа после еды). Всасывание препарата происходит необычным путем: дисульфидные группы связываются с мембраной энтероцита с последующим развитием пиноцитоза. Общая биодоступность составляет 40-70 %. Около 80 % абсорбированного D-пеницилламина циркулирует в связанном с плазменными белками состоянии. Более 80 % препарата экскретируется через почки, период полувыведения препарата составляет 1,7-7 час. В связи с наличием у D-пеницилламина антипиридоксинового эффекта, к терапии добавляет витамин B_6 в дозе 25-50 мг/сут внутрь.

До начала лечения необходимо исследовать 24-х часовую экскрецию меди с мочой. Начальная доза препарата составляет 250-500 мг/сут, разделенная на 4 приема. Затем доза постепенно увеличивается до 1-2 г/сут (повышение каждые 7 дней на 250 мг) до достижения значений экскреции меди с мочой 1000 мкг/сут. Дозы, превышающие 2 г/сут, требуются редко. После достижения клинического улучшения, наступающего через несколько месяцев лечения, и снижения экскреции меди с мочой переходят на поддерживающую терапию. Поддерживающие дозы составляют 750-1500 мг/сут, разделенные на два-три приема. Доза у детей составляет 20 мг/кг/сут, разделенная на два-три приема. Экскреция меди с мочой на фоне поддерживающей терапии уменьшается до 500-1000 мкг/сут и ниже.

Наиболее важными индикаторами эффективности терапии являются динамика клинических и лабораторных показателей, а также 24-х часовой экскреции меди с мочой. Суточная экскреция меди с мочой наиболее высокая в начале лечения и может превышать 1000 мкг / сут (16 мкмоль/сут). Во время поддерживающего лечения она колеблется в диапазоне 200-500 мкг/сут (3-8 мкмоль/сут). Кроме того, при эффективном лечении наблюдается уменьшение концентрации меди, не связанной с церулоплазмином. Уровни суточной экскреции меди с мочой менее 200 мкг/сут (3,2 мкмоль/сут) свидетельствуют об отсутствии приверженности к терапии либо о чрезмерном лечении и чрезмерной потери меди. В первом случае значения нецерулоплазминовой меди увеличены (более 150 мкг/л), а при чрезмерной терапии ее показатели в крови крайне малы (менее 50 мкг/л).

Для подтверждения терапевтической эффективности D-пеницилламина также используется 24-х часовая экскреция меди с мочой после двух дней отмены препарата, уровни которой не должны быть более 1,6 мкмоль/сут. Выделение меди с мочой более 1,6 мкмоль/сут после двух дней прекращения приема D-пеницилламина также указывает на неприверженность к терапии (в этом случае концентрация «свободной» меди в крови превышает 150 мкг/л).

Сывороточный церулоплазмин может снижаться в начале лечения, а затем либо остается низким или увеличивается по мере восстановления синтетической функции печени. Напротив, уменьшение церулоплазмина в процессе длительной терапии D-пеницилламином может быть свидетельством чрезмерной потери меди в организме и часто сопровождается развитием нейтропении, сидеробластной анемии и гемосидероза. Ежегодно проводится исследование кольца Кайзера-Флейшера в щелевой лампе, его уменьшение и полное исчезновение наблюдается у 80 % больных через 3-5 лет адекватного лечения.

Многочисленные исследования показали эффективность D-пеницилламина в терапии болезни Вильсона. У пациентов с печеночной формой заболевания восстановление синтетической функции печени и улучшение клинических симптомов наблюдается в течение 2-6 месяцев те-

рапии, дальнейшее восстановление отмечается к концу первого года лечения. Напротив, через 1-12 месяцев после прекращения (отказа от) терапии происходит быстрое прогрессирование болезни печени и формирование печеночной недостаточности. При неврологической форме болезни Вильсона нивелирование симптомов регистрируется медленнее и может затягиваться до трех лет лечения. Кроме того, у 10-50% пациентов во время начальной фазы терапии D-пеницилламином отмечается ухудшение неврологической симптоматики. В настоящее время доказана возможность усиления неврологических проявлений при использовании не только D-пеницилламина, но и триентина и цинка, которые преимущественно встречались в случаях применения D-пеницилламина (13,8 %).

Толерантность к D-пеницилламину может быть повышена путем применения возрастающих доз препарата: начиная со 125-250 мг в сутки, постепенно повышая на 250 мг каждые 4-7 дней до максимума 1000-1500 мг в сутки, разделенных на 2-4 приема. Назначение препарата сразу в большой дозировке (1500 мг и более в сутки) может привести к быстрым и часто необратимым неврологическим нарушениям. Быстрое повторное применение D-пеницилламина в высоких дозах у больных, прекративших терапию на длительное время, также способно вызвать необратимые неврологические отклонения.

Прием D-пеницилламина ассоциирован с многочисленными побочными эффектами. Они делятся на ранние, возникающие во время начальной фазы лечения (до 1 года), и поздние, развивающиеся в ходе поддерживающей терапии. Серьезные нежелательные явления, требующие отмены препарата, встречаются у 30 % пациентов.

К ранним побочным эффектам относится появление или ухудшение неврологической симптоматики, наблюдаемое у большого числа больных. Это связано с мобилизацией меди из печени и повышением ее концентрации в центральной нервной системе. На этом фоне не прекращая лечение D-пеницилламином, необходимо снизить дозу препарата до 250 мг/сут и постепенно повышать ее до увеличения экскреции меди с мочой. Если неврологическая симптоматика продолжает ухудшаться, то D-пеницилламин заменяется другим медьхелатирующим препаратом. Ухудшение неврологической симптоматики в первые месяцы лечения необходимо дифференцировать от прогрессирования самого заболевания при применении низких доз D-пеницилламина.

В течение первого месяца лечения у 20 % больных развиваются реакции гиперчувствительности – лихорадка, кожный зуд, сыпь, лимфаденопатия, протеинурия, нейтропения, тромбоцитопения, которые проходят после временной отмены препарата. Затем терапия D-пеницилламином возобновляется в дозе 250 мг/сут в комбинации с преднизолоном в дозе 20-30 мг/сут. В течение месяца дозу D-пеницилламина увеличивают, постепенно отменяя преднизолон. Альтернативой этому пути может быть переход на другой медьхелатирующий препарат. В редких случаях наблюдается значительное угнетение кроветворения с развитием лейкопении и/или тромбоцитопении, тотальной аплазии. Эти осложнения требуют немедленной отмены препарата.

Поздние побочные эффекты развиваются у 5-7 % пациентов и обычно манифестируют после года лечения. К ним относятся кожные изменения: пеницилламиновая дерматопатия, пемфигус, афтозный стоматит, черный акантоз, перфорирующий серпигинозный эластоз, плоский лишай, одрябление кожи (старческие изменения кожи, часто в области шеи). У 3-5 % больных развиваются синдромы, сходные с аутоиммунными заболеваниями: синдромом Гудпасчера, системной красной волчанкой (волчаночный синдром, проявляющийся гематурией, протеинурией, наличием антинуклеарных антител), миастенией. При их развитии, а также при появлении значительной протеинурии (более 1 г/сут) D-пеницилламин отменяют и назначают триентин. Очень поздние побочные эффекты включают нефротоксичность, миастению, полимиозит, потерю вкуса, дефицит иммуноглобулина А, серозный ретинит. Нефротоксичность, проявляемая протеинурией и появлением клеточных элементов в моче, также лечится немедленной отменой D-пеницилламина. Описаны случаи гепатотоксичности на фоне приема препарата. Длительное лечение D-пеницилламином может приводить к обратимой сидеробластной анемии и гемосидерозу. Редким осложнением может быть синдром Стивенса-Джонса.

Триентин. С 1969 года триентин применяется как альтернативный медьхелатирующий агент у пациентов, интолерантных к D-пеницилламину. Он обеспечивает усиленную экскрецию меди с мочой путем формирования хелатных комплексов с медью. Препарат плохо абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, после всасывания триентин метаболизируется и инактивируется. Приблизительно 1 % триентина и около 8 % ацетилтриена (метаболита триентина, обладающего сравнительно меньшей хелатирующей активностью) выводится с мочой. Триентин и D-пеницилламин способствуют мобилизации различных пулов меди в организме.

