

КУРСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК «ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ»

Ежеквартальный рецензируемый журнал

Основан в 1998 году

№ 1

2007

РЕДАКЦИЯ:

Главный редактор – А.И. Лазарев, профессор
Зам. главного редактора – В.А. Лазаренко, профессор
Ответственный секретарь – И.И. Бобынцев, профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

А.А. Должиков, профессор
С.В. Иванов, профессор
П.В. Калущий, профессор
В.П. Михин, профессор
Е.Н. Пашин, доцент
В.В. Плотников, профессор
М.В. Покровский, профессор
Н.Г. Филиппенко, профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Ю.Б. Белоусов, член-корр. РАМН (Москва)
И.В. Гайворонский, профессор (Санкт-Петербург)
В.С. Гасилин, академик РАМН (Москва)
В.К. Гостищев, академик РАМН (Москва)
И.И. Долгушин, член-корр. РАМН (Челябинск)
А.М. Земсков, профессор (Воронеж)
В.Г. Кукес, академик РАМН (Москва)
А.Ю. Миронов, профессор (Москва)
Г.З. Пискунов, член-корр. РАМН (Москва)
Г.В. Порядин, член-корр. РАМН (Москва)
Ю.К. Скрипкин, академик РАМН (Москва)
К.В. Судаков, академик РАМН (Москва)

Журнал зарегистрирован Министерством РФ
по делам печати, телерадиовещания и
средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации:
ПИ № 77-3066 от 10.04.2000 г.

Подписной индекс 60013 в каталоге
"Почта России"

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы
данных ВИНТИ. Сведения о журнале ежегодно
публикуются в международной справочной
системе по периодическим и продолжающимся
изданиям "Ulrich's Periodical Directory".

Адрес редакции:

305041, Курск, ул. К. Маркса, 3, редакция журнала
"Курский научно-практический вестник "Человек и
его здоровье"
Тел. (4712)58-81-29
Факс (4712)56-73-99
e-mail: bobig@mail.ru
www.kurskvestn.narod.ru

© Редколлегия Курского научно-практического
вестника "Человек и его здоровье"
(составитель), 2007 г.

СОДЕРЖАНИЕ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНА

- Лосенок С.А., Бровкина И.Л.**
Изменение иммунометаболических параметров при алкогольной интоксикации.....5
- Лосенок С.А., Бровкина И.Л.**
О взаимосвязи иммуномодулирующих и актопротекторных эффектов, вызываемых этанолом.....11

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Лазаренко В.А., Мишустин В.Н., Мишустина Н.Н., Федосов С.А.**
Анализ факторов риска венозных тромбоэмболических осложнений у больных с травмой.....19
- Локтионова С.И., Филиппенко Н.Г.**
Рецидивы инфекций мочевыводящих путей у беременных как следствие нерациональной антибиотикотерапии острого гестационного пиелонефрита.....28
- Поляков В.В., Филиппенко Н.Г.**
Клиническая эффективность комбинированной медикаментозной терапии доброкачественной гиперплазии простаты при последовательном применении различных α_1 -адреноблокаторов.....31
- Снегирева Л.В., Иванов В.П.**
Реологические свойства эритроцитов в их онтогенезе.....35
- Суковатых Б.С., Князев В.В., Магомедалиева К.С.**
Динамика показателей качества жизни больных с критической ишемией нижних конечностей после применения различных способов непрямого реваскуляризации.....45
- Суковатых Б.С., Итинсон А.И., Князев В.В., Магомедалиева К.С.**
Малотравматичный способ лечения больных с критической ишемией нижних конечностей.....52
- Шишкина Т.А., Куприна Н.П., Миронов А.Ю., Киямов А.Р., Шишкина Ю.Ю.**
Коррекция дисбиоза кишечника у детей дошкольного возраста.....57

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

- Заброда Н.Н., Артеменко М.В.**
Математические методы анализа заболеваемости населения региона Курской магнитной аномалии.....65

CONTENTS

EXPERIMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE

- Losenok S.A., Brovkina I.L.**
Measuring immunometabolic parameters in alcohol intoxication.....5
- Losenok S.A., Brovkina I.L.**
Interrelation of immunomodulating and angioprotective effects of Ethanol.....11

CLINICAL MEDICINE

- Lazarenko V.A., Mishustin V.N., Mishustina N.N., Fedosov S.A.**
Analysis of risk factors of venous thromboembolic complications at patients with trauma.....19
- Loktionova S.I., Filippenko N.G.**
Returns of infections of urinary system, as consequence of irrational antibacterial chemotherapy of pyelonephritis in pregnancy.....28
- Polyakov V.V., Filippenko N.G.**
Clinical efficiency of the combined medicamentous therapy of benign prostate hyperplasia at consecutive application of various α_1 -adrenoblockers.....31
- Snegireva L.V., Ivanov V.P.**
Rheologic properties of erythrocytes in their ontogenesis.....35
- Sukovatykh B.S., Knyazev V.V., Magomedaliev K.S.**
Dynamics quality of life indices in critical lower limb ischemia patients after indirect revascularisation.....45
- Sukovatykh B.S., Itinson A.I., Knyazev V.V., Magomedaliev K.S.**
Minimal invasive method in treatment critical lower limb ischemia patients.....52
- Shishkina T.A., Kuprina N.P., Mironov A.Yu., Kiyamov A.R., Shishkina Yu.Yu.**
Correction of disbiosis of intestine in children.....57

PUBLIC HEALTH

- Zabroda N.N., Artemenko M.V.**
Mathematical methods for analysis of diseases of the people of the region of Kursk Magnetic Anomaly.....65

Заброда Н.Н., Артеменко М.В.
Экология региона КМА и заболеваемость.....
.....68

ОБЗОР

Левшин Р.Н., Бобынцев И.И., Силина Л.В.
Современные представления о иммунопатогенезе
псориазической болезни.....72

Zabroda N.N., Artemenko M.V.
Ecology of the region of Kursk Magnetic Anomaly...
.....68

REVIEW

Levshin R.N., Bobyntsev I.I., Silina L.V.
Modern theories about immuno pathogenesis of psoriasis disease.....72

УДК 615.9:616-097

ИЗМЕНЕНИЕ ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

© Лосенок С.А., Бровкина И.Л.

Кафедра военной и экстремальной медицины, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации Курского государственного медицинского университета

30-кратное внутрижелудочное введение этанола снижает функциональную активность нейтрофилов крови, иммунологическую реактивность организма, угнетает антиоксидантный статус клеток печени и мышц, эритроцитов и способность животных выполнять физическую нагрузку субмаксимальной интенсивности. Длительное (70-кратное) введение малых доз этанола позволяет дифференцировать животных по способности выполнять нагрузку различной интенсивности и по характеру изменений метаболических параметров.

Ключевые слова: иммуномодуляция, алкогольная интоксикация, физическая нагрузка.

MEASURING IMMUNEMETABOLIC PARAMETERS IN ALCOHOL INTOXICATION

Losenok S.A., Brovkina I.L.

Department of Military and Extreme Medicine, Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation of the Kursk State Medical University

The intragastric introduction of Ethanol (30 injections) reduces the functional activity of the blood neutrophils and the immunologic reactivity of the body, inhibits the antioxidant status of hepatic, muscular cells, erythrocytes and the animals' ability to perform physical exercises of submaximal intensity. The prolonged (70 times) introduction of small doses of Ethanol makes it possible to differentiate the animals according to their ability to perform physical exercises of different intensity and according to the character of the changes in metabolic parameters.

Key words: immunomodulation, alcohol intoxication, physical exercise.

Этанол – клеточный яд, действие которого направлено в первую очередь на фосфолипидные структуры мембран клеток нервной ткани, печени и эритроцитов. Под влиянием этанола меняется жирнокислотный состав фосфолипидов мембран, увеличивается содержание в них холестерина, возрастает хаотропность, текучесть и проницаемость мембраны [19].

Изменение структуры, метаболизма и функции клеток является следствием изменения химического состава плазмы крови или результатом прямого токсического действия этанола на мембраны клеток [9, 14, 15, 18]. Пусковым звеном развития основных метаболических нарушений при употреблении этанола являются активация митохондриального окисления и повышенная потребность в субстратах для осуществления цикла трикарбоновых кислот. Это предполагает значительное усиление катаболизма глюкозы и гликогенолиза [10]. Последнее при многократном поступлении в организм этанола

оказывается заторможенным. Следствием этого является переключение с углеводного на липидный тип энергообеспечения клеток. Такое переключение приводит к значительному угнетению функции миоцитов и снижению физической работоспособности.

Принимая во внимание, что мышечная деятельность является необходимым условием сохранения гомеостаза [4] и что выполнение физических нагрузок связано со значительными затратами энергии, большой интерес представляет изучение влияния этанола (поступающего в организм в разных дозах и с различной периодичностью) на физическую работоспособность, выяснение механизмов этого влияния и поиск средств их эффективной коррекции при алкогольной интоксикации.

Целью работы было изучение влияния многократного поступления в организм этанола на иммунологическую реактивность и функциональную активность гепатоцитов, эритроцитов и миоцитов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на крысах самцах Вистар, массой 180-210 г. Этанол вводили внутривенно через зонд в дозе 0,3 г/100 г массы тела 30- и 70-кратно с интервалом 24 часа. Контролем служили интактные крысы и животные, получавшие по аналогичной схеме дистиллированную воду. За 3-е суток до конца алкогольной нагрузки животных однократно внутрибрюшинно иммунизировали эритроцитами барана (ЭБ) и липополисахаридом *Escherichia 0111: B4 Sigma* (ЛПС). Доза ЭБ равнялась 10^8 клеток/100 г массы тела, ЛПС – 5 мг/100 г массы тела. Через 5 суток после иммунизации в селезенке определяли антителообразующие клетки (АОК) к ЭБ (методом прямого локального гемолиза) и АОК к ЛПС (методом непрямого локального гемолиза) [5]. Способность выполнять физическую нагрузку субмаксимальной интенсивности (ФНСИ) тестировали по продолжительности плавания с грузом 30% массы тела, а физическую нагрузку высокой интенсивности (ФНВИ) по продолжительности плавания с грузом 8% массы тела [2].

В сыворотке крови определяли концентрацию триацилглицеролов (ТАГ), активность аланин- и аспаратаминотрансфераз (АЛТ, АСТ), активность щелочной фосфатазы (ЩФ) и содержание общего билирубина [6]. В эритроцитах устанавливали концентрацию 2,3-бисфосфоглицерата (БФГ) [3], аденозитрифосфата (АТФ), активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (Кат) [8], ацилгидроперекисей (АГП) и малонового диальдегида (МДА) [1]. В экстрактах тканей печени и мышц определяли активность супероксиддисмутазы и каталазы, содержание диеновых конъюгатов (ДК), ненасыщенных жирных кислот и малонового диальдегида [16, 17].

Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучено влияние многократного (30 дней подряд) и длительного (70 дней подряд) поступления в организм низких доз этанола (0,3 г/100 г массы тела) на неспецифическую

резистентность и иммунологическую реактивность организма, метаболизм и функциональную активность гепатоцитов, эритроцитов и миоцитов, а также на содержание в плазме крови соединений, характеризующих состояние углеводного, липидного и белкового обмена.

Установлено, что после многократного введения этанола наблюдалось резко выраженное снижение ФМА нейтрофилов и угнетение развития ГИО на ЭБ и ЛПС. В печени увеличивалась активность СОД и каталазы, содержание ДК и МДА, а гликогена оставалось в пределах нормы (рис. 1).

В эритроцитах после многократного введения этанола увеличивалась активность СОД и каталазы, повышалось содержание АГП и МДА. Все остальные определявшиеся показатели (БФТ и АТФ, активность Mg^{2+} -АТФ-азы, ГП и ГР) не отличались от уровня контроля.

В мышцах после введения этанола снижалась активность СОД и каталазы, увеличивалась концентрация ДК и МДА, содержание гликогена не изменялось.

В крови алкоголизованных животных активность АСТ не отличалась от нормы, а АЛТ была значительно повышена (рис. 2). Существенно снижался коэффициент де-Ритиса (АСТ/АЛТ). Повышалась активность ЩФ, концентрация ТАГ и холестерина. Не изменялось содержание ОБ, активность ФКК и концентрация белка.

Способность животных выполнять ФНСИ после многократного приема малых доз этанола снижалась, а способность к выполнению ФНВИ не изменялась. По резистентности к приему этанола и способности выполнять физическую нагрузку субмаксимальной и высокой интенсивности после длительного приема этанола (ежедневно в течение 70 суток по 0,3 г/100 г массы тела) выделено три группы крыс.

Первая – резистентная к приему этанола со сниженной способностью выполнять ФНСИ, но без изменения способности выполнять ФНВИ; вторая – резистентная к этанолу с существенно сниженной способностью выполнять ФНСИ и ФНВИ; третья – привыкшая к этанолу со значительно сниженной способностью выполнять ФНСИ и ФНВИ.

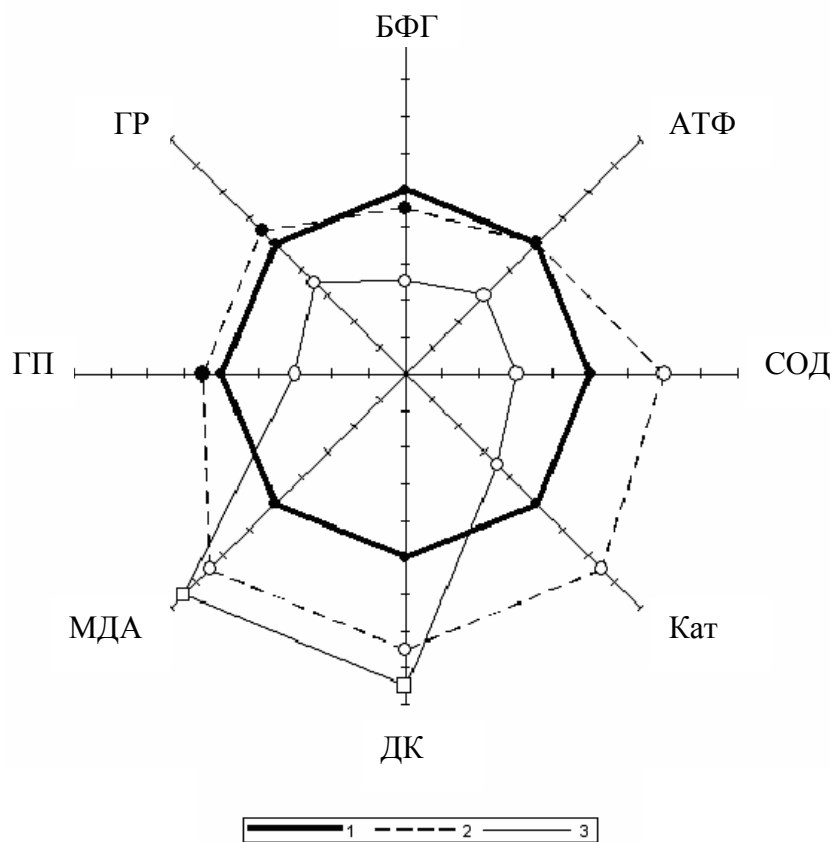


Рис. 1. Влияние этанола на концентрацию макроэргических соединений (БФГ и АТФ), активность антиоксидантных ферментов (СОД, Кат, ГП и ГР) и содержание продуктов перекисного окисления липидов (ДК и МДА) в эритроцитах.

Условные обозначения: 1 – контроль (без введения этанола); 2 – введение этанола 30-кратно; 3 – введение этанола 70-кратно; ○ – существенность различий ($p < 0,05$) относительно 1; □ – существенность различий ($p < 0,05$) относительно 2.

У животных первой группы ФМА нейтрофилов была существенно подавлена, а развитие ГИО на ЭБ и ЛПС резко угнетено. Метаболические параметры изменялись так же, как у крыс, получавших этанол в течение 30 суток.

Во второй группе крыс наблюдалось такое же, как в первой, угнетение ФМА нейтрофилов и иммунологической реактивности, а изменение иммунологических параметров было выражено сильнее.

В печени крыс второй группы активность СОД и каталазы была существенно снижена, а концентрация ДК и МДА увеличена. Сниженным оказалось содержание гликогена. В эритроцитах имело место снижение содержания БФГ при нормальном содержании АТФ. Снижалась активность Mg^{2+} -АТФ-азы, СОД и каталазы при неизменной активности ГП и ГР. Увеличивалось содержание АГП и МДА.

В мышцах значительно снижалась активность СОД и каталазы, увеличивалась концентрация ДК и МДА, уменьшалось содержание гликогена.

В крови животных третьей группы повышена активность АСТ и АЛТ, коэффициент де-Ритиса становится выше, чем у животных, получавших этанол 30-кратно, но оставался ниже 1. Повышалась активность ЩФ, концентрация ОБ, ТАГ, холестерина, увеличивалась концентрация ДК и МДА, не изменялась активность ФКК и снижалась концентрация белка.

У крыс третьей группы наблюдалось резкое снижение показателей выраженности иммунологических функций. Изменения биохимических параметров в печени и мышцах были выражены сильнее, чем у животных второй группы. В эритроцитах наряду со сдвигами, характерными для крыс второй группы, имело место снижение активности ГП и ГР.

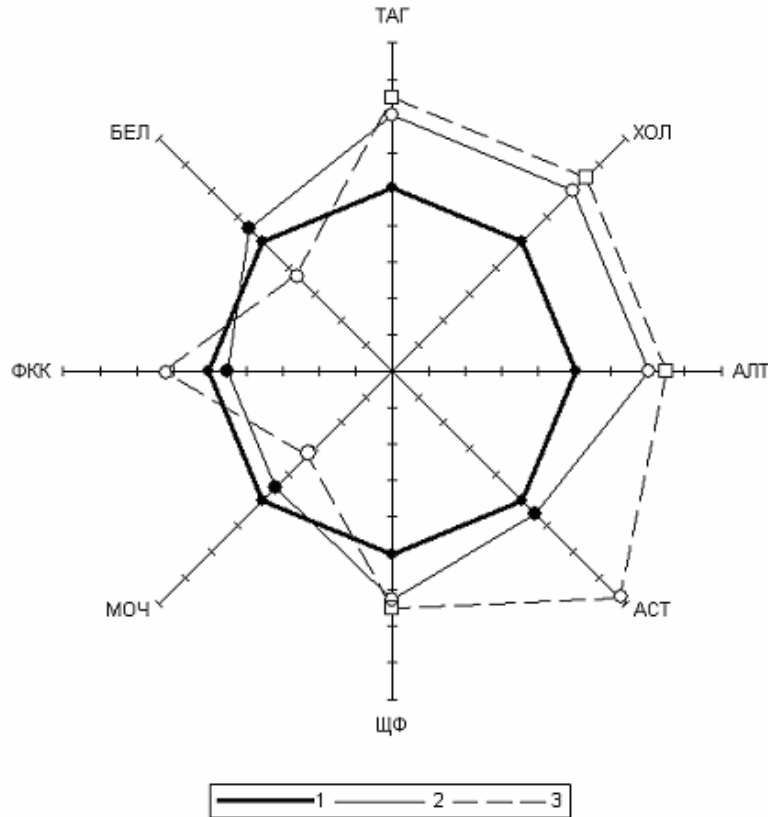


Рис. 2. Влияние этанола на концентрацию продуктов обмена липидов (ТАГ и ХОЛ) и белков (БЕЛ и МОЧ), на активность ферментов (АЛТ, АСТ, ЩФ и ФКК) в крови.

Условные обозначения: те же, что и на рис. 1.

В крови отмечено значительное увеличение активности АСТ (коэффициент де-Ритиса становится существенно выше 1), повышение активности ФКК, концентрации белка.

Таким образом, вторая группа отличалась от первой:

- снижением активности СОД и каталазы, увеличением концентрации ДК и МДА в ткани печени;
- снижением активности СОД и каталазы в эритроцитах;
- снижением содержания гликогена в мышцах;
- увеличением концентрации ОБ в крови.

Отличие третьей группы от второй характеризовалось:

- высоким (более 1) коэффициентом де-Ритиса;
- повышением активности ФКК в крови;
- снижением концентрации белка в крови.

Сопоставление резистентности к этанолу и способности восполнять ФНВИ с изменением биохимических параметров позволяет считать, что первое – резистентность в определенной степени связана с достаточным на-

пряжением катаболических процессов (нормальное содержание белка), а второе (выполнение ФНВИ) – с сохранением аэробно-анаэробного использования энергетических резервов (нормальное содержание гликогена в мышцах).

Снижение способности выполнять ФНВИ обусловлено, вероятно также, снижением антиоксидантной защиты в мышцах и повышением содержания в тканях и крови продуктов перекисного окисления липидов.

У интактных животных после 30-кратного поступления этанола имел место печеночный анаболический тип соотношения АСТ/АЛТ (меньше 1), который характеризуется активацией превращения глюкозы в аланин и другие аминокислоты. По мере возрастания длительности приема этанола АСТ/АЛТ увеличивается, и после 70-дневного приема этанола у многих животных это соотношение превышает 1. Это свидетельствует об инверсии печеночного анаболического типа метаболизма в сердечный, катаболический тип, при котором повышается мощность лимонного цикла вследствие увеличения количества ок-

салоацетата в митохондриях и ускоряется превращение аминокислот в глюкозу через оксалоацетат [7]. Рассмотренные биохимические сдвиги приводят к таким клиническим проявлениям, как снижение массы тела и мышечной массы со снижением мышечной силы и развитием алкогольного миолиза [12, 13].

Алкоголизм можно рассматривать как состояние гиперактивности митохондрий клеток всех органов и тканей. Постоянная стимуляция митохондрий ацетальдегидом ведет к развитию дефицита субстратов цикла трикарбоновых кислот. Усиленное потребление субстратов требует использования всех энергетических резервов организма, а также различных пулов белка [11]. В силу этого на любом уровне молекулярно-организменной вертикали при алкоголизме выявляется дефицит белка. Это является причиной усиления фагоцитарного механизма защиты и ослабления реакций клеточного и гуморального иммунитета.

Полученные данные позволяют считать, что:

1. Многократное (30 дней с интервалами 24 часа) поступление в организм малых доз этанола снижает функционально-метаболическую активность нейтрофилов, угнетает развитие Т-зависимого и Т-независимого иммунного ответа, увеличивает активность супероксиддисмутазы и каталазы печени и эритроцитов; снижает активность супероксиддисмутазы и каталазы, повышает содержание диеновых конъюгатов, полиненасыщенных жирных кислот и малонового диальдегида в мышцах. В крови крыс, 30-кратно получавших этанол, повышается концентрация триацилглицеролов и холестерина, увеличивается активность аланинаминотрансферазы. Способность животных выполнять физическую нагрузку субмаксимальной интенсивности снижается.

2. Длительное (70-кратное с интервалами 24 часа) введение крысам малых доз этанола позволяет выделить 3 группы животных: 1) крысы, резистентные к этанолу, со сниженной способностью выполнять физическую нагрузку субмаксимальной интенсивности; 2) животные, резистентные к этанолу, со существенно сниженной способностью выполнять физические нагрузки субмаксималь-

ной и высокой интенсивности; 3) крысы, привыкающие к этанолу, со значительно сниженной способностью выполнять физические нагрузки субмаксимальной и высокой интенсивности.

3. Изменения метаболических параметров у крыс первой группы существенно не отличалось от сдвигов, наблюдавшихся у животных, которым этанол вводили 30-кратно. По изменению метаболических параметров животные второй группы отличались от первой снижением активности супероксиддисмутазы и каталазы, увеличением концентрации диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в ткани печени, снижением активности антиоксидантных ферментов в эритроцитах, снижением содержания гликогена в мышцах, увеличением концентрации общего билирубина в крови. Отличие третьей группы от второй характеризовалось высоким (более 1) коэффициентом де-Ритиса, повышением активности фосфофруктокиназы и снижением концентрации белка в крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бенисевич В.И., Идельсон Л.Н.* Образование перекисей непредельных жирных кислот в оболочке эритроцитов при болезни Маркиафава – Микели // *Вопр. мед. химии.* – 1973. – Т. 19, Вып. 6. – С. 596–599.
2. *Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.Ф. и др.* Фармакологическая коррекция утомления. – М.: Медицина, 1984. – 208 с.
3. *Виноградова И.Л., Багрянцева С.Ю., Дервиз Г.В.* Метод одновременного определения 2,3 ДФГ и АТФ в эритроцитах // *Лаб. дело.* – 1980, № 7. – С. 424–426.
4. *Куликов В.П., Киселев В.Н.* Потребность в двигательной активности. Физиология, валеология, реабилитация. – Новосибирск: Наука, 1998. – 147 с.
5. *Мальберг К., Зигль Э.* Метод локального гемолиза // *Иммунологические методы*; пер. с нем. / под ред. Г. Фримеля. – М.: Медицина, 1987. – С. 57–72.
6. *Меньшиков В.В., Делектарская Л.Н.* Методы клинической биохимии // *Лабораторные методы исследования в клинике.* Справочник. М.: Медицина, 1987. – С. 174–276.
7. *Мецлер Д.* Биохимия. М.: Мир, 1980. – Т. 2. – 254 с.
8. *Подильчак М.А.* Клиническая энзимология. – Киев, 1967. – 292 с.