Типичная начальная суточная доза препарата составляет 750-1500 мг, которая принимается в два или три приема. Поддерживающая доза не превышает 750-1000 мг в день. В некоторых исследованиях назначались боле высокие дозы триентина: 900-2700 мг/сут 900-1500 мг/сут соответственно. У детей препарат применяется в дозе 20 мг/кг/день в два или три приема. Как и D-пеницилламин, он принимается натощак (за 30-60 мин до еды или через 2-3 часа после еды). Таблетки триентина могут терять стабильность в случаях длительного хранения при высокой комнатной температуре, что создает трудности для

пациентов из стран или путешествующих в страны с теплым климатом.

Триентин, являясь эффективным препаратом для лечения болезни Вильсона, применяется как альтернатива у больных, интолерантных к D-пеницилламину, либо у пациентов с потенциальной интолерантностью (почечная патология любой этиологии в анамнезе, наличие спленомегалии с тромбоцитопенией, аутоиммунные нарушения). В ряде исследований отмечалось усиление неврологической симптоматики в ходе лечения триентином, но эти явления встречаются реже, чем при использовании D-пеницилламина. Он эффективен в качестве начальной терапии даже у пациентов с декомпенсированной болезнью печени. При переходе на триентин большинство побочных эффектов D-пеницилламина исчезает.

Адекватность терапии контролируется путем определения динамики 24-х часовой экскреции меди с мочой и содержания несвязанной с церулоплазмином меди в крови. Суточная экскреция меди с мочой во время поддерживающего лечения колеблется в пределах 3-8 мкмоль (200-500 мкг)/сут и может быть выше в начале терапии. Концентрация «свободной» меди нормализуется на фоне эффективного лечения. Уровни 24-х часовой экскреции меди с мочой менее 200 мкг/сут (3,2 мкмоль/сут) указывают либо на отсутствие приверженности к терапии или на чрезмерную потерю меди. В первом случае концентрация нецерулоплазминовой меди в крови увеличена (более 150 мкг/л), при чрезмерном лечении ее сывороточные показатели резко снижаются (менее 50 мкг/л).

Триентин имеет небольшое количество побочных реакций. Отсутствуют сообщения о развитии реакций гиперчувствительности, хотя у одного пациента наблюдалась кожная реакция на введение препарата. Возможно появление неврологических расстройств на фоне приема триентина, однако их частота ниже, чем в случаях использования D-пеницилламина. Описаны случаи появления панцитопении. Триентин также хелатирует железо, поэтому его назначение одновременно с препаратами железа недопустимо в связи с высокой токсичностью образующегося комплекса. Наиболее тяжелым побочным эффектом оказывается обратимая сидеробластная анемия в результате дефицита меди. Также описаны волчаночно-подобные реакции у пациентов, получавших триентин, однако почти все больные сначала лечились D-пеницилламином, поэтому их истинная частота при назначении триентина *de novo* не известна. При использовании триентина в лечении первичного билиарного цирроза наблюдались случаи развития геморрагического гастрита, потери вкуса, сыпи. В ряде исследований упоминается возможность триентина, подобно D-пеницилламину, вызывать у пациентов с болезнью Вильсона избыточное отложение железа в печени. В целом, побочные реакции, обусловленные терапией D-пеницилламином, исчезают или уменьшаются при замене его триентином с малой вероятностью их последующего рецидива.

Цинк. Цинк используется для лечения болезни Вильсона с начала 1960 г. Его применение основано на двух механизмах: способности блокировать кишечную абсорбцию меди и увеличивать синтез металлотионейна (протеина богатого цистеином, который является эндогенным хелатором металлов, преимущественно меди) в эпителии тонкой кишки и в гепатоцитах. Медь внутри энтероцитов, связавшаяся с металлотионейном, не попадает в портальный кровоток и выводится с калом после отмирания клеток. Гепатоцеллюлярный металлотионейн связывает медь гепатоцитов и переводит ее в нетоксичное состояние, что уменьшает степень печеночного повреждения. Снижение абсорбции меди из желудочно-кишечного тракта, перевод ее в нетоксичное состояние и выведение из организма с эпителием кишечника обеспечивает негативный баланс меди в организме.

Ежедневные дозы сульфата, глюконата или ацетата цинка составляют 150 мг (75-250) в день, разделенных на три приема. У детей с массой менее 50 кг препарат назначается по 25 мг три раза в день (суточная доза 75 мг). Не установлена точная доза препарата для детей младше 5 лет. Соли цинка принимаются между приемами пищи (за 30 минут до еды). Одновременное назначение хелаторов меди и препаратов цинка не рекомендуется из-за связывания хелаторами цинка (разрыв между их приемами должен быть, по меньшей мере, 1 час). Все соли цинка не различаются в эффективности, но могут быть различия в толерантности (ацетат и глюконат более легко переносятся).

Адекватность лечения цинком подтверждается клиническим и биохимическим улучшением и измерением суточной экскреции меди с мочой, которая должна быть менее 75 мкг (1,2 мкмоль)/сут на фоне стабильного лечения. Дополнительно уровни не связанной с церулоплазмином меди в крови снижаются на фоне эффективного лечения. Увеличение экскреции меди до 150-250 мкг/сут означает несоблюдение рекомендаций по лечению или неадекватную терапию. В этом случае параллельно увеличивается сывороточная концентрация меди, не связанной с церулоплазмином. Время от времени для контроля комплайнса может выполняться экскреция цинка с мочой.

Цинк относительно безопасен, из побочных эффектов наиболее частыми являются расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта и головная боль. Раздражение желудка зависит от типа применяемой соли цинка. В некоторых исследованиях сообщается о возможном поражении печени в начале лечения, один из таких случаев закончился смертельным исходом. Цинк также обладает иммуносупрессивным эффектом и редуцирует хемотаксис лейкоцитов. Описаны случаи повышения сывороточной липазы и/или амилазы без клинических или радиологических

симптомов панкреатита. Неврологические расстройства возникают нечасто на фоне применения препарата. Не установлена безопасность применения цинка у пациентов с нарушенной функцией почек. Предполагается, что он лучше переносится, чем D-пеницилламин.

Использование цинка целесообразно у асимптомных больных на ранних стадиях заболевания и в качестве поддерживающей терапии у пациентов, предварительно леченных медьхелатирующими препаратами. Имеется мнение, что он менее эффективен, чем хелатирующие агенты, хотя убедительные доказательства в пользу этого отсутствуют. В ряде исследований отмечена эффективность применения цинка у детей и взрослых. Монотерапия цинком эффективна и безопасна у пациентов с неврологической формой и асимптомных сибсов, прием его в случаях печеночной формы должен проводиться с большими предосторожностями, так как возможно нарушение функции печени с фатальными последствиями. Вместе с тем описан случай успешного лечения цинком у ребенка с асцитом и коагулопатией. Терапия хелатирующими агентами или солями цинка была эффективной у большинства пациентов, хотя в предотвращении ухудшения функции печени преимущества были на стороне хелатирующих агентов. Не отмечено различий в выживаемости у пациентов, лечившихся цинком сульфатом или D-пеницилламином. Таким образом, результаты лечения цинком при печеночной форме противоречивы, а при неврологическом варианте болезни исходы терапии были хорошими. Считается, что все больные, имеющие те или иные симптомы болезни Вильсона должны получать хелатирующие агенты (триентин или D-пеницилламин), а цинк может играть роль терапии первой линии у неврологических, асимптомных и пресимптомных пациентов.

Было выдвинуто предложение использовать комбинации триентина с цинком или D-пеницилламина с цинком, при которых оба средства принимаются в течение дня с большим временным интервалом, однако об исследованиях с приемлемым дизайном пока не сообщалось.