9. Прокопьева В.Д., Тюлина О.В., Пытина Л.П., Бохан Н.А. Нарушение морфологии эритроцитов и окислительная модификация белков тений эритроцитов и плазмы крови при алкоголизме // *Вопр. биол. медиц. и фармац. химии.* – 2005. – № 2. – С. 13-17.
10. Рослый И.М., Абрамов С.В., Агаронов В.Р. и др. Биохимия и алкоголизм (III): Длительная алкоголизация как механизм развития белковой дистрофии // *Вопр. наркологии.* – 2004. – № 4. – С. 70-80.
11. Рослый И.М., Абрамов С.В., Агаронов В.Р. и др. Биохимия и алкоголизм (IV): Типовые клиничко-биохимические синдромы при хронической алкогольной интоксикации // *Вопр. наркологии.* – 2004. – № 5. – С. 46-56.
12. Рослый И.М., Абрамов С.В., Агаронов В.Р. и др. Биохимия и алкоголизм (V): Развитие белковой дистрофии и патогенез алкоголизма // *Вопр. наркологии.* – 2004. – № 6. – С. 59-66.
13. Рослый И.М., Абрамов С.В., Водолажская М.Г., Шуляк О.А. Биохимия и алкоголизм (VI): Роль биохимических показателей плазмы крови в оценке метаболического статуса больных алкоголизмом // *Вопр. наркологии.* – 2005. – № 1. – С. 59-67.
14. Селевич М.И., Лелевич В.В., Винницкая А.Г. и др. Влияние салсоколлина на метаболические показатели печени крыс после введения этанола и его отмены // *Пат. физиология и эксперим. терапия.* – 2001. – № 3. – С. 26-28.
15. Сидоров П.Н., Кирпич Н.А., Сороковой В.Н. и др. Сканирующая электронная микроскопия эритроцитов крыс при хронической алкогольной интоксикации на фоне белково-витаминовой недостаточности // *Бюл. экспер. биол. и мед.* – 2001. – Т. 132, № 7. – С. 110-113.
16. Стальная Н.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // *Соврем. методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича* – М., 1977. – С. 63-64.
17. Стальная Н.Д., Гаршивили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиабарбитуровой кислоты // *Соврем. методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича* – М., 1977. – С. 66-68.
18. Сторожок С.А., Панченко Л.Ф., Филиппович Ю.Д., Глушков В.С. Изменения физико-химических свойств биологических мембран при развитии толерантности к этанолу // *Вопр. мед. химии.* – 2001. – Т. 47, № 12. – С. 198-208.
19. Хочачка П., Сомеро Дж. Биохимическая адаптация. – М.: Мир, 1988. – 568 с.

УДК 616-097:577.27

О ВЗАИМОСВЯЗИ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ И АКТОПРОТЕКТОРНЫХ ЭФФЕКТОВ, ВЫЗЫВАЕМЫХ ЭТАНОЛОМ

© Лосенок С.А., Бровкина И.Л.

Кафедра военной и экстремальной медицины, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации Курского государственного медицинского университета

Внутрижелудочное введение этанола 7-кратно в дозе 0,3 г/100 г стимулировало иммунологическую реактивность организма, повышало физическую работоспособность животных, антиоксидантный потенциал эритроцитов, клеток печени и мышц. При этом иммуномодулирующее и актопротекторное действие этанола опосредовано тяжелыми эритроцитами и выделением под их влиянием цитокинов, прилипающими к стеклу клетками селезенки. Однократное введение большой дозы (3 г/100 г) этанола угнетало эти показатели.

Ключевые слова: иммуномодуляция, алкогольная интоксикация, физическая нагрузка.

THE INTERRELATION OF IMMUNEMODULATING AND ANGIOPROTECTIVE EFFECTS OF ETHANOL

Losenok S.A., Brovkina I.L.

Department of Military and Extreme Medicine, Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation of the Kursk State Medical University

The intragastric introduction of Ethanol in the dose of 0,3 g/100 g injected 7 times stimulated the immunologic reactivity of the body, increased both the physical workability of the animals, and the antioxidant potential of erythrocytes, hepatic and muscular cells. The immunomodulating and angioprotective effects of Ethanol were mediated by the heavy erythrocytes and the release of cytokines due to their influence, and by the sticking splenic cells. The single introduction of a large dose (3 g/100 g) of Ethanol inhibited these indices.

Key words: immunomodulation, alcohol intoxication, physical exercise.

Поступление в организм этанола приводит к изменению иммунологической реактивности, характеризующемуся общими для действия любых стрессорных агентов закономерностями – повышением реактивности после приема небольших доз этанола и снижением ее под влиянием больших доз этого соединения [1]. Иммуносупрессорный эффект больших или относительно небольших, но длительно поступающих в организм доз этанола хорошо изучен [8]. Менее изученным являются особенности иммуномодулирующего влияния малых доз этанола, поступающих в организм однократно или в течение относительно короткого промежутка времени. Актуальность этих вопросов обусловлена широко бытующими представлениями о безвредности или даже полезности небольших доз этанола. Эти представления базируются на случайных наблюдениях, а не на систематическом изучении физиологического действия малых доз этанола. Иммунная система участвует в реализации влияния различных стресс-

индуцирующих факторов на функции других физиологических систем. Важную роль в сопряжении иммунологических процессов и неиммунологических функций играют эритроциты и выделяемые под их влиянием цитокины [14]. Установлено, что цитокины прилипающих к стеклу клеток селезенки повышают способность аллогенных животных выполнять физические нагрузки субмаксимальной интенсивности [5].

В связи с изложенным возник вопрос о влиянии кратковременно поступающих в организм малых доз этанола на иммунологическую реактивность и физическую работоспособность, о взаимосвязи между этими эффектами этанола и о роли эритроцитов в реализации этого взаимодействия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на крысах-самцах Вистар, массой 180-210 г. Этанол

вводили внутривенно через зонд в дозе 0,3 г/100 г массы тела 7-кратно с интервалом 24 часа. Контролем служили интактные крысы и животные, получавшие по аналогичной схеме дистиллированную воду. На 3-и сутки после начала введения этанола животных однократно внутривенно иммунизировали эритроцитами барана (ЭБ) и липополисахаридом *Escherichia 0111: B4 Sigma* (ЛПС). Доза ЭБ равнялась 10^8 клеток/100 г массы тела, ЛПС – 5 мг/100 г массы тела. Через 5 суток после иммунизации в селезенке определяли АОК к ЭБ (методом прямого локального гемолиза) и АОК к ЛПС (методом непрямого локального гемолиза [11]). Способность выполнять физическую нагрузку субмаксимальной интенсивности (ФНСИ) - тестировали по продолжительности плавания с грузом 30% массы тела, а физическую нагрузку высокой интенсивности (ФНВИ) по продолжительности плавания с грузом 8% массы тела [3].

В сыворотке крови определяли концентрацию триацилглицеролов, активность аланин- и аспаратаминотрансфераз (АЛТ и АСТ), активность щелочной фосфатазы и содержание общего билирубина [12].

В эритроцитах устанавливали концентрацию 2,3-бисфосфоглицерата [4], аденозинтрифосфата, активность супероксиддисмутазы и каталазы [13], ацилгидроперекисей и малонового диальдегида [2]. В экстрактах тканей печени и мышц определяли активность супероксиддисмутазы и каталазы, содержание диеновых конъюгатов, ненасыщенных жирных кислот и малонового диальдегида [17, 18].

Эритроциты выделяли по В. Beutler (1985) [19], фракционировали в градиенте плотности яичного альбумина [9]. Получали 3 фракции: легкие, плотность которых ниже $1,079 \text{ г/см}^3$, промежуточные с плотностью $1,091-1,105 \text{ г/см}^3$ и тяжелые эритроциты, плотность которых превышала $1,1172 \text{ г/см}^3$.

Иммуномодулирующую активность эритроцитов и их способность влиять на физическую работоспособность исследовали путем 5-кратного (с интервалом 24 часа) внутривенного введения их не получавшим этанол крысам в разовой дозе 10^8 клеток на 100 г массы тела. Первую инъекцию эритроцитов проводили одновременно с иммунизацией животных.

Клетки селезенки не плававших крыс освобождали от эритроцитов гемолитическим шоком и фракционировали по их способности прилипать к стеклу [15]. Прилипающие клетки окрашивали нейтральным красным, подсчитывали количество макрофагов, моноцитов, лимфоцитов и гранулоцитов. Идентификацию макрофагов и моноцитов в культуре проводили также по тесту захвата ими коллоидального угля. Кроме того, прилипающие клетки селезенки обрабатывали кроличьей антитимической сывороткой в присутствии комплемента. Установлено, что 84,6% клеток окрашивалось нейтральным красным и поглощало коллоидный уголь, а 8,1% клеток лизировались при обработке антитимической сывороткой в присутствии комплемента. Это дает основание считать, что около 85% прилипающих клеток являются макрофагами и моноцитами, а около 8% прилипающих клеток имеют маркеры лимфоцитов тимического происхождения. К прилипающим и неприлипающим спленоцитам неплававших крыс добавляли эритроциты, полученные после плавания с равномерной или возрастающей нагрузкой (соотношение спленоцитов и эритроцитов 1:2) и инкубировали в среде 199 с добавлением 5% телячьей эмбриональной сыворотки и антибиотиков (пенициллина и стрептомицина). Силиконизированные пробирки, содержащие 10^7 клеток селезенки в 1 мл среды, инкубировали 48 ч в настольном боксе при периодическом обновлении газовой среды (95% O_2 и 5% CO_2). Количество жизнеспособных клеток после инкубации превышало 80%. Клетки осаждали центрифугированием, а супернатанты прилипающих и неприлипающих к стеклу клеток концентрировали путем диализа против полиэтиленгликоля. Содержание белка в супернатантах определяли по Лоури. Супернатанты фракционировали на сефадексе G-150L и оценивали молекулярную массу выходящих из колонки белков [6]. Получали 3 белковые фракции – фракция I, содержащая белки с молекулярной массой более 150 кД, фракция II, основную массу которой составляли белки с молекулярной массой 50-60 кД, и фракция III, в состав которой входили белки с молекулярной массой 10-15 кД и ниже. Активность фракций супернатантов оценивали путем пятикратного (с 24-часовым интервалом) внутривенно-

шинного введения их интактным крысам в объеме, содержащем 100 мкг белка на 100 г массы тела животного. Одновременно с первой инъекцией исследуемого материала животных иммунизировали ЭБ или ЛПС.

Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После 7-кратного введения этанола наблюдалась выраженная стимуляция развития ГИО на ЭБ. Количество АОК в селезенке контрольных крыс после иммунизации ЭБ равнялась $24,5 \pm 2,6$ тыс., а в селезенке животных, получавших этанол, $51,4 \pm 5,3$ тыс. Выраженность ГИО на ЛПС после введения этанола не отличалась от контроля (соответственно $18,5 \pm 2,0$ тыс. и $17,4 \pm 1,9$ тыс.). Физическая работоспособность, тестируемая по максимальной продолжительности плавания с грузом 8% массы тела, после введения этанола значительно возросла. До введения этанола максимальная продолжительность плавания крыс с грузом 8% массы тела равнялась $7,6 \pm 1,3$ мин, а после введения этанола $15,2 \pm 2,4$ мин.

Этанол увеличивал также продолжительность плавания с грузом 30% массы тела (в контроле $1,8 \pm 0,3$ мин, после введения этанола $3,7 \pm 0,5$ мин).

Семикратное введение малых доз этанола не оказывало существенного влияния на содержание триацилглицерола, холестерина и общего билирубина, активность щелочной фосфатазы, повышало активность аланин- и аспаргатаминотрансфераз в сыворотке крови, увеличивало активность супероксиддисмутазы и каталазы, не влияло на концентрацию диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в клетках печени и мышц. В эритроцитах увеличивалось содержание 2,3-бисфосфоглицерата и аденозинтрифосфата, повышалась активность супероксиддисмутазы и каталазы, не изменялось содержание ацилгидроперекисей и малонового диальдегида (табл. 1). Приведенные данные показывают, что метаболические изменения после приема малых доз этанола направлены в основном на сохранение антиоксидантного статуса и энергетического потенциала клеток.

Повышение аспаргат- и аланинаминотрансфераз, преимущественно последней (коэффициент де-Ритиса до поступления этанола - 0,78; после поступления - 0,45), вероятно следует рассматривать не как следствие повреждения цитоплазматических мембран гепатоцитов, а как усиление анаболической направленности обменных процессов [16].

Можно предположить, что предварительное поступление малых доз этанола будет индуцировать возникновение иммунометаболических сдвигов, противодействующих последующему деструктивному влиянию на организм больших доз этого препарата (явление гомеостаза).

Подтверждением этому служат эксперименты, в которых продолжительность плавания крыс с грузом 30% (ФНСИ) после однократного введения большой дозы этанола (3 мг/100 г массы тела) была существенно ниже, чем у контрольных (не получавших этанол) животных (в контроле $1,8 \pm 0,3$ мин, после приема этанола $0,8 \pm 0,1$ мин), а у крыс, однократно получивших 3 мг/100 г этанола, после 7-кратного введения малых доз этого соединения (0,3 мг/100 г) способность выполнять ФНСИ не отличалась от контроля ($1,7 \pm 0,3$ мин).

Однократное введение большой дозы этанола снижало показатели ФМА нейтрофилов и иммунологической реактивности в отношении ЭБ и ЛПС, повышало активность АЛТ и АСТ в крови, снижало активность супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитах печени и мышц, увеличивало содержание продуктов перекисного окисления липидов в эритроцитах печени и мышц. Предварительное кратковременное введение малых доз этанола ослабляло иммуносупрессорное действие и ограничивало снижение антиоксидантных ферментов в эритроцитах, печени и мышцах (табл. 1).

Полученные данные свидетельствуют о важной роли антиокислительного состояния клеток в реакции иммуномодулирующего и актопротекторного действия низких доз этанола.

Повышение иммунологической активности, наблюдающееся после действия некоторых стресс-индуцирующих агентов (умеренно высокой внешней температуры, физической

Влияние малых доз этанола на метаболические параметры крови и органы крыс

Биохимические параметры	До поступления этанола	После 7-кратного поступления 0,3 г/100 г массы тела этанола	После однократного поступления 3 г/100 г массы тела этанола	После 7-кратного поступления 0,3 г и однократного поступления 3 г этанола
Сыворотка крови				
Концентрация ТАГ, моль/л	1,7±0,2	1,8±0,3	1,5±0,2	1,7±0,3
Концентрация холестерина, моль/л	4,3±0,3	4,7±0,3	4,3±0,4	4,6±0,4
Активность АЛТ, моль (ч*л)	1,8±0,6	8,6±1,3 ¹	5,3±0,9 ^{1,2}	5,6±0,9 ^{1,2}
Активность АСТ, моль (ч*л)	1,4±0,3	3,9±0,5 ¹	2,6±0,4 ^{1,2}	2,8±0,5 ^{1,2}
Активность ЩФ, моль (ч*л)	7,2±1,2	7,8±1,3	7,5±1,4	7,0±1,1
Содержание ОБ, мкмоль/л	8,4±0,7	8,1±0,6	8,8±0,9	8,6±0,8
Эритроциты				
Концентрация БФГ, мкмоль/л	5,8±0,3	7,1±0,4 ¹	5,3±0,4	5,2±0,4 ²
Концентрация АТФ мкмоль/л	1,2±0,1	1,6±0,1 ¹	3,1±0,1 ²	1,4±0,1
Активность СОД, ед/мл	59,4±2,8	72,3±3,1 ¹	42,6±2,6 ^{1,2}	5,7±2,0 ^{1,3}
Активность каталазы, ед/мл	11,4±0,5	19,5±0,7 ¹	0,7±0,3 ^{1,2}	12,3±4,1 ^{2,3}
Содержание АГП, D _{233/мл}	1,4±0,3	1,6±0,4	1,6±0,3	1,5±0,4
Содержание МДА, мкмоль/л	45,0±3,7	48,0±4,1	43,8±4,0	45,2±4,1
Ткань печени				
Активность СОД, ед/мл	4,1±0,2	6,3±0,4 ¹	3,2±0,2 ^{1,2}	5,4±0,3 ^{1,3}
Активность каталазы, ед/мл	20,9±1,3	27,7±2,1 ¹	13,5±1,8 ^{1,2}	18,8±2,0 ^{2,3}
Содержание ДК, нмоль/л	52,7±2,4	49,6±2,3	63,3±3,7 ^{1,2}	55,1±2,6 ^{2,3}
Содержание МДА, нмоль/л	22,6±1,5	20,8±1,7	28,1±1,8 ^{1,2}	23,6±1,6 ³
Ткань мышц				
Активность СОД, ед/мл	3,6±0,2	4,9±0,3 ¹	2,5±0,2 ^{1,2}	3,1±0,3
Активность каталазы, ед/мл	8,7±1,0	13,4±1,2 ¹	6,9±0,7 ^{1,2}	9,4±0,8 ^{2,3}
Содержание ДК, нмоль/л	50,6±2,4	48,7±2,6	59,4±2,7 ^{1,2}	47,0±2,8 ³
Содержание МДА, нмоль/л	17,3±1,4	18,5±1,6	22,5±1,8 ^{1,2}	19,3±1,6 ³

нагрузки, низкой интенсивности, дозированной кровопотери), а также после введения некоторых лекарственных средств (протео- и гликолитических ферментов, жирорастворимых витаминов), обусловлено появлением в крови эритроцитов, обладающих иммуностимулирующими свойствами [14]. В связи с этим возникло предположение, что такие эритроциты могут накапливаться в крови и при поступлении в организм низких доз этанола. Установлено, что после 7-дневного введения 0,3 г/100 г массы тела этанола в сосудистом русле животных появляются эритроциты, стимулирующие у аллогенных реципиентов развитие ГИО на ЭБ и не влияющие на иммунный ответ, индуцированный ЛПС. Иммуномодулирующими свойствами обладали тяжелые эритроциты, легкие клетки такого эффекта не вызывали (табл. 2). Введение интактным крысам тяжелых эритроцитов, полученных от аллогенных животных после 7-кратного введения этанола, повышало их способность выполнять физическую работу субмаксимальной и высокой интенсивности.

Результаты проведенных исследований показывают, что при кратковременном поступлении в организм небольших доз этанола в сосудистом русле появляются эритроциты, оказывающие влияние на иммунологическую реактивность и физическую работоспособность организма. Тяжелые эритроциты животных, кратковременно получавших этанол, стимулируют развитие Т-зависимого иммунного ответа, но не влияют на интенсивность Т-независимого ответа. Это свидетельствует о том, что иммуностимулирующее действие эритроцитов реализуется при участии иммунорегуляторных популяций макрофагов и Т-лимфоцитов (табл. 2).

Регуляторный эффект этих клеток опосредуется выделяемыми ими гуморальными факторами. Учитывая это, исследовано влияние тяжелых эритроцитов крыс, кратковременно получавших этанол, на выделение прилипающими и не прилипающими к стеклу клетками селезенки интактных крыс факторов, модулирующие развитие иммунного ответа и физическую работоспособность.

Таблица 2

Влияние фракций эритроцитов алкоголизованных крыс на иммунологическую реактивность и физическую работоспособность животных, не получавших этанол

Условия эксперимента	Иммунологическая реактивность		Физическая работоспособность	
	АОК к ЭБ, тыс./орган	АОК к ЛПС, тыс./орган	Продолжительность плавания с грузом 30% массы тела, мин	Продолжительность плавания с грузом 8% массы тела, мин
Контроль (без введения аллогенных эритроцитов)	24,7±1,8	16,6±1,2	1,8±0,3	7,6±1,3
Введение легких эритроцитов интактных крыс	23,1±1,7	17,0±1,3	1,9±0,3	7,4±1,2
Введение тяжелых эритроцитов интактных крыс	25,3±1,9	17,8±1,7	1,8±0,4	7,7±1,4
Введение легких эритроцитов алкоголизованных крыс	24,0±2,1	15,2±1,3	1,7±0,3	7,5±1,2
Введение тяжелых эритроцитов интактных крыс	49,5±2,4 ¹⁻⁴	17,3±1,4 ¹⁻⁴	3,4±0,5 ¹⁻⁴	13,7±2,1 ¹⁻⁴

Установлено, что супернатанты прилипающих и не прилипающих спленоцитов крыс, получавших инъекции эритроцитов интактных крыс, не обладали иммуномодулирующей активностью, не вызывал иммуномодулирующего эффекта также супернатант неприлипающих клеток селезенки крыс, получавших этанол. Вместе с тем супернатант прилипающих к стеклу спленоцитов крыс, получавших инъекции эритроцитов кратковременно алкоголизованных крыс, стимулировал у неалкоголизованных аллогенных реципиентов развитие Т-зависимого иммунного ответа, но не влиял на выраженность Т-независимого иммунного ответа. Введение интактным животным иммунологически неактивных супернатантов, обладающих иммуностимулирующей активностью, повышало способность неалкоголизованных крыс выполнять физические нагрузки субмаксималь-

ной интенсивности и не влияло на возможность выполнения нагрузок высокой интенсивности.

Фракционирование супернатантов прилипающих клеток на сефадексе G-150 позволила выделить три белковые фракции. При аллогенном переносе фракции I увеличивалась продолжительность плавания крыс с грузом 30% массы тела. Фракция III повышала иммунологическую реактивность реципиентов в отношении ЭБ, но не влияла на реактивность в отношении ЛПС и на физическую работоспособность неалкоголизованных крыс (рис.).

Результаты проведенного исследования показывают, что иммуномодулирующее и актопротекторное действие кратковременного поступления в организм этанола опосредовано различными соединениями, выделяющимися прилипающими к стеклу клетками селе-

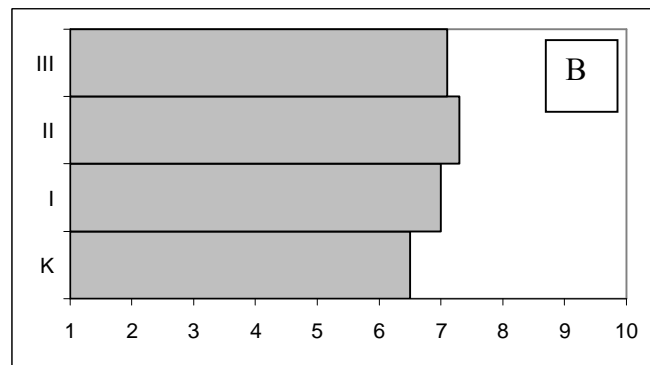
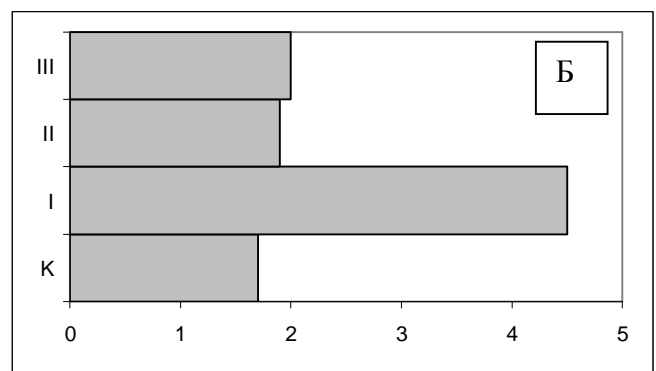
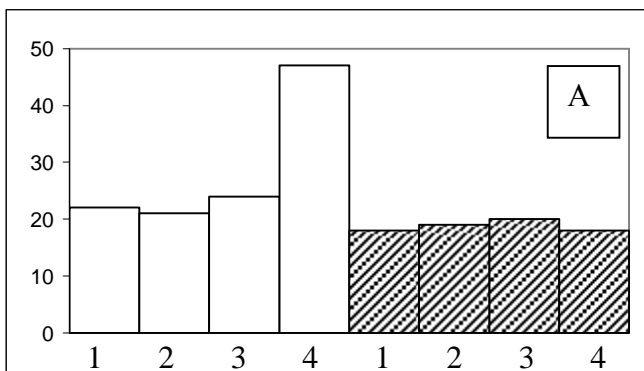


Рис. Влияние фракций супернатантов прилипающих к стеклу спленоцитов крыс, получавших инъекции тяжелых эритроцитов алкоголизованных крыс, на иммунологическую реактивность и физическую работоспособность аллогенных животных, не получавших этанол.

Рисунок А: Развитие ГИО на ЭБ (светлые столбики) и ЛПС (заштрихованные столбики).

По оси абсцисс: 1 - контроль (без введения фракций супернатантов), 2, 3 и 4 – введения I, II и III фракций супернатантов соответственно. По оси ординат: число АОК тыс./селезенка.

Рисунок Б: Продолжительность плавания с грузом 30%.

По оси абсцисс: продолжительность плавания в мин. По оси ординат: К – контроль (без фракции супернатантов); I, II и III – введение фракций I, II и III соответственно.

Рисунок В: Продолжительность плавания с грузом 8%.

То же, что и рис. Б

зенки, после активации их модифицированными тяжелыми эритроцитами алкоголизованных крыс.

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что некоторые выделяющиеся иммунными соединениями (интерлейкины) усиливают секрецию АКТГ и глюкокортикоидов [7].

Следствием этого является стимуляция глюконеогенеза, играющего важную роль в энергообеспечении работающих мышц [3]. В связи с изложенным есть основания считать, что под влиянием модифицированных тяжелых эритроцитов клетки селезенки выделяют низкомолекулярные пептиды, обладающие иммуномодулирующими свойствами, и высокомолекулярные соединения, оказывающие влияние на процессы энергетического обеспечения мышечного сокращения.

Физическая нагрузка субмаксимальной интенсивности выполняется в течение нескольких секунд за счет энергии АТФ, КФ и в небольшой степени гликолиза. Более продолжительные (несколько минут) нагрузки высокой интенсивности возможны при использовании энергии аэробно осуществляемых процессов окисления глюкозы и жирных кислот [3]. Полученные нами результаты позволяют предположить, что в составе фракции I супернатанта прилипающих к стеклу спленоцитов алкоголизованных крыс присутствуют соединения, повышающие эффективность образования, транспорта и использования макроэргов АТФ и КФ в миоцитах. Вместе с тем во фракции I спленоцитов алкоголизованных крыс, вероятно, нет соединений, влияющих на аэробно реализуемые процессы энергообеспечения работающих мышц. Не исключено также, что действие таких соединений ингибировано поступающим в мышцы этанолом или его метаболитами.

Обращает на себя внимание тот факт, что введение этанола повышает способность крыс выполнять физическую нагрузку субмаксимальной и высокой интенсивности, а инъекции эритроцитов или фракции супернатантов спленоцитов алкоголизованных животных – только нагрузку субмаксимальной интенсивности. Вероятно, относительно продолжительная работа высокой интенсивности зависит от гормонально обусловленных изменений энергетического обмена в жировой

ткани и мышцах. Такие изменения индуцируются поступающим в организм этанолом и продуктами его метаболизма. Что же касается кратковременной субмаксимальной нагрузки, то на ее продолжительность влияют многие биологически активные соединения, быстро накапливающиеся в крови при действии на организм различных внешних агентов. Увеличение способности к кратковременному выполнению субмаксимальной нагрузки под влиянием соединений, выделяющихся спленоцитами, является одной из экстренных реакций организма на действие раздражителей, в частности на поступление этанола.

В связи с изложенным возникает предположение о возможности повышения способности выполнять высокоинтенсивные нагрузки путем совместного введения малых доз этанола с лекарственными препаратами, активирующими процессы аэробного энергообеспечения. В качестве таких средств можно использовать препараты, повышающие оксигенацию клеток (рибоксин), ускоряющие транспорт жирных кислот в митохондриях (элькар), активирующие работу лимоннокислого цикла (мексидол) и окислительной цепи митохондрий (кудесан) [10].

Выявление взаимосвязи между иммунологической реактивностью и физической работоспособностью является основанием для изучения эффективности использования различных иммуномодуляторов в качестве средства повышения физической работоспособности организма в норме, при стрессе и в условиях патологии.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Кратковременное (в течение 7 дней) введение крысам Вистар малых доз этанола (0,3 г/100 г массы тела) стимулировало развитие Т-зависимого иммунного ответа, повышало активность аланин- и аспартатаминотрансфераз крови (снижало коэффициент де-Ритиса), увеличивало активность супероксиддисмутазы и каталазы в клетках печени и мышц, повышало содержание 2,3-бисфосфоглицерата и аденозинтрифосфата, активность супероксиддисмутазы и каталазы эритроцитов, повышало способность животных выполнять физическую нагрузку субмаксимальной и высокой интенсивности.

2. Однократное введение большой дозы этанола (3 г/100 г массы тела) снижало функционально-метаболическую активность нейтрофилов, угнетало развитие Т-зависимого иммунного ответа, повышало активность аспаргатаминотрансфераз крови, снижало активность супероксиддисмутазы и каталазы эритроцитов, повышало содержание продуктов перекисного окисления липидов в этих клетках. Предварительное кратковременное введение малых доз этанола ослабляло иммуносупрессорный эффект и ограничивало снижение активности ферментов этих клеток, вызванное введением большой дозы этанола. Малые дозы этанола вызывали актопротекторный эффект.

3. Тяжелые эритроциты крыс, кратковременно получавших малые дозы этанола, индуцируют выделение прилипающих к стеклу клеток селезенки, низкомолекулярных факторов, стимулирующих развитие Т-зависимого иммунного ответа, а также высокомолекулярных соединений, повышающих антиоксидантный потенциал эритроцитов, клеток печени и мышц, увеличивающих способность аллогенных животных выполнять физическую нагрузку субмаксимальной интенсивности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Н.А. Иммунопатология алкоголизма // Иммунология. – 1989. – № 1. – С. 7-11.
2. Бенисевич В.И., Идельсон Л.Н. Образование перекисей непредельных жирных кислот в оболочке эритроцитов при болезни Маркиафава – Микели // Вопр. мед. химии. – 1973. – Т. 19, Вып. 6. – С. 596–599.
3. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.Ф. и др. Фармакологическая коррекция утомления. – М.: Медицина, 1984. – 208 с.
4. Виноградова И.Л., Багрянцева С.Ю., Державиз Г.В. Метод одновременного определения 2,3 ДФГ и АТФ в эритроцитах // Лаб. дело. – 1980. – № 7. – С. 424-426.
5. Денисюк Т.А., Покровский М.В. Актопротекторное действие регуляторов энергетического обмена и фосфолипидов при алиментарных нарушениях гомеостаза // Курский науч.-практ. вестн. "Человек и его здоровье". – 2005. – № 1. – С. 11-15.
6. Детерман Г. Гель-хроматография. – М.: Мер, 1970. – 252 с.
7. Дильман В.М. Четыре модели медицины. – Л.: Медицина, 1987. – 287 с.
8. Евсеев В.А. Иммунологические парадоксы алкоголизма // Иммунология. – 1990. – № 2. – С. 4-8.
9. Кобзев Т.В., Троицкая Н.А., Куприенко В.И., Кобзева О.М. Методика разделения эритроцитов на возможные группы // Патол. системы крови и кровообращения. – Симферополь, 1978. – 38 с.
10. Лазарева Г.А., Бровкина И.Л., Лазарев А.И. и др. Иммунометаболические эффекты регуляторов энергетического обмена при нарушении гомеостаза. – Курск, 2006. – 230 с.
11. Мальберг К., Зигль Э. Метод локального гемолиза // Иммунологические методы; пер. с нем. / под ред. Г. Фримеля. – М.: Медицина, 1987. – С. 57–72.
12. Меньшиков В.В., Делектарская Л.Н. Методы клинической биохимии // Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина, 1987. – С. 174-276.
13. Подильчак М.А. Клиническая энзимология. – Киев, 1967. – 292 с.
14. Прокопенко Л.Г., Бровкина И.Л. Иммунометаболические нарушения и их коррекция // Окислительный энергетический и иммунный гомеостаз (нарушение и коррекция). – Курск. – 2003. – С. 13-34.
15. Родионов С.М., Патним В.И., Макаренко И.Г., Земсков В.М. Новый подход к изучению гетерогенности макрофагов // Иммунология. – 1985. – № 3. – С. 34-37.
16. Рослый И.М., Абрамов С.В., Агаронов В.Р. и др. Биохимия и алкоголизм (IV): Типовые клинико-биохимические синдромы при хронической алкогольной интоксикации // Вопр. наркологии. – 2004. – № 5. – С. 46-56.
17. Стальная Н.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // Современ. методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М., 1977. – С. 63-64.
18. Стальная Н.Д., Гаршивили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современ. методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича – М., 1977. – С. 66-68.
19. Beutler B., Vilsark J., Cermal A. Cachectic tumor necrosis factor: production, distribution and metabolic fate in vivo. – 1985. – V. 135. – P. 3972-3977.

УДК 616-005.6-001.18

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ТРАВМОЙ

© Лазаренко В.А., Мишустин В.Н., Мишустина Н.Н., Федосов С.А.

Кафедра хирургических болезней факультета постдипломного образования
Курского государственного медицинского университета

В исследовании установлено, что факторами риска развития венозных тромбозов и ТЭЛА у больных с травмой являются 16 статистически значимых признаков, ассоциированных с пациентом, и 30 статистически значимых признаков, связанных с характером и локализацией травмы. Факторами риска посттравматических венозных тромбозов, ассоциированных с травмой, являются: множественная или изолированная травма, высокоэнергетическое повреждение, репозиция и фиксация методом скелетного вытяжения, лечение в гипсовой повязке. Факторами риска ТЭЛА, связанными с травмой, являются: множественная или сочетанная травма, ротационно-нестабильные повреждения таза, травма позвоночника, ЧМТ, а также травма грудной клетки (неосложненные переломы не более 3-х ребер или перелом ребер, осложненный пневмотораксом или пневмонией), шок 1-4 степени, неокклюзионный тромбоз, локализация тромбоза в задних большеберцовых венах.

Ключевые слова: травма, тромбоз венозный, тромбоэмболия, артерия легочная, фактор риска.

THE ANALYSIS OF RISK FACTORS OF VENOUS TROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH TRAUMA

Lazarenko V.A., Mishustin V.N., Mishustina N.N., Fedosov S.A.

Surgery Department of Postgraduate Faculty of the Kursk State Medical University

The research has determined that the risk factors of developing venous thrombosis and TEPA in patients with trauma are 16 statistically significant signs, associated with a patient himself, and 30 statistically significant signs, related to the trauma character and localization. The risk factors of posttraumatic venous thrombosis, associated with a trauma, are if trauma is multiple or isolated, if it is a highly-energetic damage, reposition and fixing by skeletal stretching, treatment in the plaster bandage. The risk factors of TEPA related to the trauma are multiple and combined trauma, rotationally unstable pelvic injuries, spinal traumas, CBT and thorax trauma (uncomplicated fractures of not more than 3 ribs or rib fractures complicated with pneumothorax or pneumonia), shock of the 1st – 4th degrees, non occlusive thrombosis, and thrombosis localized in the back tibial veins.

Key words: trauma, a venous thrombosis, thromboembolism, pulmonary artery, risk factor.

Различные травматические повреждения той или иной степени сопряжены с опасностью развития венозных тромбоэмболических осложнений. Так, согласно данным Российского консенсуса 2000 года по профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, степень риска выглядит следующим образом (табл. 1).

В настоящее время многие ученые занимаются проблемой определения факторов риска развития глубоких тромбофлебитов [6].

На основании изучения тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК) у больных после перенесенных артропластик тазобедренного и коленного сустава установлено, что к факторам риска этой патологии

относятся: сосудистые повреждения, активация свертывания крови, венозный стаз и операция на нижних конечностях [7].

К клинически установленным факторам высокого риска для ТГВНК и ТЭЛА относят: множественную травму, большие ортопедические операции, повреждение спинного мозга и операции у онкологических больных [4].

В проспективном исследовании ТГВНК и ТЭЛА после больших травм [6] у 716 пациентов установлены на основании мультифакторного анализа факторы риска для ТГВНК. К ним относятся: пожилой возраст (случайная частота 1,05 для каждого года жизни, 95% доверительный интервал от 1,03 до 1,06), перели-

Риск развития ТГВ после различных хирургических вмешательств (в порядке уменьшения частоты)	
Протезирование тазобедренного сустава	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> 60 – 65% <div style="text-align: center;"> </div> 20 – 25% </div>
Ампутация бедра	
Протезирование коленного сустава	
Остеосинтез бедра	
Вмешательства при злокачественных опухолях брюшной полости	
Чреспузырная аденомэктомия	
Общая абдоминальная хирургия	
Аортоподвздошная реконструкция	
Гинекологические вмешательства	
Трансплантация почки	
Торакальная хирургия (кроме вмешательств на сердце)	
Нейрохирургия	
Бедренно-подколенное шунтирование	
Открытая менискэктомия	

вание крови (случайная частота 1, 74 для каждого года жизни, 95% доверительный интервал от 1,03 до 2,93), операция (случайная частота 2,30 для каждого года жизни, 95% доверительный интервал от 1,08 до 4,89), переломы бедренной или большеберцовой кости (случайная частота 4,82 для каждого года жизни, 95% доверительный интервал от 2,79 до 8,33) и травма позвоночника (случайная частота 8,59 для каждого года жизни, 95% доверительный интервал от 2,92 до 25,28).

В качестве факторов высокого риска для возникновения ТГВНК и ТЭЛА выделяют следующие: большие ортопедические операции (хирургия бедра и коленного сустава – 50%) и абдоминальная хирургия (20%). К другим хорошо известным факторам риска относятся ингибиторы свертывания крови (протеин С, протеин S и антитромбин 3). Менее решающими факторами риска являются история предыдущих тромбозов, ожирение, варикоз и опухоли [5].

В табл. 2 приводятся данные о факторах риска ТГВНК и ТЭЛА для различных групп пациентов [3]. Причем авторами приводятся данные о процентах риска ТГВНК и ТЭЛА при повреждениях бедра, голени и множественной травме. Так, для переломов бедра процент риска ТГВНК и ТЭЛА равен 40-50% и 4-7% соответственно. Для переломов голени

ни риск ТГВНК равен 40-50%, а для множественных переломов – 35%.

Переломы костей нижних конечностей и позвоночника также относятся к факторам риска для ТГВНК и ТЭЛА. Основными причинами развития ТГВНК у больных с этим видом повреждений опорно-двигательного аппарата (особенно с политравмой) считается иммобилизация и поступление из размозженных травмированных мышц и тканей в кровеносное русло в большом количестве тромбопластических субстанций, нарушение оттока крови из поврежденной конечности вследствие сдавливания вен гематомой, замедление кровотока и стаз крови при иммобилизации конечности. Развитию флелотромбоза способствуют также повторные репозиции отломков [1].

На совещание экспертов в г. Москве 28 января 2000 г. коллективом авторов во главе с В.С. Савельевым предложены факторы риска ТГВНК и ТЭЛА [1] (табл. 3).

Балльная оценка факторов риска развития венозных тромбоэмболических осложнений представлена в табл. 4

Таким образом, несмотря на имеющиеся в литературе данные о факторах и степени риска ТГВНК и ТЭЛА, они разработаны в основном для общехирургических больных.

Таблица 2

Факторы риска ТГВНК и ТЭЛА для различных групп пациентов

Группы риска	Факторы риска
Травматологические больные	1. Случайная травма 2. Хирургические больные – ортопедические операции (бедро и колено) – длительность операции более 30 минут
Дополнительные факторы риска	1. Возраст (старше 40 лет) 2. Ожирение 3. Опухоли 4. ТГВНК или ТЭЛА в анамнезе 5. Иммобилизация (постельный режим, гипс) 6. Беременность 7. Прием оральных контрацептивов 8. Большой операционный доступ
Клинические расстройства, предрасполагающие к ТЭЛА	1. Варикозная болезнь 2. Сердечная недостаточность или инфаркт 3. Инсульт 4. Нефротический синдром 5. Тромбоцитоз 6. Полицитемия 7. Системная красная волчанка 8. Инфекция

Таблица 3

Факторы риска ТГВНК и ТЭЛА

<ol style="list-style-type: none"> 1. ТЭЛА или ТГВНК в анамнезе 2. Варикозные вены 3. Онкологические заболевания 4. Характер и длительность операции 5. Послеоперационные осложнения 6. Общая анестезия 7. Возраст старше 40 лет 8. Ожирение 9. Дегидратация или полицитемия 10. Инфекция или сепсис 11. Лечение эстрогенами 12. Недостаточность кровообращения 13. Дыхательная недостаточность 14. Постельный режим 15. Травма 16. Послеродовый период 17. Тромбофилии
--

Для больных с травмой не учитываются различные факторы, связанные с типом, видом и осложнениями механической травмы, что позволяет считать эту тему актуальной и недостаточно изученной. Выделение факто-

ров риска венозных тромбозных осложнений, ассоциированных с травмой, позволит проводить прогнозирование этих грозных осложнений у травматологических больных.

Балльная оценка факторов риска развития ТЭО
(по Tibiani Duprarc, 1961)

Предрасполагающие факторы	Оценка в баллах
Индивидуальные:	
Возраст (30-40 лет)	1
Тромбоз в анамнезе	3
Варикозное расширение вен	6
Ожирение	2
Предоперационная иммобилизация	2
Факторы, связанные с операцией или повреждением:	
костей таза или шейки бедренной кости	4
костей нижней конечности	3
позвоночника	3
другие повреждения	1
Травматический или операционный шок	1
Вскрытие области перелома при травме или операции	
Вскрытие послеоперационного или посттравматического сефатического очага	2
Частичная иммобилизация	3
Повторные операции или манипуляции	2

Примечание: при 9 и более баллах пациент относится к группе высокого риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для определения возможности прогнозирования посттравматических венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии был проведен сопоставительный анализ факторов риска венозных тромбоэмболических осложнений травмы (ТГВ и ТЭЛА), связанных с больным, а также возможных признаков, связанных с травмой, которые могли являться факторами риска ТГВНК и ТЭЛА у травматологических больных. Эти факторы риска были приняты на Российском консенсусе 2000 года и были взяты из стандартных отраслевых протоколов. При этом из них был искусственно выделен фактор риска "травма" и, учитывая неоднородность этого фактора, разбит на более чем 100 различных признаков, так или иначе связанных с травмой. Для официально установленных факторов риска, связанных с больным, определяли только их статистическую значимость. Для признаков, связанных с травмой, определяли их статистическую значимость ($p < 0,05$), а если признак был статистически значим, оценивали *относительный риск и отношение шансов*

развития ТГВ и ТЭЛА. *Относительный риск и отношение шансов* характеризуют связь между развитием этих венозных и тромбоэмболических осложнений и признаком.

В начале определяли статистически значимые ассоциированные (связанные с больным) или зависящие от больного, как они определены в отраслевых стандартах, факторы риска возникновения ТЭЛА. Основную группу составили 100 больных с травматической болезнью (2 группа), течение которой осложнилось развитием посттравматического венозного тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии. В качестве контрольной группы было взято 200 больных с различными видами травм, течение которых было осложнено развитием посттравматического флеботромбоза, но без тромбоэмболии легочной артерии. Группы были статистически однородны по полу, возрасту и тяжести травмы. Для статистического сравнения групп использовали критерий Х-квадрат для таблиц сопряженности 2x2. Фиксировали все статистически значимые различия при $p < 0,05$. Если фактор риска был статистически значим, определяли следующие относительные показатели связи болезни и фактора риска:

1. Риск развития заболевания при наличии признака (например, фактора риска) = $A/(A+B)$
2. Риск развития заболевания в отсутствие признака (например, фактора риска) = $C/(C+D)$
3. Абсолютная разность рисков – APP (absolute risk difference, ARD) = $(A/A+B) - C/(C+D)$
4. Относительный риск – ОР (relative risk, RR) = $[A/(A+B)]/[C/(C+D)]$
5. Снижение относительного риска – СОР (различия риска, или relative risk reduction, RRR); $COP = 1-OP$
6. Шансы развития заболевания при наличии ФР = A/B
7. Шансы развития заболевания в отсутствие ФР = C/D
8. Отношение шансов – ОШ (при наличии ФР к шансам в его отсутствие; odds ratio, OR); $OШ = (A/B)/(C/D)$
9. "Объяснимый или атрибутивный риск".
 $AP = [A/(A+B)-C/(C+D)]/[A/(A+B)]$ или
 $AP = (OP-1)/OP$.

А – фактор риска есть, заболевание есть; В – фактор риска есть, заболевания нет; С – фактора риска нет, заболевание есть; Д – фактора риска нет, заболевания нет.

Поскольку большинство представленных показателей носит промежуточный характер, в данном исследовании оценивали *относительный риск* и *отношение шансов* развития тромбоэмболии легочной артерии при наличии фактора риска, который был определен ранее как статистически значимый.

Анализ полученных результатов оценивали по следующим стандартным, ранее предложенным критериям:

Показатель от 0 до 1 – расценивали как снижение риска и шансов развития ТЭЛА и ТГВ при наличии данного признака, *показатель 1* – отсутствие риска и шансов развития, а если *показатель составлял более 1* – риск и шансы развития тромбоэмболии легочной артерии и тромбоза глубоких вен возрастал. Если признак повышал относительный риск и шансы развития ТГВ и ТЭЛА, то есть был >1 , его считали фактором риска.

Таблица 5

Факторы риска тромбоэмболии легочной артерии у больных с травмой

Факторы риска ТЭЛА	Относительный риск	Соотношение шансов	Критерий Р
ТЭЛА или ТГВ в анамнезе	5,519	34,94	P=0,0001
Дыхательная недостаточность 2-3 степени.	1,677	2,352	P=0,008
Недостаточность кровообращения $\geq 2A$ степени	1,680	2,270	P=0,002
Нефротический синдром	1,829	2,960	P=0,036
Ожирение	1,858	3,020	P=0,011
Множественная травма	1,576	2,097	P=0,0191
Сочетанная травма	0,906	2,192	P=0,021
Ротационно-нестабильные повреждения таза	1,652	8,620	P=0,004
Травма позвоночника	2,114	4,340	P=0,029
Стабильные переломы позвоночника	3,100	2,00	P=0,007
Черепно-мозговая травма	1,079	2,725	P=0,002
Неосложненный перелом до 3-х ребер	1,316	3,910	P=0,004
Перелом ребер с пневмотораксом	2,336	6,330	P=0,031
Травма груди, осложненная пневмонией	3,174	17,391	P=0,0001
Шок 1-4 степени	1,942	3,220	P<0,0001
Пневмония	3,448	29,885	P=0,0001
Анемия	2,409	2,725	P=0,0001
Разрыв полого и паренхиматозного органа	3,100	200	P=0,007
Разрыв полого органа	2,840	14,800	P=0,0001
Неокклюзионный тромбоз	10,437	137,8	P=0,0001
Тромбоз задних б/берцовых вен	1,266	1,439	P=0,041

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для изучения возможности использования факторов риска в прогнозировании венозных тромбозов и их тромбоэмболических осложнений у больных с травмой в раннем периоде травматической болезни был проведен анализ роли этих факторов в возникновении ТГВ и ТЭЛА, ее исходов, форм и распространенности.

В табл. 5 представлены факторы риска ТЭЛА, ассоциированные (связанные) с больным и травмой. Только 5 официально установленных консенсусом факторов статистически значимо влияли на возникновение венозной тромбоэмболии. Остальные 16 факторов были связаны с травмой.

Фактором риска летального исхода ТЭЛА явился 21 статистически значимый показатель, представленный в табл. 6.

В таблицах 6-10 представлены факторы риска типов и форм венозной тромбоэмболии. При этом факторы риска, связанные с

больным, встречаются от 0 до 4 в зависимости от формы и типа ТЭЛА, а связанные с травмой – от 1 до 11. При острой форме легочной тромбоэмболии фактором риска у больных с травмой является анемия (относительный риск – 6,448, отношение шансов – 7,66, $P=0,0001$).

Аналогичным образом были определены признаки, которые могут считаться факторами риска различных форм венозных тромбозов у больных с травмами (табл. 11). Относительный и риск и соотношение шансов для каждого из представленных в ней признаков статистически значимы ($p<0,05$).

Как и ранее, обращает на себя внимание тот факт, что из 16 факторов риска ТГВ только 4 являются официально принятыми факторами, которые статистически значимо влияли на возможность венозного тромбоза у больных с травмой. Остальные 12 факторов - это признаки, связанные с травмой, которые статистически значимо влияли на возникновение тромбоза, поэтому их можно считать факторами риска.

Таблица 6

Факторы риска летального исхода тромбоэмболии легочной артерии у больных с травмой

Факторы риска летального исхода ТЭЛА	Относительный риск	Соотношение шансов	Критерий Р
Дегидратация или полицитемия	1,945	2,650	$P=0,002$
Дыхательная недостаточность 2-3 степени	1,965	2,624	$P=0,004$
Недостаточность кровообращения $\geq 2A$ степени	2,452	1,96	$P=0,02$
Нефротический синдром	2,390	3,92	$P=0,006$
Ожирение	2,068	3,060	$P=0,01$
Сочетанная травма	1,170	2,720	$P=0,02$
Ротационно-нестабильные повреждения таза	2,180	4,936	$P=0,002$
Черепно-мозговая травма	2,770	3,795	$P=0,0001$
Ушиб головного мозга	2,072	3,793	$P=0,018$
Мозговая кома	2,6	4,76	$P=0,013$
Неосложненный перелом до 3-х ребер	2,783	5,353	$P<0,0001$
Множественные переломы 4-х и более ребер	2,111	3,125	$P=0,029$
Травма груди, осложненная пневмонией	3,676	22,435	$P=0,0001$
Разрыв полого органа	3,809	15,030	$P=0,0001$
Разрыв полого и паренхиматозного органа	4,405	1,706	$P=0,0001$
Ушиб мягких тканей голени	1,558	1,842	$P=0,049$
Шок 1-4 степени	2,240	1,507	$P=0,0001$
Пневмония	3,448	11,458	$P=0,0001$
Анемия	4,065	7,092	$P=0,0001$
Неокклюзионный тромбоз	12,12	34,75	$P=0,001$
Тромбоз вен таза	2,442	4,146	$P=0,0001$

Таблица 7

Факторы риска рецидивирующей формы тромбоэмболии легочной артерии у больных с травмой

Факторы риска рецидивирующей формы ТЭЛА	Относительный риск	Соотношение шансов	Критерий Р
Время с момента травмы до 60 минут	2,00	2,178	P=0,001
Неосложненный перелом до 3-х ребер	3,278	4,355	P=0,005
Травма груди с пневмонией	9,510	69,306	P=0,0001
Пневмония	6,833	16,161	P=0,0001
Анемия	5,904	4,652	P=0,0001
Неокклюзионный тромбоз	6,800	9,139	P=0,000
Тромбоз НПВ	4,311	6,96	P=0,008
Тромбоз подвздошных вен	2,952	3,603	P=0,001
ТЭЛА или ТГВ в анамнезе	5,857	11,4	P<0,0001

Таблица 8

Факторы риска тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии у больных с травмой

Факторы риска тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии	Относительный риск	Соотношение шансов	Критерий Р
ТЭЛА или ТГВ в анамнезе	5,966	15,873	P<0,0001
Время с момента травмы до 60 минут	1,837	2,048	P=0,049
Неосложненный перелом до 3-х ребер	2,975	4,107	P=0,005
Травма груди, осложненная пневмонией	8,620	61,06	P=0,0001
Пневмония	7,833	45,454	P=0,0001
Анемия	1,043	1,056	P=0,0001
Стержневой аппарат	7,45	12,9	P=0,013
Аппарат Илизарова	3,550	5,6	P=0,009
Неокклюзионный тромбоз	8,977	13,851	P=0,0001
Тромбоз НПВ	1,557	1,705	P=0,029
Тромбоз подвздошных вен	2,385	2,894	P=0,006

Таблица 9

Факторы риска молниеносной формы тромбоэмболии легочной артерии у больных с травмой

Факторы риска молниеносной формы ТЭЛА	Относительный риск	Соотношение шансов	Критерий Р
Дегидратация или полицитемия	3,469	5,054	P=0,0001
Дыхательная недостаточность 2-3 степени.	2,951	1,230	P=0,008
Недостаточность кровообращения \geq 2А степени	2,07	2,344	P=0,002
Травма таза	2,387	2,964	P=0,031
Ротационно-нестабильные повреждения таза	4,838	10,638	P=0,0001
ЧМТ	2,094	2,44	P=0,027
Ушиб головного мозга	2,707	3,571	P=0,011
Неосложненный перелом до 3-х ребер	1,706	1,921	P=0,022
Множественные переломы 4-х и более ребер	2,967	4,105	P=0,009
Разрыв полого и паренхиматозного органа	4,580	9,610	P=0,019
Ушиб мягких тканей голени	2,756	2,756	P=0,002
Шок 1-4 степени	3,472	6,198	P=0,0001
Анемия	3,132	3,911	P=0,0001
Неокклюзионный тромбоз	12,241	19,807	P=0,0001
Тромбоз вен таза	3,136	4,418	P=0,002

Факторы риска массивной тромбоэмболии легочной артерии у больных с травмой

Факторы риска массивной ТЭЛА	Относительный риск	Соотношение шансов	Критерий Р
Дегидратация или полицитемия	2,532	3,694	P=0,002
Дыхательная недостаточность 2-3 степени.	2,324	3,091	P=0,001
Недостаточность кровообращения	1,925	2,298	P=0,008
Нефротический синдром	2,378	3,365	P=0,033
Ожирение	2,760	3,877	P=0,01
Ротационно-нестабильные повреждения таза	4	10,953	P=0,0001
Мозговая кома	2,862	4,429	P=0,027
Ушиб головного мозга	2,777	4,545	P=0,018
Разрыв полого и паренхиматозного органа	4,371	17,857	P=0,004
Перелом проксимального отдела бедренной кости	1,070	2,214	P=0,017
Ушиб мягких тканей голени	1,986	2,420	P=0,005
Шок 1-4 степени	2,707	3,951	P=0,0001
Анемия	4,03	6,06	P=0,0001
Тромбоз вен таза	3,000	5,000	P=0,0001

Таблица 11

Факторы риска неэмбологенного и эмбологенного тромбоза у больных с травмой

ФАКТОРЫ РИСКА	Неэмбологенный тромбоз		Эмбологенный тромбоз	
	Относительный риск	Отношение шансов	Относительный риск	Отношение шансов
<i>Онкологические заболевания</i>	3,201	4,801	2,800	3,204
<i>Варикозные вены</i>	1,375	2,5	5,604	7,00
<i>Общая анестезия</i>	1,295	2,120	1,400	2,47
<i>Нефротический синдром</i>	1,051	1,564	0,891	1,156
Множественная травма	0,660	0,246	1,061	2,19
Изолированная травма	2,981	4,47	1,570	3,067
Высокоэнергетическое воздействие	2,223	3,334	1,994	2,236
Низкоэнергетическое воздействие	1,930	2,895	1,188	1,950
Скелетное вытяжение	1,490	2,142	1,146	2,106
Гипсовая повязка	1,075	2,5	0,170	1,066
ЗББВ	2,321	4,624	1,315	2,445
ПББВ	1,837	2,755	1,146	2,123
Поверхностная и глубокая вены бедра	1,759	2,015	1,527	3,392
НПВ	1,075	2,555	0,806	0,559
Фиксированный тромб	3,836	5,76	0,170	0,569
Флотирующий тромб	0,098	0,0024	2,800	5,507

ЛИТЕРАТУРА

1. Баешко А.А. Послеоперационный тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболия легочной артерии. – М., 2000. – 131 с.