Тетратиомолибдат. Действие этого препарата базируется на образовании комплексов с медью в желудочно-кишечном тракте (если он принимается вместе с пищей) и в сыворотке крови (если назначается между приемами пищи), что соответственно препятствует абсорбции и проникновению меди в ткани. В больших дозах тетратиомолибдат формирует нерастворимый комплекс с медью, который накапливается в печени. Кроме того, он обладает анти-ангиогенным эффектом из-за массивной потери меди в тканях.

Препарат рассматривается как потенциально более эффективный хелатор меди, чем D-пеницилламин и триентин. В настоящее время имеются только ограниченные данные о его клиническом применении (используется экспериментально в США и Канаде). Суточная доза составляет 120-200 мг. Мониторинг терапии тетратиомолибдатом также осуществляется по динамике уровней нецерулоплазминовой меди в крови. В ряде случаев способность препарата контролировать содержание «свободной» меди в крови более выражена чем у триентина. Является лекарством выбора для начальной терапии неврологической формы болезни Вильсона из-за его быстрого действия, сохранения неврологической функции, отсутствия неврологических расстройств и низкой токсичности. Среди побочных эффектов описаны угнетение костномозгового кроветворения, гепатотоксичность, чрезмерная потеря меди, вызывающая неврологические нарушения.

Другие препараты. Антиоксиданты, преимущественно витамин Е, могут играть роль в дополнительном лечении. Сывороточные и печеночные уровни витамина Е были снижены при болезни Вильсона. Добавление витамина Е к терапии приводило к улучшению симптомов заболевания, однако четкие доказательства его благоприятного эффекта отсутствуют.

В исследованиях на животных показана позитивная роль амитриптиллина, способного редуцировать медь-индуцированный апоптоз гепатоцитов, и соответственно увеличивать выживаемость *ATP7B*-дефицитных крыс. Однако не имеется данных о его положительном влиянии у людей.

Лечение 4-фенилбутиратом и куркумином *in vitro* частично восстанавливало экспрессию белков у большинства *ATP7B* мутантов, что может являться новой стратегией в лечении болезни Вильсона. Помимо прямого повышения белковой экспрессии мутантного *ATP7B* куркумин является идеальным антиоксидантом и эффективным мусорщиком реактивных форм кислорода и может действовать как медь-хелатирующий агент. Клинические данные на пациентах с болезнью Вильсона не известны.

Трансплантация печени. Показаниями трансплантации печени при болезни Вильсона служат:

– фульминантная печеночная недостаточность, ассоциированная с гемолизом и гиперурикемией (используется прогностический индекс);

– прогрессирование печеночной недостаточности на фоне декомпенсированного цирроза печени, не корригирующейся медикаментозно.

Так как основу биохимических изменений составляют проблемы в печени, ортотопическая трансплантация печени корригирует основную проблему. После пересадки у реципиента появляется нормальный фенотип донора с нормальным метаболизмом меди и за редким исключением им не нужна дальнейшая медикаментозная терапия болезни Вильсона. Показатели однолетней выживаемости после трансплантации составляют около 79-87 %, медиана выживаемости равняется 2,5 годам. Наиболее длительный период выживания составил 20 лет. Выживаемость выше в случаях трансплантации на фоне деком-

пенсированного цирроза (90 %), чем в исходе острой печеночной недостаточности (73 %). В случаях трансплантации печени по поводу фульминантной печеночной недостаточности на фоне болезни Вильсона отмечена более частая встречаемость острой почечной недостаточности, чем у прооперированных больных по поводу фульминантной печеночной недостаточности другой этиологии. Вместе с тем, явления острой почечной недостаточности быстро разрешались.

Пересадка от донора-родственника (где донор – облигатный гетерозигот) также выполнима и дает превосходные результаты, особенно при декомпенсированном циррозе печени.

У больных с выраженной неврологической симптоматикой показания к трансплантации печени менее определены. У ряда пациентов неврологические и психиатрические проявления также нивелируются после оперативного вмешательства, однако данные о неврологической оценке этих больных недоступны. Тем не менее, неврологическая форма болезни не является абсолютным показанием для трансплантации печени, так как процесс может быть стабилизирован на медикаментозной терапии, исходы операции не всегда благоприятны, а пациенты с неврологической или психиатрической формой могут иметь трудности в приверженности к лечению после трансплантации печени.

Трансплантация гепатоцитов. Трансплантация целой печени является по своей сути очень грубой формой генной терапии, направленной на изменение фенотипа пациента. Однако предстоит только уточнить будет ли эффективна трансплантация изолированных гепатоцитов в лечении болезни Вильсона. На примере животных моделей заболевания продемонстрирована возможность интеграции трансплантированных нормальных донорских клеток в синусоиды печени и более эффективной экскреции меди в желчь, сниженной у нативных клеток. К основным проблемам этого вида лечения относятся обеспечение стимулов для вновь интегрированных клеток репопулировать печень (например, частичная гепатэктомия), использование токсического лечения (алкалоиды), подавляющего рост нативных клеток. Кроме того у человека необходимо использовать пожизненную иммуносупрессию для предотвращения отторжения донорских клеток. Другое критическое ограничение – обеспечение устойчивого и надежного источника человеческих гепатоцитов. Текущие исследования фокусируются на потенциале эмбриональных клеток.

Генная терапия. В последние годы обсуждается вопрос о возможности замещения в печени дефектного гена на нормальный при болезни Вильсона. Однако ввиду значительных технических трудностей этот вопрос остается пока предметом дискуссии. К недостаткам метода на сегодняшний день относятся преходящий характер экспрессии трансгена (несколько дней) и низкая частота трансфекции. Вместе с тем, не все гепатоциты нуждаются в метаболической коррекции, и только 30-50 % клеток должны подвергнуться трансфекции геном *ATP7B* для достижения адекватного уровня билиарной экскреции меди. Еще меньший процент гепатоцитов может быть подвергнут трансфекции, если наблюдается высокий уровень экспрессии гена в клетке. Генная терапия болезни Вильсона должна обеспечить коррекцию метаболизма меди в организме и снизить необходимость в пожизненном медикаментозном лечении. В целом основные направления терапии болезни Вильсона представлены в таблице 2.

Таблица 2

Сравнение настоящих и будущих видов лечения

Способ терапии	Специфическое лечение	Комментарии
Медикаментозная терапия	хелатирующие агенты (триентин, D-пеницилламин), соли цинка	▪ требует пожизненного применения
Трансплантация печени	целая печень, живущий донор	▪ нормальный фенотип с соответствующим метаболизмом меди ▪ требует пожизненной иммунодепрессии ▪ потенциальные осложнения, связанные с иммунодепрессией ▪ можно использовать печень от гетерозигот по болезни Вильсона
Клеточная трансплантация	гепатоциты от здорового хозяина	▪ требует пожизненной иммунодепрессии ▪ может потребовать клеток более чем от одного донора ▪ может нуждаться в повторных процедурах, если выживаемость неадекватная или если популяция не увеличивается ▪ необходимость в безопасных технологиях для селективного увеличения популяции донорских клеток
Генная терапия	трансфекция гепатоцитов *ATP7B* геном	▪ трансфекция всех гепатоцитов не обязательна ▪ не разработаны вопросы безопасности интеграции вируса в геном ▪ теоретическая возможность появления антител к вирусу или протеину ▪ необходимость в повторной трансфекции если количество трансфектных клеток не адекватно или если экспрессия носит преходящий характер

Лечение в специальных клинических ситуациях

Бессимптомные пациенты. У бессимптомных или пресимптомных больных, выявленных путем семейного скрининга, лечение хелатирующими препаратами (D-пеницилламин или

триентин) или цинком является эффективным в предотвращении симптомов или прогрессирования заболевания. У пресимптомных детей младше 3 лет более предпочтительно назначение солей цинка.

Пациенты, которым требуется оперативное вмешательство. Если больному, принимающему хелатирующие препараты, предстоит оперативное вмешательство, дозу препарата в предоперационном и послеоперационном периоде необходимо снизить, чтобы не препятствовать заживлению ран. Как правило, доза D-пеницилламина или триентина уменьшается до 250-500 мг/сут, и после заживления послеоперационной раны она быстро увеличивается до поддерживающей. В случаях использования пациентами препаратов цинка терапия в предоперационном и послеоперационном периоде не меняется.