2. Andercon F.A., Wheeler H.B. Strategies to improve implementation // Prevention of Venous Thromboembolism – N.Y.: Marcel Dekker Inc., 1992. – P. 519-539.

3. *Agnelli G., Sonaglia F.* Prevention of venous thromboembolism in high risk patients // *Haematologica.* – 1997. – Vol. 82, N 4. – P. 496-502.
4. *Brandjes D.P., Cate J.W., Buller H.R.* Pre-surgical identification of the patient at risk for developing venous thromboembolism post-operatively // *Act.Chir. Scand.* – 1990. – Vol. 556. – P. 18-21.
5. *Geerts W.H.* Проспективное исследование развития венозной тромбоземболии у пациентов с тяжелой травмой // *MARGO ANTERIOR.* – 2002. – № 3. – С. 4-8.
6. *Païement G.D., Mendelsohn C.* The risk of venous thromboembolism in the orthopedic patient: epidemiological and physiological data // *Orthopedics.* – 1997. – Vol. 20. – P. 7-9.

РЕЦИДИВЫ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ КАК СЛЕДСТВИЕ НЕРАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ОСТРОГО ГЕСТАЦИОННОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

© * Локтионова С.И., Филиппенко Н.Г.

Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии
Курского государственного медицинского университета;
* Орловская областная клиническая больница, Орел

Лечение больных имеет свои особенности, так как во время беременности необходимо предусмотреть не только ликвидацию воспалительного процесса в мочевых путях у матери, но и, используя медикаментозные средства, не нанести вреда плоду. Основным средством лечения пиелонефрита служат антибиотики. Данное исследование основано на изучении отдаленных результатов клинической и микробиологической эффективности аминопенициллинов и ингибиторзащищенных аминопенициллинов, применяемых в настоящее время для лечения острого гестационного пиелонефрита. Показано, что наиболее эффективными антибиотиками являются ингибиторзащищенные аминопенициллины.

Ключевые слова: острый гестационный пиелонефрит, антибиотикотерапия, рецидивы инфекции

URINARY SYSTEM INFECTION RECURRENCES, AS A CONSEQUENCE OF IRRATIONAL ANTIBACTERIAL CHEMOTHERAPY OF PYELONEPHRITIS IN PREGNANCY

Loktionova S.I., Filippenko N.G.

The Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy
of the Kursk State Medical University;
Orel Regional Clinical Hospital, Orel

The patients' treatment has its particular features since during pregnancy it is necessary to provide not only the elimination of inflammatory process in the urinary system in expecting mothers, but also not to do any harm to a germ using medicamentous therapy. The basic means of treatment of pyelonephritis are antibiotics. The given research is based on studying the remote results of clinical and microbiological efficiency of Aminopenicilline and Aminopenicilline + beta-laktamase-inhibitor, being used for treatment of pyelonephritis in pregnancy. It is shown, that the most effective antibiotics are Aminopenicillines + beta-laktamase-inhibitor.

Key words: pyelonephritis in pregnancy, antibiotic therapy, relapses of an infection.

В последние годы пиелонефрит вышел на второе место по частоте среди экстрагенитальных заболеваний у беременных, что определяет его значение среди факторов, влияющих на исходы беременности и родов для матери и плода [1]. Лечение больных имеет свои особенности, так как во время беременности необходимо предусмотреть не только ликвидацию воспалительного процесса в мочевых путях у матери, но и, используя медикаментозные средства, не нанести вреда плоду. Основным средством лечения пиелонефрита служат антибиотики [2]. Выбор антибактериальных препаратов должен основываться на спектре их антимикробной активности и уровне чувствительности к ним основных возбудителей пиелонефрита [3]. Поэтому обоснование выбора антибактериаль-

ного препарата для лечения острого гестационного пиелонефрита (ОГП) является выж-ным не только с позиций минимизации неблагоприятного действия на мать и плод, но и с позиций увеличения микробиологической эффективности препарата против возбудителя и отсутствия рецидива заболевания.

Цель нашего исследования состояла в том, чтобы оценить клиническую и микробиологическую эффективность антибактериальной терапии острого серозного гестационного пиелонефрита на протяжении беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За 2006 год в отделениях патологии беременности МЛПУЗ "Родильный дом г. Орла" и

ОГУЗ "Орловский родильный дом", а также в женских консультациях г. Орла под наблюдением находились пациентки с ОГП, получавшие комплексное лечение данного заболевания (антибактериальные препараты, уро-септики, позиционно-дренирующая терапия и др.). Общее количество беременных пациенток с ОГП - 44. Средний возраст беременных составил $22,4 \pm 3,9$ года, первобеременных – 73%. По локализации воспалительного процесса: правосторонний ОГП – 70%, левосторонний – 30%. Критериями включения в группы наблюдения служили: беременность 10 и более недель, наличие в анамнезе ОГП с консервативным лечением и соответствие критериям излеченности. Критериями исключения были осложненные формы ОГП (на фоне аномалий развития мочеполовой системы, оперативных вмешательств на органах мочевыделительной системы, эндоурологических процедур). 24 пациентки получали лечение на основе амоксициллина клавуланата (0,625 г x 3 раза в сутки per os), средняя длительность приема антибактериального препарата составила 8,7 суток – группа № 1. Группа № 2 – 20 пациенток, принимавших амоксициллин (0,5 x 3 раза в сутки per os), средняя длительность приема антибактериального препарата составила – 9,8 суток. Критериями излеченности служили: исчезновение клинических проявлений заболевания, позитивная динамика при ультразвуковом исследовании почек, а также отсутствие патологических изменений в моче трехкратно и ее стерильность при культуральном исследовании на момент выписки. Дизайн исследования пре-

дусматривал наблюдение за беременными с момента возникновения, излечения ОГП и до родов с регистрацией рецидивов инфекций мочевыделительной системы (ИМС) и их микробиологической верификацией. Клинически значимыми в ходе исследования считались: рецидивы инфекций мочевыделительной системы (бессимптомная бактериурия (ББУ), острый гестационный цистит (ОГЦ) с возбудителями, идентичными предыдущим.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средние сроки наблюдения за пациентками в группе № 1 составили – 19,8 недели, в группе № 2 – 21,2 недели. За время наблюдения у 5 пациенток в группе № 2 были выявлены рецидивы ИМС и у 1 пациентки в группе № 1. Характеристика форм рецидивов ИМС в группах наблюдения представлена в табл. 1.

Важно, что у 4 из 6 пациенток рецидив ИМС возник в сроки до 3 недель с момента окончания приема антибиотика. При рассмотрении клинического течения рецидивов ИМС у беременных в группах наблюдения необходимо отметить, что только в группе № 2 у одной пациентки возник рецидив ОГЦ с последующим развитием ОГП, потребовавшим проведение парентеральной антибактериальной и инфузионной терапии, в других случаях было достаточно перорального приема антибактериальных препаратов в составе комплексной терапии.

Таблица 1

Структура рецидивов инфекций мочевыделительной системы в группах наблюдения (случаев на группу наблюдения)

	Группа № 1 (n=24)	Группа № 2 (n=20)
ББУ	—	2
ОГЦ	1	2
ОГП	—	2
Всего пациенток	1	5

Сравнительная характеристика возбудителей рецидивов ИМС и возбудителей ОГП в группах наблюдения

	Группа № 1		Группа № 2	
	Возбудитель ОГП	Возбудитель рецидива ИМС	Возбудитель ОГП	Возбудитель рецидива ИМС
1.	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>		
2.			<i>P. vulgaris</i>	<i>P. vulgaris</i>
3.			<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>
4.			<i>S. epidermidis</i>	<i>Klebsiella</i>
5.			<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>
6.			<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>
7.			<i>E. aerogenes</i>	<i>E. aerogenes</i>

При микробиологической верификации возбудителей рецидивов ИМС и их сравнении с предыдущим возбудителем ОГП, были получены следующие данные (табл. 2).

Данные таблицы свидетельствуют о сходстве возбудителей ИМС в ходе наблюдения, которые представлены в основном грам-отрицательной флорой.

Таким образом, на основании выполненного исследования можно сделать следующие выводы.

1. Возникновение рецидивов ИМС при беременности, как правило, является следствием нерациональной антибиотикотерапии и обусловлено клинически значимыми возбудителями.

2. В связи с высокой частотой рецидивов ИМС при беременности с клинически значимыми возбудителями использование амоксициллина не рекомендуется.

3. Использование амоксициллина клавуланата при ИМС во время беременности по-

казывает хорошую клиническую и микробиологическую эффективность.

4. Для профилактики рецидивов ИМС рекомендуется проводить ежемесячный микробиологический мониторинг мочи беременных с верификацией возбудителей после перенесенного ОГП или другой инфекции мочевыделительной системы, вне зависимости от наличия клинической симптоматики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулаков В.И., Гуртовой Б.Л., Шехтман М.М. Акушерская тактика при пиелонефрите беременных // Акуш. и гинек. – 1996. – № 2. – С. 24-26.
2. Шехтман М.М. Лечение пиелонефрита беременных // Терапевтич. архив. – 1996. – № 10. – С. 55-59.
3. Яковлев С.В. Антибактериальная терапия пиелонефрита // Consilium medicum. – Т. 2, № 4. – С. 156-159.

УДК 616.65-002-007.61:615.217.24

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРОСТАТЫ ПРИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ α_1 -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

© * Поляков В.В., Филиппенко Н.Г.

Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии
Курского государственного медицинского университета;
* МЛПУ Поликлиника № 1, Орел

Согласно эпидемиологическим исследованиям, доброкачественная гиперплазия простаты (ДГП) является распространенным заболеванием у мужчин среднего, пожилого и старческого возраста. Данное исследование основано на изучении эффективности и безопасности последовательного применения альфа-адреноблокаторов в составе комбинированной терапии ДГП. Показано, что при последовательном применении селективных и неселективных α_1 -адреноблокаторов наблюдается одинаковая эффективность и выраженность неблагоприятных эффектов.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия простаты, медикаментозная терапия, альфа-адреноблокаторы.

CLINICAL EFFICIENCY OF THE COMBINED MEDICAMENTOUS THERAPY OF BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA AT CONSECUTIVE APPLICATION OF VARIOUS α_1 -ADRENOBLOCKERS

Polyakov V.V., Filippenko N.G.

The Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy
of the Kursk State Medical University;
Polyclinic N 1, Orel

The epidemiological researches show that the benign prostate hyperplasia is the widespread disease among men of average, elderly and senile age. The given research is based on studying the efficiency and safety of consecutive application of the α_1 -adrenoblockers within the combined therapy. It is shown, that in the consecutive application of the selective and non selective α_1 -adrenoblockers the similar efficiency and expressiveness of the adverse effects is observed.

Key words: benign prostate hyperplasia, medicamentous therapy, α_1 -adrenoblockers.

Согласно эпидемиологическим исследованиям, доброкачественная гиперплазия простаты (ДГП) является распространенным заболеванием у мужчин среднего, пожилого и старческого возраста: данная морфологическая нозология встречается у 70-75% мужчин старше 60 лет и у 85-90% мужчин старше 80 лет [4]. Успехи последних лет в познании патогенеза ДГП и достижения фармацевтических компаний привели к созданию эффективных медикаментозных препаратов, обладающих патогенетически направленным действием в терапии данного страдания [1]. Наибольшее распространение во всем мире получили препараты двух фармакологических групп: ингибиторы 5- α -редуктазы и α_1 -адреноблокаторы [2]. Ингибитор 5- α -редуктазы тормозит клеточную пролифера-

цию на гормональном уровне (механический компонент), но первые эффекты лечения заметны при приеме препарата не менее чем через 6 месяцев, с другой стороны, α_1 -адреноблокаторы влияют только на гладкомышечный компонент стромы простаты (динамический компонент) и кровообращение детрузора, однако терапевтический эффект наблюдается уже на 1-2 неделе приема препарата. Вышеизложенные доводы являются основанием для комбинированной терапии α_1 -адреноблокаторами и ингибиторами 5- α -редуктазы. До недавнего времени внедрение новых методов лечения в здравоохранении было предопределено понятиями безопасности и эффективности. В связи с этим возникла необходимость учета фармакоэкономических показателей для обоснования наиболее

рационального способа лечения, с позиции экономии затрат для государства, либо в виде улучшения качества жизни, с позиции пациента [3]. Анализ стоимости комбинированной медикаментозной терапии ДГП показывает, что на 60-80% она обусловлена затратами за счет α_1 -адреноблокатора, поэтому, обоснование его выбора и возможность смены в течение курса лечения играют важную роль в оптимизации материальных затрат, тем более, что в настоящее время выбор препаратов α_1 -адреноблокаторов на фармацевтическом рынке очень широк.

Цель исследования – оценить эффективность комбинированной терапии ДГП на основе финастерида (Ф) и последовательного применения селективного и неселективного α_1 -адреноблокаторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования предусматривает назначение пациентам группы № 1 (n=20) в начале неселективного α_1 -адреноблокатора terazолин (Сетегис, "Egis") в течение 3 месяцев, а после 3-недельного перерыва – селективного α_1 -адреноблокатора тамсулозин (Омник, "Astellas") – 3 месяца, на фоне постоянного приема Ф. Пациенты группы № 2 (n=20), наоборот, вначале получали селективный α_1 -адреноблокатор, а далее – неселективный на фоне постоянного приема Ф. Длительность лечения в группах наблюдения составила 7 месяцев. Изучалась клиническая эффективность лечения и профиль безопасности. В исследовании приняли участие 40 пациентов с установленным диагнозом ДГП, на базе МЛПУ Поликлиника № 1 г. Орла. Средний возраст пациентов 61,2±4 года. Перед началом исследования все пациенты были подвергнуты стандартизированному обследованию, включавшему: сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, оценку IPSS и QOL, измерение среднесуточного систолического (ССАД) и диастолического (СДАД) артериального давления, частоты сердечных сокращений (ЧСС), пальцевое ректальное исследование простаты, общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, определение в сыворотке общего простатоспецифического антигена (ПСА), ультразвуковое исследова-

ние нижних мочевых путей с оценкой уровня остаточной мочи в мл (V_o) и объема простаты в см³ (V_p), ведение дневника мочеиспускания с определением эффективного объема мочеиспускания в мл (V), количества мочеиспусканий (N_v). Критериями включения в группы исследования были: возраст старше 55 лет, наличие субъективных жалоб на расстройства мочеиспускания, длительность заболевания не менее 1 года, диагноз, подтвержденный данными пальцевого ректального исследования, данными ультразвукографии с объемом простаты не менее 25 см³, суммарный балл оценки симптомов при заболевании простаты (IPSS) – не менее 12, индекс качества жизни (QOL) – не менее 3, объем остаточной мочи - не более 100 мл, отсутствие абсолютных показаний к оперативному лечению. Критерии исключения: показания для оперативного лечения ДГП, подозрение на рак простаты, воспалительные заболевания органов мочеполовой системы в стадии обострения, оперативные вмешательства на предстательной железе и органах малого таза, признаки нейрогенных расстройств мочеиспускания, тяжелая степень почечной и/или печеночной недостаточности. Пациенты, после включения в исследование, слепым методом распределены на 2 группы наблюдения по 20 человек в каждой. Все данные, полученные в ходе исследования, обрабатывались пакетом статистических программ "Statistica 6.0". Оценивались эффективность, безопасность, развитие побочных эффектов и переносимость препаратов. В качестве критерия статистической значимости различий принималась вероятность ошибки $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты ежедневно принимали финастерид в дозе 5 мг. Тамсулозин назначался в дозе 0,4 мг в сутки утром, тогда как terazолин титровался индивидуально с дозы 1 мг на ночь, в среднем 5,25 мг в два приема, без различий в группах наблюдения ($p > 0,05$).

Оценка результатов лечения проводилась на 12, 15 и 27 неделях. Данные исходного состояния пациента до лечения – точка 0.

Динамика клинических показателей представлена в табл. 1.

Динамика основных клинических показателей в группах наблюдения

Показатели	Группа 1 (n=20)				Группа 2 (n=20)			
	0	12	15	27	0	12	15	27
Балл IPSS	19,3	8,1	13,4	7,7	18,5	8,3	13,1	8,1
Балл QOL	4,5	2,3	2,8	2,0	4,9	2,5	2,9	2,4
ПСА, нг/мл	3,54	—	—	3,1	2,97	—	—	2,34
V, в мл	105	165	154	190	123	187	180	204
N _v , раз	15,8	8,3	9,8	7,7	17,6	9,2	10,5	8
N _n , раз	5,4	0,9	1,8	0,4	6,7	1,2	1,9	0,8
V _o в мл	78,6	30,2	33,9	20,1	88,3	31,9	34,7	21,2
V _п в см ³	47,1	46,4	46	45,1	52,4	51,1	50,4	49,3
ССАД	154,2	152,1	153,9	141,1	157,2	148,1	153	153,9
СДАД	94,3	93,1	94,1	85,9	93,4	86,7	91	91,2
ЧСС в мин	74,8	73,3	74	76,2	77,4	75,2	74	75,1

Все пациенты двух групп, получавшие комбинированную медикаментозную терапию ДГП с чередованием α_1 -адреноблокаторов, отметили значительный положительный эффект от проводимой терапии. При рассмотрении субъективных результатов лечения получены следующие результаты: в группе № 1 после назначения селективного α_1 -адреноблокатора (тамсулозин) произошло снижение суммы IPSS на 58% от первоначальных показателей, а после перерыва в лечении (21 день) сумма IPSS возросла и составила 30,5% от исходного значения. При последующем назначении неселективного α_1 -адреноблокатора (теразозин) IPSS снизилась и составила от исходных данных 60% ($p < 0,05$). При анализе группы № 2 последовательное применение теразозина и тамсулозина привело к снижению IPSS соответственно на 55%, 29% и к концу лечения на 56,2% соответственно от начальных показателей ($p < 0,05$). Индекс QOL в первой группе также уменьшился до 49% от исходного при назначении первого α_1 -адреноблокатора, после перерыва составил 62% от начального показателя, и в конце наблюдения он снизился до 56% от начального ($p < 0,05$). Снижение показателя индекса QOL во второй группе до 49% и в конце лечения до 51% от исходных данных соответственно ($p < 0,05$). Достоверных различий в группах наблюдения по динамике и выраженности показателей не было.

Анализ объективных параметров мочеиспускания (V, N_v, N_n, V_o) в группах наблюдения показывает их снижение к концу срока лечения, тогда как достоверных различий по динамике и выраженности данных показателей в группах сравнения нет ($p > 0,05$). Проводимая комбинированная медикаментозная терапия ДГП снижала уровень ПСА и объем простаты ($p < 0,05$), причем достоверных различий в группах наблюдения по данным показателям не было ($p > 0,05$). Выявлено влияние комбинированного лечения ДГП с использованием теразозина на показатели ССАД и СДАД: происходило снижение этих показателей ($p < 0,05$), тогда как влияния тамсулозина на них не наблюдалось ($p > 0,05$). Комбинированная терапия ДГП не влияла на ЧСС ($p > 0,05$).

При рассмотрении неблагоприятных эффектов (табл. 2) при проведении комбинированной медикаментозной терапии ДГП можем заключить о достаточно хорошей переносимости лечения, однако имеются различия в выраженности и частоте побочных эффектов. Отмечено достоверное преобладание неблагоприятных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы при применении теразозина ($p < 0,05$), не приведших, однако, к отмене препарата. Данное неблагоприятное действие препарата прослеживается на показателях ССАД и СДАД в положении лежа (табл. 1). По другим потенциальным неблаго-

Характер и частота побочных явлений при комбинированной медикаментозной терапии ДГП

Нежелательные эффекты (случаев в группе наблюдения)	Группа 1 (n=20)				Группа 2 (n=20)			
	0	12	15	27	0	12	15	27
Головокружение		1		2		1		
Головные боли				1		2		
Обморочное состояние								
Заложенность носа		1				1		1
Ретроградная эякуляция		2	1			1		1
Диарея								
Снижение либидо				2				2
Эректильная дисфункция				1				
Гинекомастия								
Сухость во рту								
Индивидуальная непереносимость препаратов								
Количество пациентов с неблагоприятными эффектами терапии	2				3			
Количество пациентов, вынужденных отказаться от проводимого лечения	0				0			

приятным эффектам различий в группах наблюдения не было.

Таким образом, по результатам проведенного исследования можно сделать следующие выводы.

1. Комбинированная терапия ДГП с применением Ф и α_1 -адреноблокатора является эффективной и хорошо переносимой.
2. Клиническая эффективность комбинированной терапии ДГП с последовательным применением селективных и неселективных α_1 -адреноблокаторов и Ф одинакова.
3. Последовательное применение селективных и неселективных α_1 -адреноблокаторов в составе комбинированной терапии ДГП не влияет на выраженность неблагоприятных эффектов.
4. Комбинированная терапия ДГП приводит к снижению ПСА и объема простаты.
5. Наиболее частыми неблагоприятными эффектами комбинированной терапии ДГП являются реакции со стороны сердечно-сосудистой системы, которые обу-

словлены неселективными α_1 -адреноблокаторами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Локишин К.Л., Спивак Л.Г. Использование препарата Простамол-Уно у больных гиперплазией предстательной железы // Врачебное сословие. – № 7. – 2006. – С. 24-28.
2. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Сравнительная оценка эффективности и безопасности комбинированной медикаментозной терапии больных с доброкачественной гиперплазией простаты препаратами финастеридом и альфузозином // Урология. – 2002. – № 1. – С. 22-25.
3. Перепанова Т.С. Медикаментозная терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы с позиций доказательной медицины и фармакоэкономики // Consilium medicum. – 2001. – Т. 3, № 7. – С. 316-321.
4. Kibri R.S. Textbook on benign prostatic Hyperplasia. – ISIS Medical Media, 1996. – 142 p.

УДК 616-003.215:616.155.1]:616-08

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭРИТРОЦИТОВ В ИХ ОНТОГЕНЕЗЕ

© Снегирева Л.В., Иванов В.П.

**Кафедра биологической и медицинской физики, информатики с курсом математики,
кафедра медицинской биологии, генетики и экологии
Курского государственного медицинского университета**

В процессе старения эритроцитов происходит снижение функционального уровня реологических свойств красных клеток крови. Возрастная динамика сопряжённости реологических свойств эритроцитов проявляется в уменьшении коэффициентов корреляции и характеризуется дезинтеграцией взаимосвязей. Формирование фенотипических дисперсий реологических свойств красных клеток крови происходит с участием генетической и средовой компонент. Однако на заключительной стадии жизненного цикла клеток происходит усиление влияния средовой компоненты. Имеет место достаточно выраженная генетическая детерминация большинства исследуемых реологических свойств эритроцитов. При этом между генетическими факторами, обеспечивающими контроль за формированием реологических свойств эритроцитов человека, выявлена выраженная сопряжённость, сохраняющаяся на протяжении всего жизненного цикла клеток.

Ключевые слова: реологические свойства, старение эритроцитов, генетическая детерминируемость.