Поддерживающая терапия. После адекватного лечения хелаторами у пациентов, стабильно и положительно ответивших на терапию, можно продолжить использование более низких доз хелатирующих агентов или произвести замену на препараты цинка. У таких больных отсутствуют клинические проявления заболевания, определяются нормальные показатели аминотрансфераз и синтетической функции печени, содержание несвязанной с церулоплазмином меди в пределах нормального диапазона, суточная экскреция меди с мочой на фоне лечения в диапазоне от 200 до 500 мкг/сут (3-8 мкмоль/сут). Преимущества длительного приема цинка заключаются в более селективном удалении меди из организма по сравнению с D-пеницилламином или триентином и более низком количестве побочных эффектов. Убедительных исследований о времени этого перехода с одного препарата на другой у взрослых пациентов не проведено. Независимо от того, насколько хорошим кажется состояние пациента, лечение не должно прекращаться. Прерывание терапии чревато трудноизлечимой декомпенсацией печеночного процесса.

Декомпенсированный цирроз печени. Пациенты с декомпенсированным циррозом печени (гипоальбуминемия, коагулопатия, асцит), но без энцефалопатии должны лечиться хелатором (D-пеницилламин или триентин) в комбинации с цинком. Два вида лекарственных средств должны быть в течение дня разделены во времени на 4 приема с интервалом 5-6 часов между разными препаратами с целью избегания связывания цинка хелатором и снижения эффективности терапии. Цинк в дозе 50 мг (25 мг детям) назначается перорально в первый и третий прием, триентин в дозе 500 мг (10 мг/кг детям) применяется во второй и четвертый прием. Фундаментально это наиболее интенсивный индукционный режим. Некоторые больные могут не ответить на данное лечение, в таком случае показано выполнение срочной трансплантации печени. Пациенты, ответившие на терапию, через 3-6 месяцев могут быть переведены на полную дозу цинка или триентина (D-пеницилламина) в качестве монотерапии. Указанная терапевтическая стратегия до сих пор остается экспериментальной, несмотря на наличие подтверждающих данных.

Острая печеночная недостаточность. При острой печеночной недостаточности вследствие болезни Вильсона для сохранения жизни пациентов показана трансплантации печени. Для определения показаний к оперативному вмешательству используются прогностические шкалы, разработанные как для взрослых, так и для детей с острой печеночной недостаточностью и болезнью Вильсона. Обе системы имеют хорошее предсказательное значение, но, к сожалению, рутинно не применяются.

До выполнения трансплантации печени с целью защиты почек от вызванного медью тубулярного повреждения проводятся плазмаферез, гемофильтрация, обменные трансфузии или гемодиализ. Альбуминовый диализ стабилизирует пациентов с острой печеночной недостаточностью и отсрочивает, но не устраняет необходимость в трансплантации. Эти виды лечения быстро снижают количество циркулирующей в организме меди и уменьшают гемолиз и другие вторичные поражения органов вследствие отложения комплексов меди. Кроме того, у таких больных может быть применено устройство ультрафильтрации рециркуляторной системы молекулярных адсорбентов.

Беременность. Успешное лечение означает, что женщины с болезнью Вильсона могут беременеть. Вероятность появления гомозигот среди детей составляет 0,5 %, в связи с чем оправдано проведение при планируемой беременности анализа гаплотипов у партнера. Метаболизм меди должен быть оптимизирован до беременности. Несмотря на имеющиеся предупреждения относительно тератогенного эффекта D-пеницилламина, риск обострения заболевания на фоне отмены терапии перевешивает их. Известно, что прерывание лечения во время беременности ведет к развитию острой печеночной недостаточности. Наоборот, применение хелаторов (D-пеницилламина и триентина) и солей цинка связано с положительными исходами беременности как для матери, так и для плода. Частота родовых негативных последствий у детей пролеченных пациенток низка. Вместе с тем редкость таких явлений затрудняет их сравнение с общепопуляционными показателями.

У женщин с болезнью Вильсона, леченных D-пеницилламином во время беременности, наблюдалось 122 рождений с 119 нормальными новорожденными. Высокая частота спонтанных абортов отмечена только в индийской популяции больных. Имеется мнение, что терапия триентином или цинком во время беременности также безопасна.

Целесообразность изменения терапии (уменьшения дозы хелатора) больше базируется на предположениях, чем на достоверных дан-

ных. Самый высокий риск тератогенности плода в первом триместре, поэтому рекомендуется снижение дозы D-пеницилламина во время первого триместра с последующим мониторингом на низкой дозе в остальных триместрах. Другие авторы, наоборот, рекомендуют применение хелатора в минимально необходимой дозировке (300-600 мг в день) в последнем триместре с целью избегания недостаточного поступления меди в организм плода или недостаточного заживления раны после кесаревого сечения или эпизиотомии.

Лечение хелаторами меди во время беременности не должно прекращаться. Рекомендуемые дозы D-пеницилламина во время беременности составляют 25-50 % дозы до беременности. Они не представляют риска для плода. Если планируется кесарево сечение, то за 6 недель до него и на весь срок заживления послеоперационной раны доза D-пеницилламина снижается до 250 мг/сут. Необходим частый мониторинг больных во время беременности. В отличие от хелаторов поддерживающая терапия препаратами цинка во время беременности и после родов остается без изменений.

Кормление грудью на фоне терапии хелаторами не рекомендуется, хотя в ряде исследований отмечено отсутствие проблем у детей, имевших грудное вскармливание от матерей, получавших D-пеницилламин. Необходимо помнить, что D-пеницилламин выводится с молоком и может повредить новорожденному. Информация о содержании триентина и цинка в грудном молоке и безопасности их применения у кормящих матерей отсутствует.

Хотя контрацепция является важной проблемой, детальные исследования ее влияния на течение болезни Вильсона проведены не были. Эстрогены могут изменять билиарную экскрецию меди. Так, у здоровых женщин, принимающих контрацептивы, содержание меди в сыворотке крови и ее экскреция с мочой были повышены. Было описано появление депозитов меди в роговице на фоне приема контрацептивов. Многие внутриматочные спирали содержат медь. Поэтому только спермициды, барьерные контрацептивы и препараты прогестерона могут безопасно применяться при болезни Вильсона.

Мониторинг терапии

Целью мониторинга терапии является подтверждение клинического и биохимического улучшения, комплайна терапии и своевременного обнаружения побочных эффектов. Частота наблюдений может варьировать, но должна составлять, по меньшей мере, два раза в год. Более частый мониторинг требуется во время начальной фазы лечения, у пациентов с ухудшением симптомов болезни, при появлении побочных эффектов и у не-комплаентных пациентов. Физикальное обследование должно включать поиск симптомов патологии печени, неврологическое обследование, тщательный осмотр кожи (в случаях применения D-пеницилламина). Необходим тщательный опрос для выявления психиатрических симптомов, особенно депрессии.

Лабораторный мониторинг включает показатели билирубина и печеночных ферментов, тесты синтетической функции печени, маркеры метаболизма меди (церулоплазмин, сывороточная медь, несвязанная с церулоплазмином медь, суточная экскреция меди с мочой). Пациенты, принимающие D-пеницилламин или триентин, должны иметь экскрецию меди в пределах 200-500 мкг/сут (3-8 мкмоль/сут). В случаях использования препаратов цинка экскреция меди с мочой не превышает 75 мкг/сут (1,2 мкмоль/сут).

У всех пациентов, получающих хелаторы (триентин или D-пеницилламин) необходим мониторинг лекарственной токсичности, особенно угнетение костномозгового кроветворения и протеинурия. Общий анализ крови (количество форменных элементов), биохимический профиль и общий анализ мочи (величина протеинурии) должны выполняться первый месяц еженедельно, затем один раз в две недели второй и третий месяцы, затем ежемесячно третий и четвертый месяцы, после чего – каждые 4-6 месяцев.