RHEOLOGIC PROPERTIES OF ERYTHROCYTES IN THEIR ONTOGENESIS

Snegireva L.V., Ivanov V.P.

**Department of Biological and Medical physics, Computer Science and Mathematics,
Department of Medical Biology, Genetics and Ecology of the Kursk State Medical University**

The rheologic properties of erythrocytes have been examined during cells ageing in the circulation. The study has revealed a significant alteration in the physico-elastic characteristics of senescent red blood cells. Erythrocyte ageing process is associated with the decrease of correlations between rheomechanic properties and characterized by disintegration of some correlations. Both hereditary and environmental factors induce red cell rheologic properties variance. However, in red blood cells ageing the role of environmental factors in the contribution to erythrocytes rheomechanic properties formation increases. The data obtained in this study indicate that genetic factors are important determinants of red blood cells rheologic properties. The high level of correlations between hereditary factors is maintained during erythrocyte ageing in the circulation.

Key words: rheologic properties, erythrocyte senescence, genetic determination.

За последнее время достигнут значительный прогресс в представлениях о реологических свойствах эритроцитов благодаря появлению новых методов экспериментальных исследований и теоретического анализа. Интенсивно происходит изучение молекулярной структуры эритроцитов, особенно их мембраны, чему способствует сопоставление биофизических и биохимических свойств красных клеток крови.

Необходимо отметить, что изучение реологических свойств красных клеток крови не только представляет общенаучный интерес, но и способствует решению важных медицинских проблем. Показано, что изменение реологических свойств эритроцитов является одним из важных патогенетических факто-

ров в формировании многих тяжёлых заболеваний. Так, увеличение ригидности клеток отмечается при сахарном диабете [2, 8, 11, 20] и ряде онкологических заболеваний [1, 7, 17]. Нарушение агрегационной способности красных клеток крови сопровождается заболеваниями сердечно-сосудистой системы [4, 6, 22]. У больных стенокардией выявлено достоверное увеличение способности клеток к образованию между собой комплексов с одновременным ростом как вязкости цитоплазмы эритроцитов, так и вязкости крови в целом [6, 14]. Выявлено снижение эластических свойств эритроцитов при заболеваниях крови. Кроме того, многие авторы отмечают реологические нарушения при острой пневмонии [15], а также бронхолегочных заболеваниях

[4]. В последние годы появились сообщения о снижении деформационных свойств красных клеток крови при ожирении [23] и в результате полученных ожоговых травм [5]. Определено значение коррекции реологических свойств эритроцитов в лечении больных с открытыми переломами конечностей [10]. Накопленные сведения свидетельствуют о том, что изменчивость реологических свойств эритроцитов влияет на симптоматику заболеваний, а также играет роль в контроле эффективности лечения больных [3, 9, 21, 25]. В этой связи особую актуальность приобретают исследования изменчивости реологических свойств красных клеток крови в процессе их жизнедеятельности и изучение факторов, определяющих вариабельность реологических свойств в популяции людей. Результаты таких исследований могут способствовать более корректной оценке изменчивости реологических характеристик при патологии, более оптимальному влиянию на формирование количественных характеристик реологических свойств и одновременно служить источником новых знаний о морфофункциональном состоянии эритрона.

Важность обозначенных выше проблем побудила нас к проведению настоящего исследования, цель которого заключалась в оценке изменчивости реологических свойств эритроцитов человека в процессе их жизненного цикла и изучении вклада генетических и средовых факторов в её формирование.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом настоящего исследования послужили эритроциты выборки, состоящих из 50 пробандов, 41 сибса, 50 матерей и 50 отцов. Всего был обследован 191 человек. Средний возраст пробандов составлял 18 лет, матерей – 41 год, отцов – 45 лет, сибсов – 20,3 года. Отбор добровольцев проходил при углубленных медицинских осмотрах на базе областной клинической больницы г. Курска при исключении соматопатологии. Для достижения поставленной цели использовался комплекс методов.

Биохимические методы. Эритроциты из 10 мл гепаринизированной крови получали по методу E. Beutler с незначительной моди-

фикацией. Для этого эритроцитарную массу осаждали путем двухэтапной очистки от лейкоцитов в растворе PBS, содержащем 3% раствор декстрана Т-500. Далее эритроциты подвергали дополнительной очистке пропусканием их через колонку с НБС-целлюлозой, после чего эритроциты осаждали центрифугированием в течение 10 минут при 3000 об/мин.

Фракционирование эритроцитов на легкие, средние и тяжелые осуществляли оригинальным методом, разработанным в ходе выполнения настоящего исследования (Патент на изобретение № 2271009 от 27.02.06 "Способ фракционирования эритроцитов в градиенте плотности раствора агарозы").

Реологические методы. Для изучения реологических свойств эритроцитов каждой из фракций проводилось определение деформируемости клеток методом Нам, модифицированным Г.М. Костиным [12]. Метод В.А. Лапотникова и Л.М. Хараш [19] использовался для изучения агрегации красных кровяных телец. Измерение вязкости суспензии эритроцитов осуществлялось с помощью медицинского вискозиметра типа ВК-4 [13]. Формула Piotra Kowal (2000) использовалась для расчёта вязкости цитоплазмы красных клеток. Количественное определение содержания гемоглобина в крови осуществлялось гемоглобинцианидным методом – методом Drabkin [13]. Метод В.Г. Леоновой [18] использовался для определения гемолитической резистентности эритроцитов. Определение гематокритного числа осуществлялось микрометодом в модификации Й. Тодорова [13]. Унифицированный микроскопический метод использовался для измерения диаметра эритроцитов [13].

Статистические методы. Обработка данных осуществлялась по стандартным методикам вариационной статистики. Математические расчеты проводились с помощью пакета прикладных программ Statgraphics и программы "GEN 1", составленной д.б.н. В.И. Трубниковым (1992).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Определение количественных показателей реологических свойств красных клеток

крови на различных этапах их жизненного цикла проводилось в группах:

1) лёгких эритроцитов, соответствующих по возрасту молодым клеткам;

2) средних кровяных телец, соответствующих по возрасту зрелым (функциональным) эритроцитам;

3) тяжёлых клеток, соответствующих по возрасту старым кровяным тельцам.

Анализ результатов (табл. 1) показывает, что между группами легких, средних и тяжелых кровяных телец по исследуемым признакам существуют различия, которые носят достоверный характер, о чем свидетельствуют значения критерия Стьюдента. В процессе функционирования эритроцитов в кровеносном русле происходит уменьшение деформируемости эритроцитов, их диаметра и стойкости к действию гемолитика с одновременным увеличением агрегации, концентрации гемоглобина в клетках, вязкости как внутреннего содержимого, так и всего эритроцита в целом.

У легких эритроцитов уровень гемоглобина составляет 136,73 г/л, у средних – 139,82 г/л, и достигает значения 143,98 г/л у тяжелых клеток. Можно полагать, что увели-

чение концентрации гемоглобина в клетках происходит преимущественно за счёт дегидратации клеток, подробно описанной в литературе и являющейся характерным признаком старения эритроцитов. Следует отметить, что дегидратация влечет за собой и изменение размера кровяных телец.

В этой связи полученные нами данные о снижении величины диаметра у тяжелых кровяных телец (7,1 мкм) по сравнению клетками легкой фракции (7,3 мкм) выглядят закономерными.

Как известно, внутреннее содержимое эритроцита представляет собой идеальную ньютоновскую жидкость с сильной зависимостью вязкости от концентрации гемоглобина или степени его гидратации, поэтому существенный рост количественного показателя вязкости внутреннего содержимого у тяжелых эритроцитов (8,51) по сравнению с легкими и средними клетками (8,07 и 8,29 соответственно) вполне объясним с учетом описанного выше увеличения количественного содержания гемоглобина в клетках в процессе их старения.

Таблица 1

Показатели реологических свойств эритроцитов у пробандов на различных этапах их жизненного цикла и результаты сравнительного анализа (n=50)

Характеристики	Эритроциты						t		
	ЛЕГКИЕ (Л)		СРЕДНИЕ (С)		ТЯЖЕЛЫЕ (Т)				
	$X \pm S_x$	δ^2	$X \pm S_x$	δ^2	$X \pm S_x$	δ^2	Л-С	С-Т	Л-Т
Индекс деформируемости (10^{-3})	61.18±0.40	8.11	60.06±0.40	7.79	58.76±0.52	13.48	1.99*	1.99*	3.68*
Индекс агрегации (10^{-1})	0.93±0.09	0.04	0.92±0.01	0.03	0.89±0.01	0.05	0.75	1.99*	2.56*
Вязкость суспензии эритроцитов	2.66±0.03	0.05	2.75±0.03	0.04	2.84±0.04	0.06	2.00*	1.06	2.02*
Вязкость цитоплазмы	8.07±0.08	0.31	8.29±0.07	0.26	8.51±0.08	0.30	2.09*	2.05*	3.96*
Диаметр (мкм)	7.30±0.03	0.03	7.21±0.04	0.06	7.10±0.05	0.10	2.01*	1.99*	3.90*
Содержание гемоглобина (г/л)	136.73±1.07	55.41	139.83±1.43	101.72	143.98±1.51	114.01	-1.73	2.00*	3.89*
Максимум гемолизированных клеток (%)	18.41±0.29	4.28	26.76±0.33	5.40	32.97±0.25	3.15	3.09*	2.94*	5.86*
Время наступления максимума гемолиза (мин)	4.01±0.01	0.01	3.50±0.01	0.01	2.50±0.01	0.01	2.81*	2.73*	4.91*
Продолжительность гемолиза (мин)	8.37±0.03	0.05	7.61±0.03	0.04	6.91±0.03	0.04	2.12*	2.54*	5.03*

Анализ количественных показателей деформируемости эритроцитов позволил установить снижение их способности к изменению формы в ответ на внешнее воздействие у клеток, находящихся на завершающем этапе своего жизненного цикла. Для сравнения: величина коэффициента деформируемости лёгких эритроцитов составляет $61,18 \cdot 10^{-3}$, а у тяжёлых клеток $58,76 \cdot 10^{-3}$. Различия статистически достоверны ($t=3,68$). Поскольку деформируемость клеток контролируется мембранным белком спектрином, то логично предположить, что за уменьшение коэффициента деформируемости ответственны изменения количественного содержания и (или) изменения структуры взаимосвязи спектрина в процессе жизнедеятельности клетки.

Легкие эритроциты характеризуются более высоким коэффициентом агрегации (0,93) по сравнению с тяжёлыми кровяными тельцами (0,89). Коэффициент агрегации, обусловленный взаимодействием между красными клетками крови, зависит от поверхностного заряда мембраны эритроцита и структуры гликокаликса. В литературе имеются данные о потере клетками в процессе функционирования в кровеносном русле остатков сиаловой кислоты, формирующей отрицательный поверхностный заряд мембраны эритроцита. Возможно, это является одной из причин увеличения по мере старения клеток их способности агрегировать друг с другом.

При анализе результатов по относительной вязкости эритроцитов установлен рост данного показателя в группе тяжёлых эритроцитов (2,84) по сравнению с легкими клетками (2,66). Относительная вязкость является комплексной характеристикой клеток и определяется в основном их деформационными и агрегационными свойствами, которые, как видно из предыдущего обсуждения, претерпевают существенные изменения в процессе циркуляции клеток в кровеносном русле. Поэтому отмеченный рост коэффициента вязкости в процессе старения кровяных телец, на наш взгляд, является закономерным.

Наиболее выраженный характер носит увеличение показателя максимума гемолизированных клеток по мере старения эритроцитов. У легких эритроцитов этот показатель составляет 18,41%, у средних клеток –

26,76%, а у тяжёлых – 32,97%. Кроме того, отмечается уменьшение времени наступления максимума гемолиза с 4 минут для лёгких эритроцитов до 2,5 минуты у тяжёлых, а также уменьшение продолжительности самого процесса гемолиза с 8,37 минуты у легких клеток до 6,91 минуты у тяжёлых.

Это дает основание говорить о снижении стойкости эритроцитов к действию гемолизика, что может быть обусловлено количественными и качественными изменениями, происходящими в структуре мембраны эритроцитов в процессе жизнедеятельности клетки.

Таким образом, снижение функционального уровня реологических свойств клеток в процессе их старения выражается в увеличении вязкости клеток и количественного содержания в них гемоглобина, в ослаблении гемолитической резистентности и уменьшении продолжительности гемолиза, в усилении агрегации и вязкости внутреннего содержимого клеток, а также в снижении деформируемости и уменьшении диаметра эритроцитов.

Применение в нашем исследовании методов многомерной статистики позволило оценить особенности взаимосвязей реологических свойств эритроцитов на каждом отдельном этапе их жизненного цикла.

Как следует из матрицы множественных корреляций для выборки пробандов (табл. 2), большинство реологических признаков легких эритроцитов: деформируемость, агрегация, вязкость, количественное содержание гемоглобина, диаметр, максимум гемолизированных клеток, а также вязкость внутреннего содержимого эритроцитов, образуют подгруппу, характеризующуюся устойчивой взаимосвязью различной степени выраженности ($r=0,281-0,781$, $p<0,05$). Независимый характер вариабельности по отношению к остальным реологическим показателям проявляет только показатель продолжительности гемолиза.

Довольно высокий коэффициент корреляции отмечен между относительной вязкостью и вязкостью внутреннего содержимого эритроцитов, что может быть обусловлено значительным вкладом последней в формирование текучих свойств клеток.

Таблица 2

Матрица фенотипических корреляций количественных показателей реологических свойств легких эритроцитов у пробандов
(n=50, R (5%)=0,278)

	Деформируемость	Агрегация	Вязкость	Вязкость цитоплазмы	Диаметр	Содержание гемоглобина	Максимум гемолизированных клеток	Продолжительность гемолиза
Деформируемость	1,000							
Агрегация	0,463	1,000						
Вязкость	-0,424	-0,313	1,000					
Вязкость цитоплазмы	-0,441	-0,282	0,781	1,000				
Диаметр	0,364	0,403	-0,291	-0,296	1,000			
Содержание гемоглобина	-0,531	-0,291	0,289	0,292	-0,281	1,000		
Максимум гемолизированных клеток	-0,357	-0,306	0,284	0,309	-0,336	0,297	1,000	
Продолжительность гемолиза	0,318	*	*	*	*	*	*	1,000

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые коэффициенты.

Высокий уровень сопряженности имеет место между деформируемостью и уровнем гемоглобина ($r=0,531$). Последнее указывает на то, что изменение количественного содержания гемоглобина может существенно корректировать способность клеток изменять свою форму в ответ на внешнее воздействие.

Среди корреляционных связей средней силы ($r=0,357-0,463$) следует отметить связь показателя деформируемости с целым рядом признаков: диаметром эритроцитов, относительной вязкостью, максимумом гемолизированных клеток, вязкостью внутреннего содержимого эритроцитов. Причем связь последних трех признаков с деформируемостью является отрицательной, что указывает на возможное снижение механических свойств клеток в случае увеличения рассматриваемых количественных показателей.

Характер взаимного варьирования количественных показателей реологических свойств средних эритроцитов не претерпевает существенных изменений по сравнению с группой легких клеток, в то же время в группе тяжелых клеток выявляется уменьшение

коэффициентов корреляции ($0,289-0,449$) и дезинтеграция устойчивых ранее взаимосвязей следующих показателей: агрегация – концентрация гемоглобина в клетках, диаметр – вязкость, максимум гемолизированных клеток – агрегация, деформируемость – вязкость внутреннего содержимого эритроцитов (табл. 3).

Сравнение матриц множественных корреляций между пробандами и родственниками I степени родства показало, что изучаемые выборки не отличаются по характеру взаимного варьирования количественных показателей реологических характеристик в группах пробанды и их матери, пробанды и их отцы, пробанды и сибсы. Наблюдаемые различия не достигали статистически достоверного уровня, что может характеризовать наблюдаемые отличия как случайные.

Таким образом, отсутствие различий по стандартным статистикам и в характере взаимного варьирования между количественными показателями реологических свойств эритроцитов в выборках даёт основание полагать, что данные признаки могут быть от-

Матрица фенотипических корреляций количественных показателей реологических свойств тяжелых эритроцитов
(n=50, R (5%)=0,278)

	Деформируемость	Агрегация	Вязкость	Вязкость цитоплазмы	Диаметр	Содержание гемоглобина	Максимум гемолизированных клеток	Продолжительность гемолиза
Деформируемость	1,000							
Агрегация	0,356	1,000						
Вязкость	*	*	1,000					
Вязкость цитоплазмы	*	-0,395	0,449	1,000				
Диаметр	0,335	0,316	*	*	1,000			
Содержание гемоглобина	-0,289	*	*	0,301	*	1,000		
Максимум гемолизированных клеток	*	*	0,293	*	-0,354	*	1,000	
Продолжительность гемолиза	*	*	*	0,312	*	*	*	1,000

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые коэффициенты.

несены к категории стабильных характеристик, обладающих достаточно выраженным постоянством в пределах двух поколений.

Проведение формального генетического анализа на следующем этапе исследования позволило нам оценить роль генетических и средовых компонент в формировании общих фенотипических дисперсий количественных показателей реологических свойств эритроцитов (табл. 4).

Данные свидетельствуют о значительной роли генетических факторов в формировании количественных показателей реологических свойств легких эритроцитов и об относительно меньшем участии средовых факторов в этом процессе. Существенный вклад в формирование фенотипических дисперсий агрегации эритроцитов, их диаметра и вязкости цитоплазмы вносят генетические факторы, представленные преимущественно аддитивным действием генов (32%, 37% и 40% соответственно).

Вариабельность количественных показателей деформируемости клеток и уровня содержания в них гемоглобина определяется, главным образом, за счет эффекта внутрилокусного доминирования, что может указывать на проявление эффекта главного гена. Значительный вклад в межиндивидуальные различия по количественным показателям деформируемости, вязкости и максимума гемолизированных клеток вносил материнский эффект. Фенотипическая вариабельность вязкости эритроцитов и максимума клеток, подвергшихся лизису, определяется почти равнозначным влиянием аддитивной и доминантной компонент. Наименьший вклад вносят генетические факторы в дисперсию показателя продолжительности гемолиза клеток (4%).

В группе средних эритроцитов сохраняются описанные выше для лёгких эритроцитов закономерности. Фенотипическая дисперсия также преимущественно определяется генетической компонентой, а относительно

Компонентное разложение общих фенотипических дисперсий реологических характеристик человека

Классы родственников	Легкие эритроциты						
	Ga	Gd	G	Ec	Ew	E	Me
Деформируемость	0,50	28,80	29,30	29,90	2,65	32,55	38,15
Агрегация	36,80	21,00	57,80	19,20	4,55	23,75	18,45
Вязкость	17,10	19,40	36,50	23,30	8,90	32,20	31,30
Вязкость цитоплазмы	40,40	6,00	46,40	10,20	13,60	23,80	29,80
Диаметр	32,00		32,00	20,00	17,77	37,77	30,23
Содержание гемоглобина	10,00	36,00	46,00	26,90	15,60	42,50	11,50
Максимум гемолизированных клеток	19,30	13,80	33,10	27,00	3,90	30,90	36,00
Продолжительность гемолиза	4,10		4,10	31,70	58,22	89,92	5,98
Средние эритроциты							
Деформируемость	2,90	28,80	31,70	29,10	1,45	30,55	37,75
Агрегация	24,10	18,20	42,30	29,00	11,90	40,90	16,80
Вязкость	17,00	21,20	38,20	25,10	3,00	28,10	33,70
Вязкость цитоплазмы	31,90	18,60	50,5	25,00	8,80	33,80	15,70
Диаметр	20,90		20,90	20,00	23,32	43,32	35,78
Содержание гемоглобина	10,60	29,00	39,60	25,30	11,65	36,95	23,45
Максимум гемолизированных клеток	22,90	13,00	35,90	29,10	16,90	46,00	18,10
Продолжительность гемолиза	4,10		4,10	29,80	49,25	79,05	16,85
Тяжелые эритроциты							
Деформируемость	2,60	11,20	13,80	29,10	20,20	49,30	36,90
Агрегация	21,30	4,00	25,30	21,00	25,95	46,95	27,75
Вязкость	10,20	5,20	15,40	28,90	49,90	78,80	5,80
Вязкость цитоплазмы	23,50	1,40	24,90	28,50	13,10	41,60	33,50
Диаметр	16,30		16,30	29,10	38,42	67,52	16,18
Содержание гемоглобина	4,60	19,20	23,80	29,10	11,20	40,3	35,90
Максимум гемолизированных клеток	13,60	11,20	24,80	29,90	21,50	51,40	23,80
Продолжительность гемолиза	1,70		1,70	20,00	42,527	62,57	35,73

меньший вклад вносят в нее средовые факторы. Вариабельность вязкости цитоплазмы эритроцитов определяется генетической компонентой в размере 51%, а вклад средовой компоненты составил 34%. В дисперсии вяз-

кости средних клеток участие генетического фактора оказывается равным 38%, а средовых факторов – 28%.

У тяжелых эритроцитов наблюдается выраженное снижение роли генетической ком-

поненты как за счет аддитивной, так и доминантной составляющих в формировании вариабельности всех изучаемых признаков. Участие генетической компоненты в фенотипической дисперсии вязкости внутреннего содержимого эритроцитов у тяжелых клеток снижается до 25% по сравнению с зарегистрированными для средних эритроцитов 51%. Вклад аддитивной и доминантной компонент в вариабельность деформируемости уменьшается с 32% у средних клеток до 14% у тяжелых. Одновременно возрастает роль средовых факторов в формировании межиндивидуальных различий тяжелых эритроцитов в сравнении с легкими и средними кровяными тельцами. Суммарный вклад систематической и случайной компонент в дисперсию вязкости увеличивается с 28% у средних эритроцитов до 79% у тяжелых клеток, в вариабельность диаметра – с 43% до 68%.

Рост влияния средовых факторов имеет место преимущественно за счет увеличения вклада средовой компоненты E_w , доля которой в дисперсию деформируемости возрастает с 1,5% у средних клеток до 20% у тяжелых, в вариабельность вязкости – с 3% у средних эритроцитов до 50% у тяжелых клеток.

Анализ генетической детерминации количественных показателей реологических характеристик фракционированных по возрасту

эритроцитов позволил установить, что генетический контроль за изучаемыми признаками различен и варьируется в довольно широких пределах (табл. 5): у легких эритроцитов от 43% для максимума лизированных клеток до 71% для деформируемости; у средних кровяных телец от 32% для продолжительности гемолиза до 77% для деформируемости; у тяжелых клеток от 20% для продолжительности гемолиза до 59% для агрегации клеток.

В рамках изучения возрастной динамики вклада генетических детерминант полученные данные свидетельствуют об устойчивом снижении роли наследственных факторов в контроле за проявлением реологических характеристик эритроцитов с увеличением возраста клеток. Выраженная тенденция к ослаблению генетического контроля прослеживается на примере показателя продолжительности гемолиза клеток, для которого вклад наследственных факторов уменьшается с 46% у легких эритроцитов до 20% у тяжелых. Генетическая детерминируемость деформируемости в течение жизни клеток снижается с 71% до 50%, диаметра эритроцитов с 68% до 50%, а вязкости с 69% до 42%, что также подтверждает вывод об уменьшении роли генетических факторов в детерминируемость реологических признаков по мере старения клеток.

Таблица 5

Генетические корреляции по реологическим характеристикам легких, средних и тяжелых эритроцитов между родственниками I степени родства

	Легкие эритроциты	Средние эритроциты	Тяжелые эритроциты
Деформируемость	0,713	0,776	0,502
Агрегация	0,604	0,579	0,592
Вязкость	0,690	0,713	0,423
Вязкость цитоплазмы	0,530	0,545	0,404
Диаметр	0,678	0,633	0,495
Содержание гемоглобина	0,509	0,439	0,435
Максимум гемолизированных клеток	0,430	0,416	0,503
Продолжительность гемолиза	0,457	0,324	0,202

Изучение степени общности наследственных факторов, детерминирующих количественные показатели реологических свойств, является важным аспектом анализа генетического контроля. С этой целью проводится анализ перекрестных генетических корреляций в группах легких, средних и тяжелых эритроцитов. Его результаты показывают, что как у легких, так и у средних и тяжелых клеток большинство реологических признаков - деформируемость, агрегация, вязкость, диаметр, количественное содержание гемоглобина, вязкость внутреннего содержимого клеток, а также максимум гемолизированных кровяных телец - имеют общую генетическую природу, о чем свидетельствуют значения коэффициента корреляции ($r=0,468-0,823$). Генетические факторы всех реологических признаков тесно взаимосвязаны между собой. Исключение составляет лишь показатель продолжительности гемолиза клеток, вклад наследственных факторов в формирование которого является наименьшим. Генетические детерминанты данного показателя ($r=0,005-0,202$) не сопряжены с наследственными факторами, отвечающими за формирование других реологических признаков. Это дает основание говорить о том, что имеет место достаточно выраженная генетическая общность контроля за количественными показателями исследуемых реологических признаков - деформируемости, агрегации, вязкости клеток, количественного содержания гемоглобина, вязкости внутреннего содержимого эритроцитов, а также максимума гемолизированных кровяных телец. Причем высокая степень общности генетического контроля за количественными показателями сохраняется на протяжении всего жизненного цикла эритроцитов. Независимость генетической детерминации выявлена у показателя продолжительности гемолиза эритроцитов на всех этапах жизнедеятельности клеток.

На основании полученных результатов можно заключить.

1. В процессе старения эритроцитов происходит снижение функционального уровня реологических свойств красных клеток крови, что выражается в увеличении вязкости кровяных телец, количественного содержания в них гемоглобина, ослаблении гемолитической резистентности и уменьшении про-

должительности гемолиза, усилении агрегации и вязкости внутреннего содержимого клеток, а также снижении деформируемости и уменьшении диаметра эритроцитов.