Назначение цинка не требует контроля общих анализов крови или мочи. Основные его побочные эффекты в виде чувства жжения в эпигастрии, тошноты встречаются у 10 % пациентов преимущественно при первом утреннем приеме препарата. Для нивелирования нежелательных явлений первая доза может быть принята после завтрака или цинк назначается с небольшим количеством белка.

Прогноз

Прогноз при болезни Вильсона в отсутствие лечения неблагоприятный. Большинство пациентов умирает от печеночных причин, и лишь небольшая часть летальных исходов связана с осложнениями прогрессирующей неврологической симптоматики. С открытием хелатирующей терапии и трансплантации печени выживаемость возросла, хотя она не оценивалась проспективно. В целом, прогноз зависит от тяжести печеночной или неврологической патологии и приверженности к терапии. У большинства больных с отсутствием или компенсированным циррозом функция печени нормализуется через 1-2 года лечения и остается стабильной без прогрессирования печеночного процесса в случаях приверженности к терапии. Пациенты с неврологической формой заболевания имеют лучший прогноз по сравнению с печеночной формой, однако неврологические симптомы частично подвергаются регрессу на фоне лечения и могут ухудшаться в начале терапии. Лекарственная терапия редко является эффективной при фульминантной печеночной недостаточности вследствие того, что требуется время на удаление из организма токсичной меди.

Прогностический индекс при острой печеночной недостаточности на фоне болезни Вильсона (Nazer prognostic index) вычисляется как сумма баллов по трем биохимическим показателям (билирубин, АсАТ, протромбиновое время) (табл. 3). Пациенты с количеством баллов ≤6 должны получать медикаментозную терапию. При наличии ≥10 баллов немедленно решается вопрос о трансплантации печени. Если прогностический индекс составляет 7-9 баллов, больной рассматривается как кандидат на трансплантацию печени или проводится медикаментозная терапия комбинацией триентина и цинка под тщательным контролем функции печени.

Таблица 3

Прогностический индекс Nazer при болезни Вильсона (при острой печеночной недостаточности)

Показатель	Норма	Баллы				
		0	1	2	3	4
Общий билирубин [1], мг/дл	0,2-1,2	<5,8	5,8-8,8	8,8-11,7	11,7-17,5	>17,5
АсАТ, МЕ/л	10-35	<100	100-150	151-200	201-300	>300
Пролонгирование протромбинового времени, сек	-	<4	4-8	9-12	13-20	>30

[1] – если имеется гемолиз, содержание билирубина в крови не используется как показатель функции печени до нивелирования гемолиза.

Согласно модифицированной A. Dhawan и соавт. шкалы, включающей пять показателей (билирубин, АсАТ, международное нормализованное отношение, лейкоциты, альбумин), наличие 11 баллов у пациента с болезнью Вильсона ассоциировано с высоким риском смерти без проведения трансплантации печени (табл. 4).

Таблица 4

Прогностический индекс Nazer при болезни Вильсона в модификации A. Dhawan и соавт.

Показатель	Баллы			
	1	2	3	4
Общий билирубин, мг/дл	100-150	151-200	201-300	>300
АсАТ, МЕ/л	100-150	151-300	301-400	>400
Международное нормализованное отношение	1,3-1,6	1,7-1,9	2,0-2,4	>2,4
Лейкоциты, 10^9/л	6,8-8,3	8,4-10,3	10,4-15,3	>15,3
Альбумин, г/л	34-44	25-33	21-24	<21

У пациентов, подвергшихся ортотопической трансплантации печени, выживаемость несколько снижается на ранних этапах после оперативного вмешательства, но затем становится нормальной (для популяции трансплантированных).

ЛИТЕРАТУРА

1. Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания / Ю. Р. Шифф, М. Ф. Соррел, У. С. Мэддрей; пер. с англ. Под ред. Н. А. Мухина, Д. Т. Абдурахманова, Э. З. Бурневича, Т. Н. Лопаткиной, Е. Л. Танащук. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 480 с. – (Серия «Болезни печени по Шиффу»).
2. Ala, A. Wilson's disease / A. Ala, A. P. Walker, K. Ashkan, J. S. Dooley, M. L. Schilsky // Lancet. – 2007. – Vol. 369. – P. 397-408.
3. Arnon, R. Liver transplantation for children with Wilson disease: comparison of outcomes between children and adults / R. Arnon, R. Annunziato, M. Schilsky, T. Miloh [et al.] // Clin. Transplant. – 2011. – Vol. 25. – P. E52-E60.
4. Brewer, G. J. Neurologically presenting Wilson's Disease / G. J. Brewer // CNS Drugs. – 2005. – Vol. 19. – P. 185-192.
5. EASL Clinical practice guidelines: Wilson's disease // J. Hepatol. – 2012. – Vol. 56. – P. 671-685.
6. Ferenci, P. Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson disease / P. Ferenci, P. Steindl-Munda, W. Vogel, W. Jessner [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 3. – P. 811-818.
7. Gitlin, J. D. Wilson disease / J. D. Gitlin // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 125. – P. 1868-1877.
8. Hepatology 2013 – a clinical textbook. Fourth Edition / S. Mauss, T. Berg, J. Rockstroh, C. Sarrazin, H. Wedemeyer (Editors). – Germany: «Flying Publisher», 2013. – 574 p.
9. Langner, C. Wilson disease / C. Langner, H. Denk // Virchows. Arch. – 2004. – Vol. 445. – P. 111-118.
10. Linn, F. H. Long-term exclusive zinc monotherapy in symptomatic Wilson disease: experience in 17 patients / F. H. Linn, R. H. Houwen, J. van Hattum, S. van der Kleij, K. J. van Erpecum // Hepatology. – 2009. – Vol. 50. – P. 1442-1452.
11. Lorincz, M. T. Neurologic Wilson's disease / M. T. Lorincz // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2010. – P. 173-187.
12. Lorincz, M. T. Geriatric chorea / M. T. Lorincz // Clin. Geriatr. Med. – 2006. – Vol. 22. – P. 879-897.
13. Medici, V. Diagnosis and management of Wilson's disease: results of a single center experience / V. Medici, C. P. Trevisan, R. D'Inca, M. Barollo, L. Zancan [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 40. – P. 936-941.
14. Medici, V. Liver transplantation for Wilson's disease: The burden of neurological and psychiatric disorders / V. Medici, V. G. Mirante, L. R. Fassati, M. Pompili, D. Forti [et al.] // Liver. Transpl. – 2005. – Vol. 11. – P. 1056-1063.
15. Merle, U. Clinical Presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson disease – a co-