2. Возрастная динамика сопряженности реологических свойств эритроцитов проявляется в уменьшении коэффициентов корреляции и характеризуется дезинтеграцией взаимосвязей агрегация - концентрация гемоглобина в клетках, диаметр - вязкость, максимум гемолизированных клеток - агрегация, деформируемость - вязкость внутреннего содержимого эритроцитов.

3. Формирование фенотипических дисперсий реологических свойств красных клеток крови происходит с участием генетической и средовой компонент, соотносительная роль которых меняется в процессе жизнедеятельности эритроцитов, что выражается в усилении влияния средовой компоненты на заключительной стадии их жизненного цикла.

4. Имеет место достаточно выраженная генетическая детерминация большинства исследуемых реологических свойств эритроцитов. При этом между генетическими факторами, обеспечивающими контроль за формированием реологических свойств эритроцитов человека, выявлена выраженная сопряженность, сохраняющаяся на протяжении всего жизненного цикла клеток, за исключением показателя продолжительности гемолиза кровяных телец.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бессмельцев С.С., Скворцова Ю.А., Тарлыков В.А.* Исследование жёсткости мембран эритроцитов у больных с множественной миеломой на фоне терапии, включающей лечебный плазмаферез // Эфферентная терапия. - 2000. - Т. 6, № 1. - С. 36-41.
2. *Бондарь Т.П., Козинец Г.И.* Морфофункциональное состояние эритроцитов периферической крови при поздних сосудистых осложнениях сахарного диабета типа 2 (обзор литературы) // Клинич. лаб. диагностика. - 2002. - № 12. - С. 22-34.
3. *Верболович В.П.* Изменение структуры мембран эритроцитов при некоторых патологических состояниях по данным инфракрасной спектроскопии // Клиницист. - 1995. - № 2. - С. 30-35.

4. *Ветчинникова О.Н., Плаксина Г.В., Горенков Р.В.* Реологические и морфологические показатели крови в оценке тяжести течения и эффективности лечения бронхолегочных и сердечно-сосудистых заболеваний // Гематология и трансфузиология. – 2002. – № 5. – С. 29-33.
5. *Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Рязанцев В.П., Бычков А.В.* Влияние ожоговой травмы на эритроциты // Гематология и трансфузиология. – 2002. – № 1. – С. 25-29.
6. *Ганелина И.Е., Денисенко А.Д., Катюхин Л.Н.* Липиды плазмы крови и реологические свойства эритроцитов у больных со стабильной стенокардией // Кардиология. – 2000. – Т. 40, № 8. – С. 62-63.
7. *Горошинская И.А., Глотина Л.Ю.* Изменение микровязкости мембран лимфоцитов и эритроцитов крови у онкологических больных // Вопросы мед. химии. – 1999. – Т. 45, № 1. – С. 53-57.
8. *Додхоев Д.С., Евсюкова И.И., Бородина В.Л.* Особенности проницаемости эритроцитарных мембран и сорбционной способности эритроцитов у новорождённых и их матерей, больных сахарным диабетом // Педиатрия. Журн. им. Сперанского. – 1999. – № 5. – С. 12-16.
9. *Ершова Л.И., Лиховецкая З.М., Курбанова Г.Н.* Патогенетические аспекты гемолиза и изменений реологических свойств крови при наследственном гемохроматозе // Терапевт. арх. – 1998. – Т. 70, № 11. – С. 74-76.
10. *Рябова С.С., Бурькина И.А., Бурдыга Ф.А.* Значение коррекции реологических свойств эритроцитов в лечении больных с открытыми переломами конечностей // Рос. мед. журн. – 2001. – № 2. – С. 29-31.
11. *Колосова М.В., Новицкий В.В., Степовая Е.А.* Состав липидов мембран эритроцитов и их биофизические характеристики у детей с инсулинзависимым сахарным диабетом в процессе терапии // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 1. – С. 10-12.
12. *Мансуров В.А., Ямайкина И.В., Ивашевич Э.В.* Температурная денатурация спектрина эритроцитов: реология, деформируемость и детергентустойчивость // Биофизика. – 1997. – Т. 42, № 3. – С. 675-679.
13. Медицинские лабораторные технологии: Справочник в 2 т. / Под ред. А.И. Карпищенко. – СПб: Изд-во Интермедика, 1998. – Т. 1. – 1998. – 408 с.
14. *Новгородцева Т.П., Абакумов А.И., Сорокина Л.В.* Методы многомерной статистики и диагностическое значение жирных кислот эритроцитов при сердечно-сосудистых заболеваниях // Клинич. лаб. диагностика. – 2001. – № 3. – С. 8-12.
15. *Новицкий В.В., Колосова М.В., Степовая Е.А.* Показатели обратимой агрегации эритроцитов периферической крови у детей с острой пневмонией // Клинич. лаб. диагностика. – 2001. – № 6. – С. 36-38.
16. *Ройтман Е.В.* Биореология. Клиническая гемореология. Основные понятия, показатели, оборудование (лекция) // Клинич. лаб. диагностика. – 2001. – № 5. – С. 25-32.
17. *Степовая Е.А., Новицкий В.В., Рязанцева Н.В.* Роль нарушений структуры мембраны и метаболизма эритроцитов в развитии анемии у больных со злокачественными новообразованиями // Гематология и трансфузиология. – 2003. – № 5. – С. 11-18.
18. *Тритукуленко А.В., Пинишко У.В.* Кинетика кислотного лизиса эритроцитов разновозрастных популяций в присутствии лигандов некоторых интегральных белков плазматической мембраны // Гематология и трансфузиология. – 1999. – № 1. – С. 16-18.
19. *Хараиш Л.М., Лапотников В.А.* Простой метод определения циркулирующих в крови эритроцитарных агрегатов // Лаб. дело. – 1998. – № 7. – С. 389-391.
20. *Beder I., Aarsky J., Maeda-Eje A.* Effect of selected substances with antiglycative and antioxidative properties on erythrocyte deformability in diabetic patients // Scripta Medica (Brno). – 2002. – Vol. 75, N 5. – P. 239-244.
21. *Caimi G., Hoffmann E., Montana M.* Haemorrhological pattern in young adults with acute myocardial infarction // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2003. – Vol. 29, N 1. – P. 11-18.
22. *Rotstein R., Landau T., Twig A.* The erythrocyte adhesiveness/aggregation test (EAAT). A new biomarker to reveal the presence of low grade subclinical smoldering inflammation in individuals with atherosclerotic risk factors // Atherosclerosis. – 2002. – Vol. 165, N 2. – P. 343-351.
23. *Samosha-Bonet D., Lichtenberg D., Tomer A.* Enhanced erythrocyte adhesiveness / aggregation in obesity corresponds to low-grade inflammation // Obes. Res. – 2003. – Vol. 11, N 3. – P. 403-407.
24. *Schaefer R.M., Schaefer L.* Hypochromic red blood cells and reticulocytes // Kidney Int. Suppl. – 1999. – Vol. 69. – P. S44-S48.
25. *Wohrle J., Nusser T., Hoffmeister A.* Effect of molsidomine on rheological parameters and the incidence of cardiovascular events // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2003. – Vol. 128, N 24. – P. 1333-1337.

УДК 616.718 – 005.4 – 089

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ НЕПРЯМОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

© Суковатых Б.С., Князев В.В., Магомедалиева К.С.

Кафедра общей хирургии Курского государственного медицинского университета

В исследование включено 75 больных мужского пола, перенесших непрямую реваскуляризацию по поводу диффузного поражения артерий нижних конечностей. С помощью опросника MOS SF-36 оценено качество жизни всех пациентов через 6 месяцев после операции.

Наилучшие результаты наблюдались после реваскуляризирующей остеотрепанации, дополненной поясничной химической десимпатизацией под ультразвуковым контролем на стороне поражения.

Ключевые слова: критическая ишемия нижних конечностей, непрямая реваскуляризация, качество жизни.

DYNAMICS OF LIFE QUALITY INDICES IN PATIENTS WITH CRITICAL LOWER LIMB ISCHEMIA AFTER INDIRECT REVASCULARISATION

Sukovatykh B.S., Knyazev V.V., Magomedalieva K.S.

General Surgery Department of the Kursk State Medical University

The study examined 75 male patients who had undergone the indirect revascularization for the diffuse atherosclerotic lesion of lower limb arteries. The life quality was evaluated in all the patients with the aid of a MOS SF-36 questionnaire 6 months later after the operation.

The best results were observed after the revascularizing osteotripanation accompanied with lumbar chemical desympathization under the ultrasound control on the side of the damage.

Key words: critical lower limb ischemia, indirect revascularisation, quality of life.

Хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) страдают в Российской Федерации около 3 млн. человек. У 140-150 тыс. развивается критическая ишемия нижних конечностей (КИНК), которая приводит к высокой ампутации и потере конечностей у 30-40 тыс. человек ежегодно [1, 9].

Среди больных ХОЗАНК самую тяжелую группу составляют пациенты пожилого и старческого возраста с дистальной формой поражения артериального русла голени и стопы, у которых отсутствует воспринимающее сосудистое русло и нет условий для выполнения прямых реконструктивных операций на артериях [7, 9]. Одним из основных способов не прямой реваскуляризации пораженной конечности является реваскуляризирующая остеотрепанация (РОТ) [5]. Однако последняя оказывается неэффективной почти у 32-40% больных с критической ишемией, вследствие недостаточного раскрытия коллатеральных сосудистых сетей (параоссальных, мышечных, межмышечных, параартикуляр-

ных, кожных) на голени в ответ на нанесение перфорационных отверстий в большеберцовой кости [6, 7]. Нам представляется, что одним из путей улучшения реваскуляризации конечности будет создание одной большой костной полости в месте наилучшего кровоснабжения большеберцовой кости с последующей мышечной тампонадой – реваскуляризирующая остеомиопластика (РОМП). После выполнения РОТ и РОМП необходим период в 1,5-3 месяца для развития коллатерального кровообращения, что является слишком долгим сроком для больного с критической ишемией [6]. Одним из способов улучшения периферической гемодинамики у больных с преимущественным поражением дистального сосудистого русла является поясничная симпатэктомия, гемодинамический эффект которой обусловлен снижением сопротивления в пульсовой волне со стороны мелких и мельчайших сосудов. Одновременное выполнение РОТ и традиционной симпатэктомии улучшает результаты лечения больных [3]. Однако производство под интубационным наркозом

традиционного травматического доступа к симпатическому стволу с обширной мобилизацией брюшины и смещением внутренних органов существенно повышает операционно-анестезиологический риск у больных пожилого и старческого возраста с тяжелой соматической патологией. Эндоскопическая симпатэктомия, внедренная в клиническую практику в последние годы [2], хотя и снижает травматизм операции, но требует общего обезболивания и наложения напряженного ретропневмоперитонеума, что крайне нежелательно у больных с дестабилизацией сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Альтернативой хирургическому и эндоскопическому способам является поясничная химическая десимпатизация (ПХД) с введением разрушающего агента (96% этилового спирта, 6% раствора фенола) под контролем компьютерной томографии [4]. Однако использование в качестве контроля рентгеновских аппаратов не позволяет визуализировать ход иглы через рентгенконтрастные структуры забрюшинного пространства. Не следует забывать о лучевой нагрузке на пациента и медперсонал, необходимости наличия дорогостоящего оборудования.

В настоящее время в клинических исследованиях, определяющих успех или неудачу лечения больных с критической ишемией нижних конечностей, важным показателем является качество жизни пациента. Качество жизни рекомендуется в качестве самостоятельного критерия оценки эффективности лечения, по значимости близкое к клиническим и не уступает экономическим критериям [1].

С этой целью предлагаются различные опросники, среди которых наибольшее распространение получили: Европейский опросник качества жизни (Euro-QoL), Ноттингемский профиль здоровья (NHP), краткие формы опросника по 36 и 12 пунктам (SF-36 и SF-12). Российский консенсус "Рекомендуемые стандарты для оценки результатов лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей" предлагают применение опросника MOS SF-36 [6].

Цель исследования: определить влияние различных способов не прямой реваскуляризации на физический и психологический компонент здоровья у больных критической ишемией нижних конечностей на почве диффуз-

ного атеросклеротического поражения сосудистого русла ниже пупартовой связки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведен анализ комплексного обследования и последующего хирургического лечения 75 больных с ХОЗАНК, которые находились в отделении сосудистой хирургии МУЗ ГБ СМП г. Курска в 2000-2006 гг. Все больные были мужского пола в возрасте от 60 до 78 лет. Причиной хронической ишемии был облитерирующий атеросклероз. Продолжительность заболевания колебалась от нескольких месяцев до 19 лет, в среднем – $8,0 \pm 0,5$ года. Проводилось стандартное инструментальное исследование гемодинамики и микроциркуляции по диагностической программе этого заболевания: реовазография, фотоплетизмография, транскутанная оксиметрия, дуплексное ангиосканирование. Критическая ишемия нижних конечностей была подтверждена клинически – наличием болей в покое и инструментально – ЛПИ $\leq 0,4$. При проведении инструментального обследования выявлено диффузное атеросклеротическое поражение сосудистого русла ниже пупартовой связки, что не позволяло выполнить реконструктивную операцию.

У 100% пациентов выявлена различная соматическая патология. При этом у одного и того же больного, как правило, встречалось сочетание нескольких заболеваний. Гипертонической болезнью страдали 46 (61,3%), ишемической болезнью сердца – 34 (45,3%), из которых 18 (24,0%) перенесли инфаркт миокарда, хроническими неспецифическими заболеваниями легких – 31 (41,3%), сахарным диабетом – 10 (13,3%), ишемической болезнью мозга – 8 (10,6%), язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки – 7 (14,0%), мочекаменной болезнью – 5 (6,6%) больных.

Критериями включения пациентов в исследования были: 1) возраст больных старше 60 лет; 2) наличие магистрального кровотока по глубокой артерии бедра и коллатерального кровотока по подколенной или берцовой артериям; 3) невозможность выполнения реконструктивной операции из-за наличия тяжелой сочетанной сопутствующей патологии;

4) диффузное поражение дистального сосудистого русла и плохое состояние путей оттока. Критерии исключения: 1) распространенные ишемические расстройства на стопе и голени; 2) дефицит перфузии ишемизированных тканей, превышающий 75% от должного уровня; 3) ампутация конечности на уровне бедра или верхней трети голени.

В предоперационном периоде проводили прогностические тесты на эффективность десимпатизации: сублингвальное применение нитроглицерина с предшествующим и последующим проведением реовазографии или доплерографии. Пациенты по технологии лечения были разделены на 3 группы.

Первую группу составили 25 пациентов, которым была выполнена РОТ. С целью уменьшения сложности, травматизма и сокращения продолжительности оперативного вмешательства нами предложен набор инструментов и способ выполнения РОТ. В набор входит: дрель медицинская, стилет и направляющая втулка с острым, граненым дистальным концом под сверло диаметром 6 мм, стилет и направляющая втулка с острым, граненым дистальным концом под сверло диаметром 3 мм, перьевое сверло диаметром 6 мм и перьевое сверло диаметром 3 мм.

Технология выполнения РОТ. Под спинномозговой анестезией, после обработки операционного поля, скальпелем производим разрезы кожи и фасции длиной до 5 мм по переднебоковым поверхностям бедра и голени вне проекции сосудисто-нервного пучка. Направляющей втулкой со стилетом перфорируем мягкие ткани до кости. Плотное прилегание втулки к кости острым, граненым дистальным концом предотвращает соскальзывание дрели и защищает мягкие ткани от повреждения. Вращательными движениями стилета наносим выемку в кости, которая является меткой для сверла. Сверлами, через просвет направляющей втулки, с помощью медицинской дрели выполняем 10 трепанационных отверстий в бедренной кости (по 5 с каждой стороны) и 12 трепанационных отверстий в большеберцовой кости (по 6 с каждой стороны) диаметром 6 и 3 мм соответственно. Центр остеотрепанационного отверстия направляем к центру костного канала. Кортикальную пластинку трепанируем до

вскрытия костномозгового канала. Раны не ушиваем.

Из всех способов непрямого реваскуляризации РОТ является наименее травматичной. Перфорационные отверстия в костях закрываются в период от 11 месяцев до 2 лет. Данную операцию мы выполняем при III B и IV A стадии хронической артериальной ишемии.

Во вторую группу вошли 25 больных, которым была выполнена РОМП по оригинальной технологии (патент на изобретение № 2268662) следующим образом. Выполняем разрез мягких тканей по медиальному краю большеберцовой кости от медиального мыщелка до границы верхней и средней трети голени длиной 15 см. Производим послойное рассечение кожи, подкожной жировой клетчатки, поверхностной фасции и надкостницы по медиальному краю большеберцовой кости. Надкостницу отслаиваем распатером в обе стороны на 2 см. Сверлом диаметром 6 мм наносим по 10 трепанационных отверстий через 0,5 см по обе стороны от места рассечения надкостницы на глубину до костномозгового канала. При помощи долота трепанационные отверстия соединяем. Костную пластинку удаляем. Формируем костную полость размерами 10 см в длину и 2 см в ширину. Прилегающую к полости одну из мышц задней группы голени (икроножную или камбаловидную) мобилизуем путем рассечения и отсепарирования фасциальной оболочки с сохранением центрального кровоснабжения. Мышечную ткань размещаем в костномозговом канале и фиксируем 2-3 швами к надкостнице с медиальной и латеральной сторон за фасцию. Полость дренируем полихлорвиниловой трубкой.

Следует подчеркнуть, что РОМП более травматична, чем РОТ. Создание одной большой костной полости при наличии инфекции в мягких тканях может привести к развитию остеомиелита и последующей ампутации. Поэтому данную операцию применяем у больных с хронической артериальной ишемией III A стадии, без ишемического отека и/или некроза пальцев стоп.

В третью группу вошли 25 пациентов, которым РОТ, при положительных прогностических тестах на эффективность десимпатизации, была дополнена ПХД под ультразвуковым контролем, которую выполняем в ран-

нем послеоперационном периоде следующим образом. Больного укладываем на противоположный бок по отношению к пораженной конечности: на правый бок при десимпатизации слева, на левый – при десимпатизации справа. Между кушеткой и боковой поверхностью туловища укладываем поролоновую подушку, что позволяет, за счет контргибания туловища, увеличить расстояние между свободным краем 12 ребра и гребнем подвздошной кости на стороне интереса.

Операционное поле обрабатываем раствором антисептика, ограничиваем зону вмешательства стерильным материалом. Местом пункции в поясничной области является пересечение линии, идущей от свободного края 12 ребра к прямым мышцам спины, что соответствует уровню L2-L3.

Выполняем инфильтрационную, локальную анестезию кожи и подкожной клетчатки иглой 21 G, используя при этом *sol. Lidocaini hydrochloridi* 1%. После достижения местного анальгезирующего эффекта приступаем к пункции забрюшинного пространства, используя для этого иглы 18 G с эхотипированным концом.

Продвижение иглы осуществляем под постоянным ультразвуковым контролем в режиме реального времени, выполняя постоянное предвведение раствора анестетика. Это позволяет проводить "этажную" анестезию и гидропрепаровку, предотвращающую повреждение образований забрюшинного пространства. При касании кончиком иглы боковой поверхности позвонка выполняем дополнительную анестезию. Продвижение иглы осуществляем строго по переднебоковой поверхности позвоночника с одновременным введением анестетика.

Появление у больного ощущения потепления и легкости в конечности является индикатором попадания анестетика в субфасциальное клетчаточное пространство, окружающее симпатический ствол. Выполняем парасимпатическую блокаду *sol. Lidocaini hydrochloridi* 2% – 20 мл с добавлением в него *sol. Adrenalinii hydrochloridi* 0,1 мл 1%. После этого порционно вводим 4,0 мл 96% раствора этилового спирта: 2,0 мл - смещая кончик иглы краниально, 2,0 мл - смещая иглу каудально. Это позволяет достичь увеличения зоны распространения препарата. Извлекаем

иглу, накладываем асептическую повязку. После манипуляции рекомендуем больному постельный режим в течение 20-30 минут для предотвращения сосудистых реакций. Каким-либо осложнений или негативных влияний химической десимпатизации не отмечено. Летальных исходов не было. Противопоказаниями к проведению поясничной химической десимпатизации являются отрицательные результаты нитроглицериновой пробы, ожирение III – IV степени, метеоризм, т.е. условия, препятствующие четкой ультразвуковой визуализации органов забрюшинного пространства.

Качество жизни было оценено с помощью опросника MOS SF-36, нормированного для сосудистых больных [8]. Оценка результатов лечения проводилась на основании анкетного обследования пациентов до и в среднем через 6 месяцев после лечения. Вопросник заполнялся самим больным на основании его собственных переживаний. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни. Количественно оцениваются следующие показатели.

1. *Физическое функционирование (ФФ)*, отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.).

2. *Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (РФ)*, – влияние физического состояния на повседневную рольную деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей).

3. *Интенсивность боли (ИБ)* и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома.

4. *Общее состояние здоровья (ОЗ)* – оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения.

5. *Жизненная активность (ЖА)* подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным.

6. *Социальное функционирование (СФ)* определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение).

7. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (ЭР) предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.).

8. Психическое здоровье (ПЗ) характеризует настроение наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций.

Шкалы интегрируются в два показателя: 1) физический компонент здоровья (ФКЗ) – физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья; 2) психологический компонент здоровья (ПКЗ) – психическое здоровье, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, социальное функционирование, жизненная активность.

В качестве контрольной группы использовали показатели "качества жизни" в общей популяции жителей России.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты оценки качества жизни пациентов представлены в табл. 1.

У пациентов с критической ишемией нижних конечностей дооперационные показатели качества жизни статистически достоверно снижены по всем шкалам, корреляционная связь сильной степени выраженности: ФФ – на 67,9%, РФ и ОЗ – на 65,3%, БФ – на 69%, ЖА – на 51,3%, СФ – на 66,6%, ПЗ – на 42,7%, РЭ – на 29,5%. Интегральные показатели, ФКЗ и ПКЗ, до операции статистически достоверно снижены соответственно на 47,5% и 35,6%. После применения РОТ зафиксировано статистически достоверное уве-

Таблица 1

Результаты оценки качества жизни больных КИНК до и после непрямой реваскуляризации

Шкала MOS SF-36	Общая популяция жителей России	Больные КИНК до операции (n=75)	Больные КИНК после РОТ (n=25)	Больные КИНК после РОМП (n=25)	Больные КИНК после РОТ и ПХС (n=25)
ФФ	96,0±1,7	30,8±2,1 [#]	34,0±1,2 [*]	32,01±3,4 [*]	40,7±3,1 [*]
РФ	90,2±1,8	31,3±3,9 [#]	35,1±4,2 [*]	37,04±2,3 [*]	41,1±2,2 [*]
ФБ	89,4±2,1	27,7±1,5 [#]	34,5±2,2 [*]	39,07±1,7 [*]	40,1±3,3 [*]
ОЗ	73,2±1,9	25,4±5,6 [#]	28,8±1,6 [*]	38,18±6,1 [*]	39,8±2,1 [*]
ЖА	60,2±2,8	29,3±3,9 [#]	29,7±2,1	43,7±0,9 [*]	36,7±1,9 [*]
СФ	84,2±3,2	28,1±5,8 [#]	29,6±1,9	38,43±1,2 [*]	37,6±1,1 [*]
ПЗ	62,4±1,2	35,8±2,1 [#]	36,3±1,5	34,56±2,4	42,3±1,8 [*]
ЭР	61,1±1,7	43,1±1,3 [#]	45,1±2,5	29,71±1,8	52,1±2,1 [*]
ФКЗ	60,2±1,8	31,6±1,9 [#]	36,1±1,7 [*]	38,6±2,1 [*]	43,3±1,4 [*]
ПКЗ	49,1±1,8	31,6±2,1 [#]	32,2±4,1	39,43±3,2 [*]	39,8±1,7 [*]

Примечания:

– корреляционная связь сильной степени выраженности $p < 0,001$ в сравнении с показателями у здоровых лиц.

* – корреляционная связь умеренной степени выраженности $p < 0,05$ в сравнении с показателями до операции.

n – число наблюдений.

личение показателей шкал: ФФ – на 9,4%, РФ – на 10,8%, БФ – на 19,7%, ОЗ – на 11,8%, при этом выявлена умеренная корреляционная связь различий с дооперационными показателями. Увеличение показателей: ЖА – на 1,3%, СФ – на 5,1%, ПЗ – на 1,4%, РЭ – на 4,4% статистически недостоверно. После РОТ статистически достоверно увеличивается показатель ФКЗ на 12,5%. Увеличение показателя ПКЗ на 1,9% статистически недостоверно. Полученные данные свидетельствуют о достоверном позитивном влиянии операции на физическую составляющую жизни больных. Через 2-3 месяца после операции двигательная функция улучшается, уменьшается болевой синдром. Однако в течение шести месяцев больные не могут вернуться к привычной повседневной трудовой деятельности, у них нет ощущения полного здоровья, поэтому и показатели РФ и ОЗ изменяются мало.

Во второй группе отмечается статистически достоверное увеличение показателей шкал: ФБ – на 29,1%, ОЗ – на 33,5%, ЖА – на 33,0%, СФ – на 26,9%, РФ – на 15,5%, ПЗ – на 15,4%, РЭ – на 17,3%, ФКЗ – на 18,1%, ПКЗ – на 19,9%. Статистически недостоверное увеличение показателя ФФ – на 3,75% и достоверное уменьшение шкал "эмоциональная роль" и "психическое здоровье" на 45,1% и 3,6% соответственно говорят о том, что, несмотря на хороший клинический результат операции, эти больные не выполняют должную физическую нагрузку, стараются оградить себя от любого физического труда, боясь каких-либо осложнений. Они постоянно находятся в состоянии эмоционального напряжения, жалуются на собственную неполноценность, беспомощность, что мешает им вернуться к обычному образу жизни. Положительный эффект больные начинают отмечать через 2-3 месяца после операции.