hort study / U. Merle, M. Schaefer, P. Ferenci, W. Stremmel // Gut. – 2007. – Vol. 56. – P. 115-120.
16. Nagasaka, H. Relationship between oxidative stress and antioxidant systems in the liver of patients with Wilson disease: hepatic manifestation in Wilson disease as a consequence of augmented oxidative stress / H. Nagasaka, I. Inoue, A. Inui, H. Komatsu, T. Sogo [et al.] // Pediatr. Res. – 2006. – Vol. 60. – P. 472-477.
17. Nicastro, E. Re-evaluation of the diagnostic criteria for Wilson disease in children with mild liver disease / E. Nicastro, G. Ranucci, P. Vajro, A. Vegnente, R. Iorio // Hepatology. – 2010. – Vol. 52. – P. 1948-1956.
18. Petrasek, J. Revised King's College score for liver transplantation in adult patients with Wilson's disease / J. Petrasek, M. Jirsa, J. Sperl, L. Kozak, P. Taimr [et al.] // Liver. Transpl. – 2007. – Vol. 13. – P. 55-61.
19. Roberts, E. A. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update / E. A. Roberts, M. L. Schilsky // Hepatology. – 2008. – Vol. 47, № 6. – P. 2089-2111.
20. Schilsky, M. L. Wilson disease: current status and the future / M. L. Schilsky // Biochimie. – 2009. – Vol. 91. – P. 1278-1281.
21. Soltanzadeh, A. Wilson's disease: a great masquerader / A. Soltanzadeh, P. Soltanzadeh, S. Nafissi, A. Ghorbani [et al.] // Eur. Neurol. – 2007. – Vol. 57. – P. 80-85.
22. Svetel, M. Neuropsychiatric aspects of treated Wilson's disease / M. Svetel, A. Potrebic, T. Pekmezovic, A. Tomic [et al.] // Parkinsonism. Relat. Disord. – 2009. – Vol. 15. – P. 772-775.
23. Taly, A. B. Wilson disease: description of 282 patients evaluated over 3 decades / A. B. Taly, S. Meenakshi-Sundaram, S. Sinha, H. S. Swamy, G. R. Arunodaya // Medicine (Baltimore). – 2007. – Vol. 86. – P. 112-121.
24. Walshe, J. M. History of Wilson's disease: 1912 to 2000 / J. M. Walshe // Mov. Disord. – 2006. – Vol. 21. – P. 142-147.
25. Weiss, K. H. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease / K. H. Weiss, D. Gotthardt, D. Klemm, U. Merle, D. Ferenci-Foerster [et al.] // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 140. – P. 1189-1198.
26. Zhang, Y. Wilson's disease in Asia / Y. Zhang, Z.-Y. Wu. – Neurology. Asia. – 2011. – Vol. 16, № 2. – P. 103-109.

БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА. ЧАСТЬ III: ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ, ЛЕЧЕНИЕ В СПЕЦИАЛЬНЫХ СИТУАЦИЯХ, МОНИТОРИНГ ТЕРАПИИ И ПРОГНОЗ

П. В. КОРОЙ
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

В лекции представлены современные аспекты терапии болезни Вильсона, в том числе в определенных популяциях больных, а также уточнены предикторы течения заболевания.

Ключевые слова: болезнь Вильсона, лечение, мониторинг терапии, прогноз

WILSON'S DISEASE. PART III: GENERAL PRINCIPLES OF THERAPY, TREATMENT IN SPECIAL SITUATIONS, MONITORING OF THERAPY AND PROGNOSIS

P. V. KOROY
Stavropol State Medical University, Stavropol

The lecture presents modern aspects of treatment of Wilson's disease, including in certain patient populations, as well as refined predictors of the disease.

Key words: Wilson's disease, treatment, monitoring of the therapy, prognosis

УДК 616.211-002-056.3

ЛЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕВОМ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОМ КАБИНЕТЕ

И. В. Вергелес

ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь

Аллергологический кабинет в Ставропольском крае существует с 1968 года. Обслуживает взрослое население края, около 2 млн 790 тыс. человек. Кабинет расположен на базе краевой консультативно-диагностической поликлиники ГБУЗ СККБ. За 2013 год с аллергическим ринитом обратилось 1223 человек, диагноз впервые выявлен у 829 человек (в 2012 году с аналогичным диагнозом обратилось 913 человек, аллергический ринит был впервые диагностирован у 623 человек).

Аллергический ринит – аллергическое вос-

Вергелес Ирина Викторовна, врач аллерголог-иммунолог консультативно-диагностической поликлиники ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница»;
тел.: 89197411251; e-mail: vergeles_irina@mail.ru

паление слизистой оболочки носа, обусловленное контактом с аллергеном и характеризуется чиханием, ринореей, заложенностью носа и зудом в носу. При первом контакте с аллергеном происходит выработка аллергенспецифических IgE, которые связываются с рецепторами тучных клеток, в большом количестве имеющихся в подслизистом слое и слизистых оболочках воздухоносных путей. При повторных контактах с аллергеном происходит дегрануляция клеток-мишеней и выброс большого количества медиаторов аллергического воспаления: гистамина, лейкотриенов, цитокинов, фактора активации тромбоцитов и др. Основные эффекты медиаторов воспаления при аллергическом рините: ринорея (гистамин, лейкотриены), чихание (гистамин, лейкотриены, триптаза), зуд в носу (гистамин, триптаза, простагландины D2), заложенность носа (лейкотриены, простагландины D2,кинины, гистамин, фактор активации тромбоцитов, интерлейкины 4 и 5) [1].

Аллергический ринит классифицируют по продолжительности симптомов (интермиттирующий, персистирующий), по степени тяжести (легкая, средне-тяжелая и тяжелая) и по форме (круглогодичный и сезонный (поллиноз)). Круглогодичный ринит определяется при сенсибилизации к бытовым, эпидермальным, плесневым и профессиональным аллергенам [3]. Сезонный ринит выявляется при сенсибилизации к пыльцевым аллергенам и спорам грибков. Для Ставропольского края как южного региона России, большое значение имеет сезонный аллергический ринит или поллиноз («сенная лихорадка»). Заболевание проявляется симптомами аллергического ринита (95-98 %), аллергического конъюнктивита (91-95 %), пыльцевой бронхиальной астмой (30-40 %). Острый аллергический ринит может сопровождаться синуситом, евстахиитом, фарингитом, ларингитом [6]. У 17-20 % пациентов возможна «пыльцевая интоксикация» в виде повышения температуры тела до субфебрильных цифр, слабости, потливости, снижения работоспособности, нарушения сна. Встречаются также кожные проявления поллиноза: крапивница, ангиоотеки, проявления контактного дерматита.

Выделяют три основные волны поллиноза в Ставропольском крае – весенняя, вызванная пыльцой деревьев (березы, орешника, ольхи, дуба и т.д.), весенне-летняя, обусловленная цветением злаковых трав (ежа сборная, тимофеевка, овсяница луговая, мятлик, райграс, лисохвост, костер), культурных злаков (пшеница, рожь, кукуруза, овес, ячмень) и летне-осенняя волна, связанная с сорными травами (амброзия, полынь, лебеда, конопля, подсолнечник). К растениям с наиболее высокой аллергической активностью относятся различные виды амброзии (полыннолистная, трехраздельная, многолетняя голометельчатая). Наибольшая концентрация пыльцевых зерен наблюдается в утренние часы. Мониторинг пыльцевых зерен ведется с помощью аэрометрического пылеуловителя – ловушки, расположенной на крыше центра. Мониторинг пыльцы и спор грибков помогает изучать и оценивать концентрацию пыльцевых зерен, прогнозировать тяжесть обострений поллиноза. В августе-сентябре фиксируется 230-630 пыльцевых зерен на 1 м^3.

Для диагностики аллергического ринита в краевом кабинете используют все возможные на сегодняшний день методы: сбор аллергологического анамнеза, анализ клинических проявлений, выполнение специфических исследований (кожные пробы и провокационные тесты). Кожные пробы выявляют наличие IgE-опосредованной сенсибилизации и выполняются стандартными растворами аллергенов. Меньшее диагностическое значение имеют лабораторные методы определения аллергенспецифических IgE (радиоаллергосорбентный, иммуноферментный и т.п.). Также изучаются клинический анализ крови, мазки отделяемого назального секрета на присутствие эозинофилов, по показаниям выполняются рентгенография придаточных пазух носа и спирография. Имеются врачебные кабинеты, где ведется амбулаторный прием пациентов, и процедурный аллергологический кабинет, где выполняются кожные тесты, провокационные (назальные и конъюнктивальные), аппликационные тесты и инъекции лечебных аллергенов для аллергенспецифической иммунотерапии.

Выделяют 4 стратегии терапии аллергического ринита [4]:

– профилактика контакта с аллергеном,
– медикаментозная терапия,
– иммунотерапия,
– образование пациентов.

Врачи аллергологи-иммунологи применяют различные методы аллергенспецифической иммунотерапии. Суть метода состоит в постепенном введении в организм пациента возрастающих доз аллергена, ответственного за возникновение симптомов. Это единственная терапия, воздействующая на причину заболевания. Аллергенспецифическая иммунотерапия влияет на иммунологическую фазу болезни и приводит к переключению иммунного ответа с Th 2 типа на Th 1 тип и установлению Т-клеточной толерантности. Она также тормозит раннюю и позднюю фазу IgE-опосредованного ответа, угнетает клеточный механизм аллергического воспаления и неспецифическую тканевую гиперреактивность [2]. Лечебный эффект сохраняется длительное время после завершения курсов лечения (несколько лет). Аллергенспецифическая иммунотерапия способна остановить прогрессирование заболевания, что диктует необходимость как можно более раннего начала ее проведения [9].

Для аллергенспецифической иммунотерапии отбирают аллергены, провоцирующие сим-

птомы заболевания для конкретного пациента, в случаях, когда их элиминация (удаление) невозможна. Врачи устанавливают клинически значимый аллерген, отбирая его из числа многих, к которым выявлена сенсибилизация у данного больного. В кабинете используются только стандартизированные водно-солевые экстракты и модифицированные формы лечебных аллергенов, разрешенные в России. К ним относятся лечебные формы аллергенов отечественного производства «НПО Микроген» в виде водно-солевых экстрактов пыльцы деревьев, злаковых трав, сорных трав, домашней пыли, бытовых клещей рода Dermatophagoides, аллергоиды из пыльцы злаковых трав и сорных трав [2].

В последние годы стали доступны препараты аллергенов для проведения сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии. Используют зарегистрированные в России аллергены с 50 % содержанием глицерина (компания Sevapfarma, Чехия); Сталораль капли из пыльцы березы и клещей, домашней пыли (Stallergenes, Франция); Оралейр таблетки для подъязычного применения из пыльцы трав (Stallergenes, Франция); Лайсаллергоиды в таблетках из злаковых трав и клещей, домашней пыли (Lofarma, Италия) [7]. Выбор пациентов для проведения сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии производится по определенным критериям: дисциплинированные и самостоятельно выполняющие предписания врача пациенты; пациенты с непереносимостью подкожной аллергенспецифической иммунотерапии; дети из-за страха уколов; не имеющие возможность посещать врача для инъекций [7, 8]. Лечение этой группы пациентов имеет определенные материальные затраты.

Аллергенспецифическая иммунотерапия проводится по индивидуальным схемам – предсезонным и круглогодовым [2]. В кабинете ежегодно находится на лечении 117-130 человек. Проанализированы результаты лечения за последние два года. Проводилось анкетирование пациентов по опроснику с симптомами ринита, оценка производилась по балльной системе в начале курса, в сезон обострения и по окончании сезона пыления. У всех больных исследовали клинический анализ крови, определяли количество эозинофилов в назальном секрете и показатели общего IgE. Пациенты получали медикаментозную симптоматическую терапию (по показаниям антигистаминные препараты 2-го поколения, топические интраназальные стероиды) [5]. За два года наблюдения достоверно снизился объем потребляемой медикаментозной терапии на 44 %, выявлено укорочение периода клинических проявлений на 18 %, симптомов аллергического риноконъюнктивита на 31 %. По данным лабораторных исследований снизилось количество эозинофилов в назальном секрете на 51 %, содержание общего IgE в крови уменьшилось на 35 %. Отличные и хорошие результаты достигнуты у 92 % пациентов, удовлетворительные результаты – у 5 %, прекратили лечение в связи с переездом три человека. Пациенты продолжают получать аллергенспецифическую иммунотерапию и в настоящее время. Во время лечения отмечались местные реакции (гиперемия и отек в месте инъекций у 28 % пациентов), общих реакций зафиксировано не было.

Полученные результаты говорят об эффективности и хорошей переносимости этого метода лечения. Аллергенспецифическая иммунотерапия способна остановить прогрессирование заболевания, например переход аллергического ринита в бронхиальную астму и в более тяжелые формы заболевания. Профилактический эффект сохраняется в течение многих лет при проведении 3-5 курсов лечения.

Литература

1. Аллергология и иммунология. Национальное руководство / Под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. – М., 2012.
2. Клиническая аллергология и иммунология. Руководство для практикующих врачей / Под ред. Л. А. Горячкиной, К. П. Кашкина. – М., 2009.
3. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. – М., 2014.
4. Аллергический ринит и его влияние на астму. ARIA 2008 г. // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 3-4.
5. Ненашева, Н. М. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания: в фокусе аллергический ринит / Н. М. Ненашева // Лечебное дело. – 2014. – № 7. – С. 2-7.
6. Тарасова, Г. Д. Ринит аллергический – ответ специфический / Г. Д. Тарасова // Лечащий врач. – 2007. – № 4. – С. 10-15.
7. Горячкина, Л. А. Локальная аллергенспецифическая иммунотерапия. Учебное пособие / Л. А., Горячкина Н. М. Ненашева, О. С. Дробик, Е. Р. Бжедугова. – М., 2008.
8. Курбачева, О. М. Сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия – метод системного лечения атопических заболеваний. ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России» / О. М. Курбачева. – М., 2007.
9. Курбачева, О. М. Аллерген-специфическая иммунотерапия / О. М. Курбачева // Российский аллергологический журнал. – 2004. – № 2. – С. 32-54.

ЛЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕВОМ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОМ КАБИНЕТЕ

И. В. ВЕРГЕЛЕС
Ставропольская краевая клиническая больница, Ставрополь

В статье приведены современные сведения о аллергическом рините, методах его терапии, результатах лечения заболевания в краевом аллергологическом кабинете.

Ключевые слова: аллерген, аллергический ринит, аллергенспецифическая иммунотерапия

TREATMENT OF ALLERGIC RHINITIS IN STAVROPOL REGION ALLERGIC OFFICE

I. V. VERGELES
Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol

The article presents current information about allergic rhinitis, its methods of treatment, and results of treatment of the disease in the regional Allergic office.

Key words: allergen, allergic rhinitis, allergen-specific immunotherapy

НОВОСТИ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА ПРИ СТАВРОПОЛЬСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ

ШАХНАЗАРЯН Н. Г.

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ У БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ БИЛИОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия выполнена и защищена в ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор А. Н. Айдемиров.

Дата защиты: 27.01.2015 на заседании диссертационного совета Д 208.098.01.

Цель исследования – улучшение результатов лечения больных с механической желтухой различного генеза на основе применения нового эффективного способа детоксикации и приспособления для возврата желчи в пищеварительный тракт.

При выполнении диссертационного исследования решены следующие проблемы в лечении больных с механической желтухой:

– дана клиническая оценка эффективности современной лечебной тактики при механической желтухе различного генеза,

– разработан и применен способ определения оптимального суточного объема инфузионной терапии с учетом уровня билирубинемии у больных с механической желтухой,

– у больных с механической желтухой выполнена установка чрескожной эндоскопической гастростомы для возврата желчи в пищеварительный тракт,

– разработано и применено в клинических условиях приспособление для возврата желчи в пищеварительный тракт у больных с механической желтухой,

– дана клиническая оценка перспективности предложенных способов оптимизации лечения больных с механической желтухой.

Внедрение результатов проведенных исследований в практику повышает эффективность лечения больных с механической желтухой, сокращает сроки предоперационной подготовки пациентов, за счет чего увеличивается количество радикально оперированных больных с заболеваниями органов билиопанкреатодуоденальной зоны.

ШУЛЬГА И. М.

УРОВЕНЬ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ ТРОФОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

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: доктор медицинских наук, профессор С. М. Безроднова.

Дата защиты: 27.01.2015 на заседании диссертационного совета Д 208.098.01.

Цель исследования – оценка возможности определения количества свободных аминокислот у детей и подростков для коррекции трофологических нарушений различного генеза.