У больных третьей группы зафиксировано статистически достоверное увеличение показателей шкал: ФА – на 24,3%, РФ – на 23,8%, БФ – на 30,9%, ОЗ – на 26,1%, ЖА – на 31,2%, СФ – на 35,3%, ПЗ – на 15,4%, РЭ – на 17,3% и интегральных показателей ФКЗ и ПКЗ на 27% и 21,7% соответственно. После этой операции пациенты быстрее и в более полном объеме возвращаются к повседневной жизни. Следует подчеркнуть, что сразу после

выполнения химической десимпатизации больные отмечают улучшение качества жизни.

Полученные результаты свидетельствуют, что РОМП превосходит по эффективности РОТ. Основными условиями ее выполнения является сохранение магистрального кровотока по глубокой артерии бедра и коллатерального по подколенной или хотя бы одной из берцовых артерий. Кровоснабжение бедренной кости осуществляется одной из ветвей глубокой артерии бедра, а кровоснабжение большеберцовой кости идет либо из подколенной, либо из задней большеберцовой артерии. Окольный путь кровообращения из глубокой артерии бедра в достаточной степени кровоснабжает проксимальный метаэпифиз большеберцовой кости. Предлагаемый способ позволяет сформировать обильную коллатеральную сеть на голени, исходящую из зоны кортикоэктомии, сохранить опороспособной конечность в ближайшем периоде после вмешательства. Кроме этого, преимуществами этого способа являются: малотравматичность и простота выполнения, а также минимальное количество послеоперационных осложнений.

При атеросклеротических окклюзиях бедренно-подколенного сегмента и поражении дистального сосудистого русла целесообразно выполнить РОТ на бедре в сочетании с РОМП на голени. При поражении артерий голени и стопы следует изолированно выполнять РОМП на голени.

РОМП не эффективна и не должна выполняться при разрушении окольного пути кровотока из глубокой артерии бедра в подколенную и берцовые артерии. Клиническими проявлениями данной ситуации являются распространенные ишемические расстройства на стопе и голени в виде ишемического отека и/или некроза пальцев стоп.

Хотя РОТ менее эффективна, чем РОМП, угроза инфицирования костной полости при ее выполнении не велика, что позволяет выполнять эту операцию больным с IV стадии хронической артериальной ишемии с наличием ограниченных некрозов пальцев стоп. РОТ должна дополняться ПХД на стороне поражения под ультразвуковым контролем.

ПХД под ультразвуковым контролем является малоинвазивным патогенетически

обоснованным вмешательством у больных критической ишемией нижних конечностей.

Выполнение ПХД при критической ишемии нижних конечностей позволяет создать дополнительный приток крови в ишемизированные мягкие ткани пораженной конечности вследствие снижения сопротивления в пульсовой волне, увеличения объема и скорости кровотока в микроциркуляторном русле. Химическая десимпатизация имеет обратимый характер. Ее положительный эффект обусловлен развитием парабиоза симпатических ганглиев на протяжении 2-3 месяцев, после которых возникает полное восстановление симпатической иннервации. Поэтому применение химической десимпатизации пораженной конечности в качестве самостоятельного метода лечения критической ишемии не целесообразно. Выполнение РОТ в комбинации с десимпатизацией пораженной конечности позволяет улучшить результаты лечения больных, так как устраняется 2 – 3-месячный промежуток времени, необходимый для достаточного раскрытия коллатеральных сосудистых связей на голени в ответ на нанесение перфорационных отверстий в большеберцовой кости. Следует подчеркнуть, что химическую десимпатизацию необходимо производить только при положительной реакции сосудистого русла на эпидуральную блокаду или нитроглицериновую пробу.

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы.

1. У пациентов с критической ишемией нижних конечностей интегральные показатели качества жизни статистически достоверно снижены: ФКЗ – на 47,5%, ПКЗ – на 35,6%.

2. РОТ приводит к статистически достоверному увеличению лишь физического компонента здоровья, РОМП повышает показатели как физического, так и психологического компонентов здоровья.

3. Наибольшее позитивное влияние на показатели качества жизни у больных с КИНК оказывает РОТ в сочетании с ПХД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абалмасов К.Г., Бузиашвили Ю.И., Морозов К.М., Папоян С.А. Качество жизни больных с хронической ишемией нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2004. – № 2. – С. 8-12.
2. Бурлева Е.П., Смирнов О.А. Размышления по поводу хронической критической ишемии конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 1999. – Т. 5, № 1. – С. 17-21.
3. Гавриленко А.В., Кохан Е.П., Абрамян А.В. и др. Применение поясничной симпатэктомии в лечении облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей – современный взгляд на проблему // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2004. – № 3. – С. 80-85.
4. Генык С.Н., Гудз И.М., Рыжих В.Н., Кмытюк В.М. Поясничная симпатэктомия // *Хирургия*. – 1998. – № 5. – С. 31-32.
5. Зусманович Ф.Н. Новый метод активизации коллатерального кровообращения реваскуляризирующей остеотрепанацией // *Вестник хирургии*. – 1991. – № 5. – С. 114-115.
6. Казанчан П.О., Попов В.А., Белкин А.А. Хроническая критическая ишемия нижних конечностей, результаты реконструктивных операций и реваскуляризирующей остеотрепанации // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. – 1996. – № 6. – С. 316-317.
7. Образцов А.В., Кохан Е.П., Заварина И.К. и др. Патогенетические аспекты операции реваскуляризирующей остеотрепанации // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2000. – № 1. – С. 18-21.
8. Российский консенсус "Рекомендуемые стандарты для оценки результатов лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей". – М., 2001. – 29 с.
9. Савельев В.С., Кошкин В.М. Критическая ишемия конечностей. – М.: Медицина, 1997. – 160 с.

МАЛОТРАВМАТИЧНЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

© Суковатых Б.С., Итинсон А.И., Князев В.В., Магомедалиева К.С.

Кафедра общей хирургии Курского государственного медицинского университета

В исследование включено 85 больных мужского пола с диффузным поражением артерий ниже пуупартовой связки. Пациенты были разделены на 2 группы. В первой группе проведена реваскуляризирующая остеотрепанация бедра и голени, а во второй – последняя дополнена поясничной химической десимпатизацией на стороне поражения под ультразвуковым контролем. В первой группе у 15,5% больных не удалось купировать явление критической ишемии, у пациентов второй группы отрицательной динамики ишемического статуса не зарегистрировано.

Ключевые слова: критическая ишемия нижних конечностей, непрямая реваскуляризация, поясничная химическая десимпатизация.

THE LITTLE TRAUMATIC METHOD IN TREATMENT OF PATIENTS WITH CRITICAL LOWER LIMB ISCHEMIA

Sukovatykh B.S., Itinson A.I., Knyazev V.V., Magomedaliyeva K.S.

General Surgery Department of the Kursk State Medical University

The study examined 75 male patients with the diffuse atherosclerotic lesion of lower limb arteries. The patients were divided into 2 groups. In the first group the revascularizing osteotripanation of the shin and leg was performed. In the second group the revascularizing osteotripanation was accompanied with lumbar chemical desympathization under ultrasound control on the side of the damage. The critical ischemial alteration didn't reduce in 15.5% patients in the first group. In the second group the negative dynamics wasn't recorded.

Key words: critical lower limb ischemia, indirect revascularization, lumbar chemical desympathization.

Хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК) на почве хронических облитерирующих заболеваний артерий (ХОЗАНК) страдает в Российской Федерации около 3 млн. человек. У 140-150 тысяч развиваются критические нарушения микроциркуляции, которые приводят к высокой ампутации и потери конечности у 30-40 тыс. человек ежегодно [1, 9].

Одним из основных способов непрямой реваскуляризации пораженной конечности является РОТ [5]. Однако последняя оказывается неэффективной почти у 32-40% больных с критической ишемией, вследствие недостаточного раскрытия коллатеральных сосудистых сетей (параоссальных, мышечных, межмышечных, параартикулярных, кожных) на голени в ответ на нанесение перфорационных отверстий в большеберцовой кости [7, 8]. Кроме того, после выполнения РОТ необходим период в 1,5-3 месяца для развития коллатерального кровообращения, что является слишком долгим сроком для больного с критической ишемией [6]. Одним из способов

улучшения периферической гемодинамики у больных с преимущественным поражением дистального сосудистого русла является поясничная симпатэктомия, гемодинамический эффект которой обусловлен снижением сопротивления в пульсовой волне со стороны мелких и мельчайших сосудов. Одновременное выполнение РОТ и традиционной симпатэктомии улучшает результаты лечения больных [3]. Однако производство под интубационным наркозом традиционного травматического доступа к симпатическому стволу с обширной мобилизацией брюшины и смещением внутренних органов существенно повышает операционно-анестезиологический риск у больных пожилого и старческого возраста с тяжелой соматической патологией. Эндоскопическая симпатэктомия, внедренная в клиническую практику в последние годы [2], хотя и снижает травматизм операции, но требует общего обезболивания и наложения напряженного ретропневмоперитонеума, что крайне нежелательно у больных с дестабили-

зацией сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Альтернативой хирургическому и эндоскопическому способам является ПХД с введением разрушающего агента (спирт, фенол) в симпатический ствол под контролем компьютерной томографии [4]. К сожалению, данный метод не нашел широкого применения ввиду необходимости дорогостоящей аппаратуры, лучевой нагрузки на больного и медицинский персонал.

Цель исследования: разработать малотравматичный способ улучшения микроциркуляции у больных с хронической критической ишемией нижних конечностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведен анализ комплексного обследования 85 больных ХИНК. Все больные были мужского пола. Возраст больных колебался от 38 до 72 лет. Облитерирующим атеросклерозом страдали 80, тромбангиитом – 5 больных. Хроническая ишемия конечностей 3 степени обнаружена у 45 (52,9%), 4 степени – у 40 (47,1%) больных. Изучение артериального притока и венозного оттока из микроциркуляторного русла пораженной конечности проводили при помощи реовазографии, ультразвукового ангиосканирования и доплерографии.

Малотравматичные способы лечения КИНК применялись у 85 больных. Критериями включения пациентов в группу больных, подвергшихся оперативному лечению, были: 1) критическая ишемия нижних конечностей, подтвержденная клинически – наличием болей в покое и инструментально – ЛПИ \leq 0,4; 2) наличие магистрального кровотока по глубокой артерии бедра и коллатерального кровотока по подколенной или берцовым артериям; 3) невозможность выполнения реконструктивной операции из-за наличия тяжелой сопутствующей соматической патологии. Критерии исключения: 1) распространенные ишемические расстройства на стопе и голени; 2) наличие очагов инфекции, которые могут быть источником инфицирования формируемых костных полостей; 3) ампутация конечности на уровне бедра или верхней трети голени.

В предоперационном периоде проводили прогностические тесты на эффективность десимпатизации: эпидуральную блокаду или сублигвальное применение нитроглицерина с предшествующим и последующим проведением реовазографии или доплерографии.

Пациенты по технологии лечения были разделены на 2 группы. При отрицательном результате прогностического теста на эффективность десимпатизации больным выполнялась РОТ. При положительном результате прогностического теста на эффективность десимпатизации РОТ была дополнена ПХД под ультразвуковым контролем.

Первую группу составили 45 пациентов, которым была выполнена РОТ.

Технология выполнения РОТ. Под спинномозговой анестезией, после обработки операционного поля, скальпелем производим разрезы кожи и фасции длиной до 5 мм по переднебоковым поверхностям бедра и голени вне проекции сосудисто-нервного пучка. Направляющей втулкой со стилетом перфорируем мягкие ткани до кости. Плотное прилегание втулки к кости острым, граненым дистальным концом предотвращает соскальзывание дрели и защищает мягкие ткани от повреждения. Вращательными движениями стилета наносим выемку в кости, которая является меткой для сверла. Сверлами, через просвет направляющей втулки, с помощью медицинской дрели выполняем 10 трепанационных отверстий в бедренной кости (по 5 с каждой стороны) и 12 трепанационных отверстий в большеберцовой кости (по 6 с каждой стороны) диаметром 6 и 3 мм соответственно. Центр остеотрепанационного отверстия направляем к центру костного канала. Кортикальную пластинку трепанируем до вскрытия костномозгового канала. Раны не ушиваем.

Во вторую группу вошли 40 пациентов, которым РОТ, при положительных прогностических тестах на эффективность десимпатизации, была дополнена ПХД под ультразвуковым контролем (патент на изобретение № 2289399), которую выполняем в раннем послеоперационном периоде следующим образом. Больного укладываем на противоположный бок по отношению к пораженной конечности: на правый бок при десимпатизации слева, на левый – при десимпатизации справа.

Между кушеткой и боковой поверхностью туловища укладываем поролоновую подушку, что позволяет, за счет контргибания туловища, увеличить расстояние между свободным краем 12 ребра и гребнем подвздошной кости на стороне интереса.

Операционное поле обрабатываем раствором антисептика, ограничиваем зону вмешательства стерильным материалом. Местом пункции в поясничной области является пересечение линии, идущей от свободного края 12 ребра к прямым мышцам спины, что соответствует уровню L2-L3.

Выполняем инфильтрационную, локальную анестезию кожи и подкожной клетчатки иглой 21 G, используя при этом sol. Lidocaini hydrochloridi 1%. После достижения местного анальгезирующего эффекта приступаем к пункции забрюшинного пространства, используя для этого иглы 18 G с эхотипированным концом.

Продвижение иглы осуществляем под постоянным ультразвуковым контролем в режиме реального времени, выполняя постоянное предварительное введение раствора анестетика. Это позволяет проводить "этажную" анестезию и гидропрепаровку, предотвращающую повреждение образований забрюшинного пространства. При касании кончиком иглы боковой поверхности позвонка выполняем дополнительную анестезию. Продвижение иглы осуществляем строго по переднебоковой поверхности позвоночника с одновременным введением анестетика.

Появление у больного ощущения потепления и легкости в конечности является индикатором попадания анестетика в субфасциальное клетчаточное пространство, окру-

жающее симпатический ствол. Выполняем парасимпатическую блокаду sol. Lidocaini hydrochloridi 2% – 20 мл с добавлением в него sol. Adrenalinii hydrochloridi 0,1 мл 1%. После этого порционно вводим 4,0 мл 96% раствора этилового спирта: 2,0 мл - смещая кончик иглы краниально, 2,0 мл - смещая иглу каудально. Это позволяет достичь увеличения зоны распространения препарата. Извлекаем иглу, накладываем асептическую повязку. После манипуляции рекомендуем больному постельный режим в течение 20-30 минут для предотвращения сосудистых реакций. Каких-либо осложнений или негативных влияний химической десимпатизации не отмечено. Летальных исходов не было. Противопоказаниями к проведению поясничной химической десимпатизации являются отрицательные результаты нитроглицериновой пробы, ожирение III – IV степени, метеоризм, т.е. условия, препятствующие четкой ультразвуковой визуализации органов забрюшинного пространства.

Оценку клинического статуса больных проводили с помощью шкалы Rutherford et al. [10], рекомендованной в качестве стандарта результата хирургического лечения критической ишемии Российским обществом ангиологов и сосудистых хирургов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Количественная характеристика периферической гемодинамики и микроциркуляции у больных ХОЗАНК до операции, через 7 суток и 3 месяца после выполнения непрямой реваскуляризации представлена в табл. 1.

Таблица 1

Динамика показателей периферической гемодинамики и микроциркуляции в зависимости от вида непрямой реваскуляризации

Показатели гемодинамики и микроциркуляции	Больные ХОЗАНК				
	До лечения	Группа 1 (n=45)		Группа 2 (n=40)	
		На 7-е сутки	Через 3 месяца	На 7-е сутки	Через 3 месяца
РИ	0,17±0,07	0,19±0,04 [#]	0,27±0,05 [#]	0,40±0,02 [#]	0,36±0,06 [#]
ЛПИ	0,31±0,05	0,33±0,05 [#]	0,39±0,06 [#]	0,51±0,03 [#]	0,43±0,02 [#]
КИ	21,7±0,8	22,8±0,8 [#]	26,1±1,9 [#]	29,7±1,3 [#]	27,1±0,8 [#]
TcPO ₂	25,1±1,3	25,4±1,3 [#]	29,3±1,6 [#]	36,3±1,9 [#]	32,1±0,7 [#]

Таблица 2

Динамика клинического статуса пациентов в зависимости от вида непрямой реваскуляризации

Баллы	Эффективность	Больные ХОЗАНК			
		Группа 1 (n=45)		Группа 2 (n=40)	
		Абс.	%	Абс.	%
+3	Значительное улучшение	–	–	–	–
+2	Умеренное улучшение	8	17,8	28	62,3
+1	Минимальное улучшение	30	66,7	12	26,7
0	Без изменений	1	2,2	–	–
–1	Минимальное ухудшение	–	–	–	–
–2	Умеренное ухудшение	–	–	–	–
–3	Значительное ухудшение	6	13,3	–	–

Статистически достоверных различий в показателях гемодинамики и микроциркуляции до операции у больных первой и второй групп не было. В ближайшем послеоперационном периоде у больных первой группы отмечался положительный клинический эффект, обусловленный уменьшением болевого синдрома и некоторым потеплением кожи пораженной конечности. Параметры периферического кровообращения и микроциркуляции изменились незначительно. Положительная их динамика зарегистрирована лишь через 2-3 месяца после операции. После непрямой реваскуляризации при помощи РОТ увеличение РИ произошло в среднем на 58,8%, ЛПИ – на 18,2%, КИ – на 20,3%, ТсрО₂ – на 16,7%.

В ближайшем послеоперационном периоде у больных второй группы отмечались дистальный ангидроз, потепление дистальных отделов конечности, что является одним из основных клинических проявлений прекращения симпатического влияния, и выраженное уменьшение болевого синдрома. При инструментальном обследовании зафиксировано статистически достоверное увеличение показателей: РИ – в среднем на 135,3%, ЛПИ – на 64,5%, КИ – 36,9%, ТсрО₂ – на 44,6%. Эти изменения сохранялись в течение двух месяцев. Через 3 месяца отмечается не-

которое снижение показателей, что связано с частичной регенерацией симпатических нервных волокон.

Динамика клинического статуса пациента после выполнения реваскуляризирующих операций представлена в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что у 38 (84,5%) пациентов первой группы отмечено умеренное и минимальное улучшение клинического статуса, что проявлялось значительным уменьшением интенсивности болей в покое, отказом от применения анальгезирующих средств. У 1 (2,2%) клинического улучшения не зарегистрировано (0 по Рутерфорду). Однако явления ишемии не нарастали. У 6 (13,3%) больных наблюдалось прогрессирование ишемии и была произведена большая высокая ампутация бедра (–2 по Рутерфорду). Суммарно у 7 (15,6%) пациентов проявления критической ишемии не были купированы.

Динамика клинического статуса пациентов второй группы была более позитивной. У 28 (62,3%) пациентов отмечено значительное улучшение (+2), которое проявлялось исчезновением в покое ишемической симптоматики. Еще у 12 (26,7%) больных зарегистрировано минимальное улучшение, опороспособность конечности удалось сохранить. Отрицательной динамики ишемического статуса у больных 2 группы не зарегистрировано.

Проведенное исследование позволяет сделать следующее заключение. У больных с тяжелой соматической патологией с наличием магистрального кровотока по глубокой артерии бедра и коллатерального кровотока по подколенной или берцовым артериям реваскуляризирующая остеотрепанация должна дополняться поясничной химической десимпатизацией на стороне поражения под ультразвуковым контролем при положительных предоперационных прогностических тестах.

Поясничная химическая десимпатизация является патогенетически обоснованным вмешательством у больных критической ишемией нижних конечностей, о чем свидетельствует статистически достоверное увеличение показателей, характеризующих состояние макрогемодинамики (увеличение объемного кровотока, по данным реовазографии, в среднем на 135,3% и магистрального кровотока, по данным доплерографии, на 64,5%) и микрогемодинамики (увеличение КИ, по данным фотоплетизмографии, на 36,9%, $TsrO_2$ – на 44,6%).

Выполнение РОТ в комбинации с десимпатизацией пораженной конечности позволяет улучшить результаты лечения больных, так как устраняется 2 – 3-месячный промежуток времени, необходимый для достаточного раскрытия коллатеральных сосудистых связей на голени в ответ на нанесение перфорационных отверстий в большеберцовой кости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абалмасов К.Г., Бузиаивили Ю.И., Морозов К.М., Папоян С.А. Качество жизни больных с хронической ишемией нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2004. – № 2. – С. 8-12.

2. Бурлева Е.П., Галимзянов Ф.В. Опыт применения открытой ретроперитонеоскопии для выполнения поясничной симпатэктомии // *Эндоскопическая хирургия*. – 1999. – № 4. – С. 50-52.
3. Гавриленко А.В., Кохан Е.П., Абрамян А.В. и др. Применение поясничной симпатэктомии в лечении облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей – современный взгляд на проблему // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2004. – № 3. – С. 80-85.
4. Генык С.Н., Гудз И.М., Рыжик В.Н., Кмытук В.М. Поясничная симпатэктомия // *Хирургия*. – 1998. – № 5. – С. 31-32.
5. Зусманович Ф.Н. Новый метод активизации коллатерального кровообращения реваскуляризирующей остеотрепанацией // *Вестник хирургии*. – 1991. – № 5. – С. 114-115.
6. Зусманович Ф.Н. Пятилетний опыт применения реваскуляризирующей остеотрепанации при окклюзионных заболеваниях артерий конечностей // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. – 1994. – № 5. – С. 50-53.
7. Казанчан П.О., Попов В.А., Белкин А.А. и др. Хроническая критическая ишемия нижних конечностей, результаты реконструктивных операций и реваскуляризирующей остеотрепанации // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. – 1996. – № 6. – С. 316-317.
8. Образцов А.В., Кохан Е.П., Заварина И.К. и др. Патогенетические аспекты операции реваскуляризирующей остеотрепанации // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2000. – № 1. – С. 18-21.
9. Савельев В.С., Кошкин В.М. Критическая ишемия нижних конечностей. – М.: Медицина, 1997. – 160 с.
10. Rutherford R.B., Baker J.D., Ernst C. et. al. Recommended standards for reports delivering with low extremity by ischemia: revised version // *J. Vasc. Surg.* – 1997. – Vol. 25. – P. 517-538.

УДК 616.34 – 008.87 – 053.4:615.03

КОРРЕКЦИЯ ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

© Шишкина Т.А., Куприна Н.П., *Миронов А.Ю., Киямов А.Р., Шишкина Ю.Ю.

Кафедра детских инфекционных болезней
Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко, Воронеж;
*кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии
Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва

Проведено обследование 109 часто болеющих детей в возрасте от 4 до 6 лет. Бактериологические исследования показали наличие у 96 детей дисбактериоза кишечника. Иммунологический скрининг выявил нарушение иммунного статуса у 99 детей. В результате лечения пробиотиком "Биовестин-лакто" улучшилось состояние микрофлоры кишечника и показателя IgA. Комбинированное применение "Биовестин-лакто" с иммунокорректорами анаферон и циклоферон способствовало нормализации микробиоценоза кишечника, иммунорегуляторного индекса CD₄/CD₈, улучшению показателей гуморального и клеточного иммунитета. Таким образом, показана эффективность коррекции дисбиотических и иммунологических нарушений пробиотиком "Биовестин-лакто" в комплексе с иммунокорректорами.

Ключевые слова: дисбактериоз, иммунный статус, "Биовестин-лакто", анаферон, циклоферон.

CORRECTION OF DISBIOSIS OF INTESTINE IN CHILDREN

Shishkina T.A., Kuprina N.P., Mironov A.Yu., Kiyamov A.R., Shishkina Yu.Yu.

The Department of Children Infection Diseases of the N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, Voronezh;

Microbiology, Virusology & Immunology Department of the I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

The examination of 109 frequently being ill children at the age of 4-6 years has been carried out. The bacteriological researches have shown the presence of the intestinal dysbacteriosis in 96 children. The immunological screening has revealed the disturbances of the immune status in 99 children. As a result of treatment by "Biovestin-lacto" both the state of intestinal micro flora and index IgA have improved. The combined administration of "Biovestin-lacto" with immunocorrectors Anaferon and Cycloferon contributed to normalizing the intestinal microbio-cenosis, immunoregulatory index CD₄/CD₈, to an improvement in the indices of humoral and cellular immunity. Thus, the effectiveness of the correction of dysbiotic and immunological disturbances with the probiotics "Biovestin-lacto" and immunocorrectors Anaferon and Cycloferon is shown.

Key words: dysbacteriosis, immune status, "Biovestin-lacto", Anaferon, Cycloferon.

Вопросы лечения дисбиоза кишечника являются актуальными и обсуждаются в работах многих исследователей [2, 4, 11]. Распространенность данного клинико-лабораторного синдрома во всех возрастных группах населения, полиэтиологичность его возникновения, разнообразие дисбаланса в микробном пейзаже, полиморфность клинических проявлений определяют непрерывающийся поиск и совершенствование способов коррекции [9].

Микрофлора кишечника может изменяться под влиянием многих факторов, что приводит к нарушению нормальных соотношений между различными видами микробов и их распределению по отделам кишечника [3]. Появление дисбиотической микрофлоры ха-

рактеризуется, как правило, уменьшением или полным исчезновением отдельных представителей аутохтонной микрофлоры с одновременным преобладанием аллохтонных видов, присутствующих в норме в минимальном количестве. Нарушение микробного баланса неблагоприятным образом отражается на различных функциях кишечника – ферментативной, витаминсинтезирующей, детоксикационной, иммуногенной, что в конечном итоге влияет на состояние всего организма [10].

Дисбиоз кишечника нередко сопровождается нарушением в состоянии иммунной системы [13, 14, 15]. По данным литературы, у детей с дисбиозом значительно чаще регистрируются повторные ОРЗ, в большей степени

возрастает риск хронизации заболеваний и создаются предпосылки для развития аллергических реакций [8, 18, 19]. В свою очередь, острые тяжёлые заболевания кишечника и дыхательных путей, сопровождающиеся развитием осложнений и требующие антибиотикотерапии, усугубляют нарушения микробиоценоза кишечника [5, 16, 17]. В последние годы определённый вклад в развитие дисбиоза вносит неблагоприятная экологическая обстановка, особенно в крупных промышленных городах [12]. К воздействию факторов экологического риска наиболее чувствительны дети в силу своего роста и незавершенности развития и становления многих систем организма. Своевременная диагностика и адекватная коррекция микрофлоры кишечника является существенным необходимым элементом комплекса мероприятий по уменьшению числа часто болеющих детей, повышению колонизационной резистентности и иммунного статуса.