Недостаточность питания I степени выявлена у 84,3 % детей и подростков, имеющих трофологические нарушения. Среди детей и подростков, больных туберкулёзом, у 80,6 % определены достаточное состояние питания и избыточная масса тела, у 19,4 %– дефицит массы. В анамнезе большинства обследованных детей и подростков выявлены факторы риска нарушения внутриутробного развития: экстрагенитальная патология матери – в 38,7 % случаев и угроза прерывания беременности – в 38,7 %. Симптомы витаминной недостаточности встречались у 30 % детей и подростков с недостаточностью питания и больных туберкулёзом. Изучен аминокислотный спектр сыворотки крови у детей и подростков Ставропольского края. Установлено увеличение суммарного содержания свободных аминокислот в 1,3 раза у всех детей и подростков с недостаточностью питания, что отражает нарастание метаболической активности при недостаточности питания. У всех детей и подростков Ставропольского края, больных туберкулёзом, независимо от их состояния питания, по сравнению со здоровыми, выявлено снижение среднего уровня всех изучаемых свободных аминокислот сыворотки крови в 2 раза. В сыворотке крови у этих детей, подростков выявлено снижение среднего уровня всех изучаемых незаменимых и заменимых аминокислот. Установлено одинаковое по содержанию распределение аминокислот в сыворотке крови у детей, подростков 13-17 лет. У всех обследованных детей и подростков отмечалось повышение уровней глютаминовой кислоты, лизина, лейцина и снижение уровня метионина. Выявлены положительные корреляции между свободными аминокислотами сыворотки крови, подтверждающие общую направленность и специфичность обменных процессов у детей и подростков 13-17 лет. С последовательным использованием факторного анализа, логистического регрессионного анализа, дискриминантного анализа из всех изучаемых клинических и лабораторных показателей выделены показатели содержания свободных аминокислот в сыворотке крови и индекс Кетле как наиболее информативные для групп детей и подростков с недостаточностью питания и больных туберкулёзом.

Полученные результаты изучения клинико-анамнестических аспектов у детей и подростков с недостаточностью питания позволят использовать в качестве диагностики: индекс Кетле, показатель, объективно отражающий взаимодействие массы и роста, трофологический статус. Выявленные изменения снижения уровня свободных аминокислот в сыворотке крови у больных туберкулёзом свидетельствуют о серьёзных нарушениях обменных процессов при хронической патологии. Независимо от изменений трофологического статуса у детей и подростков выявленное значительное снижение уровня свободных аминокислот в сыворотке крови при хронической тяжелой инфекционной патологии – туберкулёзе в первую очередь определяет необходимость нутритивной поддержки при патологических состояниях. Для диагностики и в последующем коррекции обменных процессов целесообразно определение всех незаменимых свободных аминокислот в сыворотке крови, особенно лизина, метионина, входящих в триаду аминокислот (лизин, метионин, триптофан), особо учитываемых при определении общей полноценности питания. Определена возможность использования показателей аминокислотного спектра в качестве объективных критериев при туберкулезе и недостаточности питания у детей и подростков. Исследование аминоацидограммы способствует более точному определению активации анаболической фазы обмена веществ и нормализации обменных процессов.

МАЛЮГИН В. С.

ЛЕЧЕНИЕ ЭКСТРАСФИНКТЕРНЫХ СВИЩЕЙ ПРЯМОЙ КИШКИ

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия выполнена и защищена в ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Дата защиты: 24.02.2015 на заседании диссертационного совета Д 208.098.01.

Цель исследования – улучшение результатов лечения больных с экстрасфинктерными свищами прямой кишки путем внедрения нового метода операции с использованием препарата тахокомб.

Разработан и внедрен новый метод оперативного лечения экстрасфинктерных свищей прямой кишки, основанный на иссечении свища и ликвидации внутреннего отверстия с использованием свойств препарата «тахокомб». Усовершенствован способ хирур-

гического лечения сложных свищей прямой кишки с диаметром внутреннего отверстия более 0,5 см, а также доказана зависимость частоты неудовлетворительных результатов хирургического лечения экстрасфинктерных свищей прямой кишки от варианта выбранного метода операции. Доказано снижение качества жизни пациентов, оперированных традиционными методами хирургического лечения, несмотря на удовлетворительные и хорошие отдаленные результаты. Изложены положения доказывающие преимущества методов пластического закрытия внутреннего отверстия перед другими, более травматичными методиками и раскрыто влияние способа оперативного вмешательства на ближайшие и отдаленные результаты лечения пациентов с экстрасфинктерными свищами прямой кишки. Проведена модернизация существовавших представлений о выборе метода операции у больных экстрасфинктерными свищами прямой кишки, что в перспективе позволит улучшить результаты лечения и качество жизни этих пациентов.

Новый метод операции эффективен для хирургического лечения экстрасфинктерных свищей прямой кишки I-IV степеней сложности. Его использование в сравнении с традиционно применяемыми методиками позволяет снизить количество рецидивов заболевания до 2,8 %, а также добиться отсутствия случаев недостаточности анального сфинктера. Новый хирургический метод лечения больных экстрасфинктерными свищами прямой кишки позволяет повысить качество оказываемой медицинской помощи этим больным, экономически более выгоден, сокращает сроки пребывания больных в стационаре, позволяет добиться хороших результатов лечения и, следовательно, может быть рекомендован колопроктологам для практического применения.

МОЙСЕВ П. Н.

КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКЗОГЕННОГО МОНООКСИДА АЗОТА В САНАЦИИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия выполнена и защищена в ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор И. В. Суздальцев.

Дата защиты: 24.02.2015 на заседании диссертационного совета Д 208.098.01.

Цель исследования: клинико-экспериментальным путем обосновать эффективность применения экзогенного монооксида азота в санации желчного пузыря при чрескожной чреспеченочной холецистостомии под ультразвуковым наведением в хирургии острого холецистита у геронтологических больных.

При реализации диссертационного исследования решены следующие аспекты лечения острого холецистита у больных пожилого и старческого возраста. В проведенной работе на экспериментальном материале представлена сравнительная морфологическая характеристика изменений в стенке желчного пузыря и печени в зависимости от формы острого холецистита, длительности и вида санации желчного пузыря. В эксперименте прослежена динамика результатов бактериологического исследования содержимого желчного пузыря в зависимости от вида и продолжительности санации, что является важным для клинической апробации предложенного метода лечения острого холецистита. Получены объективные показатели биохимических параметров сыворотки крови у геронтологических больных острым холециститом до и после выполнения чрескожной чреспеченочной холецистостомии с последующей санацией желчного пузыря NO-содержащими газовыми потоками, позволяющие использовать полученные результаты для своевременной патогенетической коррекции морфо-функциональных нарушений печени. Изучена динамика бактериологической обсемененности содержимого желчного пузыря у геронтологических больных острым холециститом после наложения чрескожной чреспеченочной холецистостомии с последующей санацией NO-содержащими газовыми потоками.

Полученные результаты исследования позволяют применить обнаруженные закономерности в нарушении морфологического строения и функции печени, желчного пузыря при

остром холецистите для определения тактики лечения и разработки патогенетической коррекции печеночной недостаточности экзогенным монооксидом азота у геронтологических больных. На основании экспериментальных и клинических исследований разработана и внедрена минимально инвазивная методика лечения острого холецистита у геронтологических больных с применением чрескожной чреспеченочной холецистостомии под ультразвуковым наведением с последующей санацией желчного пузыря NO-содержащими газовыми потоками. Сравнительная оценка экспериментальных и клинических результатов исследования показала эффективность предложенной методики санации желчного пузыря экзогенным монооксидом азота, о чем свидетельствует купирование воспаления в желчном пузыре и улучшение функционального состояния печени. Клиническая эффективность и безопасность метода санации желчного пузыря NO-содержащими газовыми потоками при 2-х этапном лечении острого холецистита у геронтологических больных позволяет рекомендовать его в клиническую практику для улучшения ближайших результатов. Рекомендуемый метод санации желчного пузыря при 2-х этапном хирургическом лечении больных с острым холециститом пожилого и старческого возраста не сложен в применении, дает хорошие ближайшие результаты, имеет существенное значение для практической хирургии и здравоохранения в целом, и может быть использован хирургами общего профиля.

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: paule75@yandex.ru.

Подписано в печать 27.05.2015. Формат 60x84 1/8. Бумага мелованная. Гарнитура «Pragmatica».
Печать офсетная. Усл. печ. л. 6,05. Тираж 650 экз. Заказ № 272.

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