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния микрофлоры толстой кишки у детей дошкольного возраста и оценка эффективности способов коррекции дисбиоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наблюдения проводились на базе детских садов и детских поликлиник различных районов г. Воронежа. Комплексно обследованы 109 детей в возрасте от 4 до 6 лет, из них до 5 лет – 67,9%, старше – 32,1% (мальчики – 43,9%, девочки – 56,1%).

Из анамнеза установлено, что у матерей наблюдаемых детей в 44,8% случаев имелись хронические заболевания: гестоз первой половины беременности – 35,5%, гестоз второй половины беременности – 80,2%, угроза прерывания – 50,9%, анемия – 52,8%. Более половины детей (52,8%) переведены на раннее (до 6 месяцев) искусственное вскармливание, у 63,2% наблюдаемых детей отмечались аллергические реакции различной степени выраженности. У 24,8% обследованных детей выявлена хроническая патология, в том числе ЖКТ – у 18,6%, ЛОР-органов – у 20,0%. В анамнезе 16,0% детей перенесли ОКИ, у 19,0% отмечали дисбиоз кишечника. Кон-

трольную группу составили 44 практически здоровых ребенка, посещающих те же детские сады.

Обследование проводилось по разработанной нами методике 2-кратно (до и после коррекции), не ранее чем через 2 недели после проведенного курса лечения, через 3 недели после последнего эпизода ОРЗ и приёма антибиотиков. Диагноз дисбиоза кишечника основывался на результатах клинического обследования детей и данных микробиологического исследования кала в соответствии с требованиями приложения к приказу Минздрава России от 9 июня 2003 г. № 231 (ОСТ 91500.11.0004-2003).

При проведении иммунологического скрининга у 99 детей исследовали уровень IgA, IgM, IgG методом ИФА с использованием тест-систем производства ЗАО "Вектор-Бест" (Новосибирск). Типирование лимфоцитов периферической крови осуществлялось в РИФ с использованием моноклональных антител к рецепторам лимфоцитов. Анализ иммунологических показателей проводили по методу А.М. Земскова (1994).

Статистическая обработка данных производилась с использованием параметрических и непараметрических критериев. Математическая обработка полученных результатов выполнялась по стандартным статистическим алгоритмам.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обследование проводилось по однотипному плану. При осмотре у 8,3% детей пальпировались спазмированные участки толстой кишки, у 11,4% – умеренное вздутие живота, урчание. У 18,0% детей отмечалась прозрачная слизь на поверхности фекалий, непереваренные частицы пищи – у 22,5%. Дети предъявляли жалобы на снижение аппетита, изжогу, эпизодически возникающую тошноту, боли в животе, неустойчивый стул, запоры.

Бактериологическое исследование выявило нарушение видового и количественного состава микрофлоры кишечника у 96 (88,1%) детей (табл. 1). У 76 (79,2%) из них отмечался дисбаланс содержания полноценной *E. coli*: выраженное снижение у 31 (40,8%) ребёнка, повышение – у 45 (59,2%). Нормальное со-

Показатели микробиоценоза кишечника у детей, посещающих дошкольные учреждения г. Воронежа

Показатели, КОЕ/г	Норма		Дети с дисбиозом толстой кишки	
	n	M±m	n	M±m
<i>E. coli</i> со сниженными ферментативными свойствами	24	45x10 ⁶ ±18x10 ⁶	96	112x10 ⁶ ±17x10 ⁶ *
<i>E. coli</i> Hly ⁺	24	0,0	96	3,6x10 ⁶ ±2,4x10 ⁶
Всего <i>E. coli</i>	24	353x10 ⁶ ±20x10 ⁶	96	359x10 ⁶ ±17x10 ⁶
<i>Proteus</i> spp.	24	0,042x10 ⁴ ±0,0042x10 ⁴	96	0,4x10 ⁴ ±0,15x10 ⁴ *
<i>Proteus vulgaris</i>	24	0,042x10 ⁴ ±0,0042x10 ⁴	96	0,27x10 ⁴ ±0,11x10 ⁴
<i>Proteus mirabilis</i>	24	0,042x10 ⁴ ±0,0042x10 ⁴	96	0,14x10 ⁴ ±0,12x10 ⁴
<i>Enterococcus</i> spp.	24	0,46x10 ⁶ ±0,003x10 ⁶	96	0,49x10 ⁶ ±0,0005x10 ⁶
<i>E. faecalis</i>	24	0,002x10 ⁶ ±0,002x10 ⁶	96	0,0005x10 ⁶ ±0,0005x10 ⁶
<i>S. aureus</i>	24	0,0	96	52,6±52,1
<i>Candida</i> sp[p.	24	0,33x10 ³ ±0,098x10 ³	96	0,36x10 ³ ±0,05x10 ³
<i>Bifidobacterium</i> spp.	24	9,6x10 ¹⁰ ±0,37x10 ¹⁰	96	9,9x10 ¹⁰ ±0,9x10 ¹⁰
<i>Lactobacillus</i> spp.	24	72,9x10 ⁶ ±8,8x10 ⁶	96	28,1x10 ⁶ ±4,3x10 ⁶ **

Примечание: * – достоверность отличия при p<0,01; ** – достоверность отличия при p<0,001.

держание *E. coli* отмечалось лишь у 20,8%. *E. coli* со сниженной ферментативной активностью определялись у 50 (52,1%), *E. coli* Hly⁺ – у 3-х детей. Количество лактобактерий оказалось ниже нормы у 17 (17,7%) детей. Более чем у трети детей отмечалось незначительное снижение бифидофлоры. На фоне уменьшения содержания аутохтонной микрофлоры у 48 (50,0%) детей диагностирована колонизация толстой кишки УПМ: грибы рода *Candida* – у 38,7%, *Proteus* – 20,4% (*Proteus vulgaris* – 89,5%, *Proteus mirabilis* – 10,5%, *S. aureus* – 3,2%).

При исследовании иммунного статуса детей с дисбиозом выявлено достоверное увеличение уровня CD₈ (при p<0,001), снижение уровней CD₃ (при p<0,01) и IgA (при p<0,001) в сыворотке крови (рис. 1). Маркерами иммунных нарушений являлись показатели гуморального и Т-клеточного звеньев иммунитета: CD₃, CD₈, IgA₂.

По результатам рандомизации дети с установленным дисбиозом кишечника были распределены по 3 группам, в каждой из которых по определенной схеме проводили коррекцию.

I группа (26 детей) получала пробиотик "Биовестин-лакто" – жидкий комплексный бактериальный препарат, содержащий в сво-

ем составе 2 штамма бифидобактерий: *B. bifidum* 791 и *B. odolescentis* MC-42 и *Lactobacterium plantarum* 8 PA3. В 1 мл находится 10¹⁰ живых бифидобактерий, 10⁸ живых лактобактерий. "Биовестин-лакто" зарегистрирован в Министерстве здравоохранения РФ, регистрационный номер № 000875. P.643.06.99. Препарат назначали по схеме: 2 мл 2 раза в день за 30 минут до еды в течение 3-х недель.

Бактериологическое исследование I группы до лечения выявило достоверное снижение среднего уровня содержания лактобактерий относительно нормативных показателей. По результатам частотного анализа определялось снижение логарифма (Lg) концентрации лактобактерий у 16,0% обследованных дошкольников (Lg₃ – 75,0%, Lg₄ – 25,0%). Дисбаланс в количестве полноценной *E. coli* отмечался у 80,0% (в виде снижения у 60,0%, увеличения – у 40,0%), частота обнаружения *E. coli* со сниженной ферментативной активностью – у 60,0%. Ассоциации микробов выявлены у 16,7% (2-х и 3-х микробов по 50,0%) детей, при этом чаще встречалось сочетание *S. aureus* с грибами рода *Candida*. У 48,0% детей из кала выделены УПМ: *Proteus* spp. – 12,0% (*Proteus vulgaris* – 66,7%, *Proteus mirabilis* – 33,3%), *S. aureus* – 8%, грибы рода *Candida* – 40,0%.

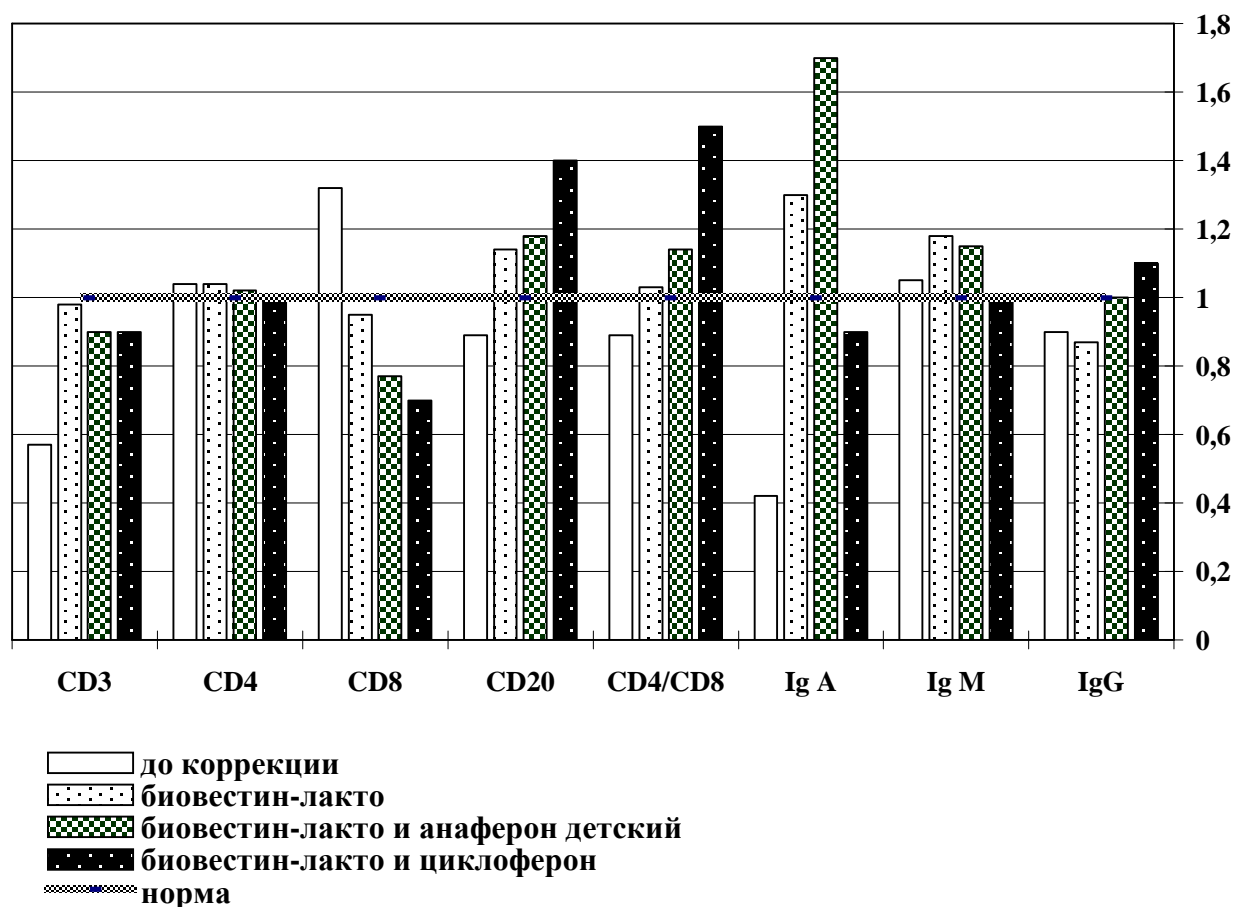


Рис. 1. Показатели иммунного статуса детей, получавших пробиотики и иммуномодуляторы.

Повторное бактериологическое исследование кала, проведённое после коррекции "Биовестин-лакто", выявило увеличение до нормативных значений среднего показателя концентрации лактобактерий (при $p < 0,005$). Значительно уменьшилось содержание *E. coli* со сниженными ферментативными свойствами (при $p < 0,005$). У 60% детей отмечалась нормализация количества полноценной *E. coli*. Уменьшился процент выявления *E. coli* со сниженной ферментативной активностью, УПМ в динамике не обнаруживалась (табл. 2). Применение "Биовестин-лакто" оказало стимулирующее влияние на уровень IgA в сыворотке крови. Значительного влияния на другие исследованные показатели иммунитета "Биовестин-лакто" не обнаружено (рис. 1).

II группе (27 детей) назначено комплексное лечение – "Биовестин-лакто" и анаферон детский, содержащий сверхмалые дозы АТ к γ -интерферону человека. "Биовестин-лакто" применяли по схеме, аналогичной в I группе, анаферон назначали в течение 1 месяца по 1 табл. 1 раз в день.

Бактериологическое исследование II группы до лечения выявило достоверное снижение (при $p < 0,01$) среднего уровня содержания лактобактерий, дисбаланс *E. coli* у 71,5%, повышение содержания *E. coli* со сниженными ферментативными свойствами у 59,1% детей. У 2-х детей обнаружена *E. coli Hly⁺*. У 45,5% детей определялись УПМ: *Proteus vulgaris* – 13,5%, грибы рода *Candida* – 31,5%. После проведённой коррекции бактериологическое исследование кала показало улучшение микрофлоры кишечника с нормализацией содержания лактобактерий, исчезновением дисбаланса *E. coli*. *E. coli Hly⁺* не выявлялись, грибы рода *Candida* после лечения высевались только у 1 ребёнка (табл. 3). При сопоставлении показателей иммунной системы до и после коррекции "Биовестин-лакто" и анафероном у детей была выявлена положительная динамика в содержании CD₈ и IgA (рис. 1). До лечения определялось достоверное снижение IgA и повышение CD₈ в сыворотке крови (при $p < 0,05$). По результатам частотного анализа признаки значительного

Таблица 2

Показатели микробиоценоза кишечника у детей, получавших "Биовестин-лакто"

Показатели	Показатели нормы n=24	До лечения n=26	После лечения n=26
	M±m	M±m	M±m
Е. coli со сниженными ферментативными свойствами	$45 \times 10^6 \pm 18 \times 10^6$	$99 \times 10^6 \pm 31 \times 10^6$	$1,4 \times 10^6 \pm 0,98 \times 10^6^{**}$
Е. coli Hly+	0,0	$5,1 \times 10^6 \pm 5,1 \times 10^6$	0,0±0,0
Всего Е. coli	$353 \times 10^6 \pm 20 \times 10^6$	$312 \times 10^6 \pm 300 \times 10^5$	$369 \times 10^6 \pm 10,2 \times 10^6$
Proteus	$0,042 \times 10^4 \pm 0,0042 \times 10^4$	$0,12 \times 10^4 \pm 0,7 \times 10^3$	0,0±0,0
Proteus vulgaris	$0,042 \times 10^4 \pm 0,0042 \times 10^4$	$0,083 \times 10^4 \pm 0,06 \times 10^4$	0,0±0,0
Proteus mirabilis	$0,042 \times 10^4 \pm 0,0042 \times 10^4$	$0,04 \times 10^4 \pm 0,04 \times 10^4$	0,0±0,0
Enterococcus	$0,46 \times 10^6 \pm 0,003 \times 10^6$	$0,5 \times 10^6 \pm 0,0$	$0,28 \times 10^6 \pm 0,1 \times 10^6$
Е. faecalis	$0,002 \times 10^6 \pm 0,002 \times 10^6$	0,0±0,0	0,0±0,0
S. aureus	0,0	$2 \times 10^2 \pm 1,9 \times 10^2$	0,0±0,0
Candida	$0,33 \times 10^3 \pm 0,098 \times 10^3$	$0,4 \times 10^3 \pm 0,1 \times 10^3$	0,0±0,0
Bifidobacterium	$9,6 \times 10^{10} \pm 0,37 \times 10^{10}$	$10 \times 10^{10} \pm 0,0$	$9,2 \times 10^{11} \pm 0,53 \times 10^{10}$
Lactobacillus	$72,9 \times 10^6 \pm 8,8 \times 10^6$	$38 \times 10^6 \pm 9,4 \times 10^6^*$	$128 \times 10^6 \pm 8,2 \times 10^6^{\#}$

Примечание: * – различия достоверны от нормативных значений при $p < 0,05$; # – различия достоверны от исходного уровня при $p < 0,005$.

Таблица 3

Показатели микробиоценоза кишечника у детей, получавших "Биовестин-лакто" и анаферон детский

Показатели	Показатели нормы n=24	До лечения n=27	После лечения n=27
	M±m	M±m	M±m
Е. coli со сниженными ферментативными свойствами	$45 \times 10^6 \pm 18 \times 10^6$	$127 \times 10^6 \pm 35 \times 10^6$	$1,1 \times 10^6 \pm 0,84 \times 10^6^{***}$
Е. coli Hly+	0,0	$8,6 \times 10^6 \pm 8,6 \times 10^6$	0,0
Всего Е. coli	$353 \times 10^6 \pm 20 \times 10^6$	$354 \times 10^6 \pm 30 \times 10^5$	$327 \times 10^6 \pm 21,7 \times 10^6$
Proteus	$0,042 \times 10^4 \pm 0,0042 \times 10^4$	$0,13 \times 10^4 \pm 0,7 \times 10^3$	0,0
Proteus vulgaris	$0,042 \times 10^4 \pm 0,0042 \times 10^4$	$0,13 \times 10^4 \pm 0,7 \times 10^3$	0,0
Proteus mirabilis	$0,042 \times 10^4 \pm 0,0042 \times 10^4$	0,0	0,0±0,0
Enterococcus	$0,46 \times 10^6 \pm 0,003 \times 10^6$	$0,5 \times 10^6 \pm 0,0$	$0,17 \times 10^6 \pm 0,07 \times 10^6^*$
Е. faecalis	$0,002 \times 10^6 \pm 0,002 \times 10^6$	0,0	0,0
S. aureus	0,0	0,0	0,0
Candida	$0,33 \times 10^3 \pm 0,098 \times 10^3$	$0,32 \times 10^3 \pm 0,1 \times 10^3$	$0,062 \times 10^3 \pm 0,053 \times 10^3^{* \#}$
Bifidobacterium	$9,6 \times 10^{10} \pm 0,37 \times 10^{10}$	$10 \times 10^{10} \pm 0,0$	$10 \times 10^{11} \pm 0,0$
Lactobacillus	$72,9 \times 10^6 \pm 8,8 \times 10^6$	$8,2 \times 10^6 \pm 4,5 \times 10^6$	$137 \times 10^6 \pm 9,3 \times 10^6^{* \# \#}$

Примечание: * – различия достоверны от нормативных значений при $p < 0,05$; # – различия достоверны от исходного уровня при $p < 0,05$; ## – различия достоверны от исходного уровня при $p < 0,01$.

иммунологического дисбаланса после применения препаратов обнаруживались у достоверно меньшего числа детей (до коррекции - у 92,6%, по окончании - у 68,0%). После терапии "Биовестин-лакто" и анафероном дет-

ским в группе обследуемых уменьшилось число случаев со 2-3 степенью нарушения количества CD₃, CD₄, CD₈ и CD₂₀.

III группа (22 ребёнка) получала "Биовестин-лакто" и низкомолекулярный синтетиче-

ский индуктор интерферона циклоферон. Схема применения препарата циклоферон – по табл. (150 мг) утром натощак за полчаса до еды, не разжевывая, дни приёма препарата – 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-й. "Биовестин-лакто" назначали в том же режиме и дозе, как в I и II группах.

Бактериологическое исследование III группы до лечения выявило достоверное снижение количества бифидобактерий и лактобацилл, избыточный рост *E. coli* со сниженными ферментативными свойствами (при $p < 0,05$) и УПМ, преимущественно *Proteus vulgaris*. Снижение логарифма концентрации лактобактерий отмечалось у 31,8% детей (Ig_5 – 57,1%, Ig_4 – 42,9%), дисбаланс количества полноценной *E. coli* – у 81,8% (из них в виде снижения у 22,2%, повышения у 77,8%), появление *E. coli* с нарушенной ферментативной активностью – у 50,0%, обильный рост УПМ – у 13 (59,1%) детей: *Proteus vulgaris* – 38,5%, грибы рода *Candida* – 53,8% (табл. 4). Ассоциации микробов выявлены в 7,7% случаев. Иммунный статус детей III группы характеризовался достоверным снижением уровня IgA (при $p < 0,01$) в сыворотке крови. По результатам частотного анализа до начала терапии в общей сложности признаки значительного иммунологического дисбаланса обнаружены у 90,9% детей. Снижение уровня CD₂₀ обнаружено у 22,7% обследованных, IgA – у 50,0. Количество IgG также было ниже нормативных показателей у 22,7% обследованных детей.

После проведенной коррекции нарушений в микрофлоре у детей наблюдалась нормализация соотношений всех звеньев микробиоценоза толстой кишки. При статистической обработке средних значений логарифма концентрации установлена высокая достоверность нормализации содержания *E. coli* с нарушенной ферментативной активностью (при $p < 0,05$). Изменения количества полноценной *E. coli* сохранились лишь в 27,3% случаев. У всех детей произошло повышение уровня лактобактерий до нормы. УПМ не высеивались.

В иммунном статусе детей после лечения "Биовестин-лакто" и циклофероном достоверно уменьшилось число случаев со 2-3 степенью нарушения количества CD₃, CD₄, в частности с недостаточностью CD₄, уровня IgG,

полностью нивелировалась недостаточность иммунорегуляторного индекса. Наметилась тенденция к сокращению частоты регистрации дефицита 2-3 степени выраженности по таким показателям, как CD₈ и IgA (рис. 1). По результатам частотного анализа признаки значительного иммунологического дисбаланса после применения комплекса препаратов обнаруживались у меньшего количества детей (70,0%).

Проведённые клиничко-лабораторные исследования выявили наличие дисбиотических нарушений у 96 часто болеющих детей, посещающих детские дошкольные учреждения г. Воронежа. Назначение "Биовестин-лакто" с целью коррекции микрофлоры кишечника в виде монотерапии способствовало улучшению состава микробиоценоза, элиминации УПМ, увеличению содержания лактобактерий и бифидобактерий. Эффективность монотерапии, проведенной пробиотиком в I группе детей, была подтверждена результатами повторного бактериологического обследования и уменьшением клинических проявлений дисбиоза. Эти данные согласуются с результатами других исследователей, использовавших пробиотики при лечении дисбиотических нарушений [7, 9, 14]. Установлено стимулирующее действие "Биовестин-лакто" на содержание IgA в сыворотке крови. Об иммунорегулирующей активности пробиотиков, в частности лактобактерий, имеются сообщения в литературе [1, 6, 20, 21, 22]. Проведение иммунологического скрининга у детей с установленным дисбиозом кишечника выявило нарушения, проявляющиеся на уровне показателей как гуморального, так и клеточного звеньев иммунитета. Исходя из этого, в двух других группах детей проводилось комплексное лечение пробиотиком "Биовестин-лакто" в сочетании с иммунокорректорами анафероном и циклофероном, которое нормализовало микробиоценоз кишечника у большинства детей и иммунный статус по многим показателям. Отсутствие при лечении отрицательного воздействия данных препаратов на состояние детей и положительная динамика показателей микрофлоры кишечника и иммунограммы подтвердили целесообразность их применения у часто болеющих детей дошкольного возраста.

Таким образом, на основании проведенного исследования можно заключить.

1. При исследовании микробиоценоза кишечника у 88,1% детей, посещающих детские дошкольные учреждения, выявлено нарушение микрофлоры толстой кишки с достоверным снижением среднего уровня Lg концентрации *Lactobacillus*, повышением *E. coli* со сниженными ферментативными свойствами и увеличением содержания УПМ.

2. У детей с дисбиозом кишечника обнаружены иммунологические нарушения в виде повышения содержания уровней CD₃ и CD₈, а также снижения уровня IgA в сыворотке крови.

3. Применение пробиотика "Биовестин-лакто" способствовало нормализации микробиоценоза толстой кишки у детей с увеличением содержания *Lactobacillus* и уменьшением количества *E. coli* с нарушенными ферментативными свойствами до показателей нормы.

4. Комплексная терапия "Биовестин-лакто" с анафероном детским и циклофероном нормализует микробиоценоз кишечника и восстанавливает показатели иммунного статуса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко В.М. Иммунорегулирующее действие лактобактерий, используемых в качестве основы препаратов пробиотиков // ЖМЭИ. – 1998. – № 5. – С. 107-112.
2. Воробьев А.А. Значение патологического процесса в формировании микробиологического фенотипа кишечника // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 1997. – № 2. – С. 176-179.
3. Гребенёв А.Л., Мягкова Л.П. Болезни кишечника (современные достижения в диагностике и терапии). – М.: Медицина, 1994. – С. 134-142.
4. Григорьев П.Я. Нарушение нормального состава кишечной микрофлоры, клиническое значение и вопросы терапии. – М., 2000. – 15 с.
5. Долгушин И.И., Огошкова И.А., Русанова Н.Н. Микробиоценоз кишечника и иммунный статус у детей раннего возраста, больных тяжёлыми формами острой пневмонии, после применения различных схем терапии // ЖМЭИ. – 1998. – № – С. 69-73.
6. Замашко М.В., Анисимова Н.И., Борткевич Л.Г. Антимикробные и иммуномодулирующие свойства *Lactobacillus acidophilus* КЕ-10 // Прикл. биохимия и микробиология. – 1997. – № 3. – С. 305-307.
7. Запруднов А.М., Мазанкова Л.Н. Микробная флора кишечника и пробиотики // Педиатрия: Приложение. – 1999. – 48 с.
8. Зеленова Е.Г. Микроэкология кишечника у детей с аллергодерматозами, заболеваниями органов пищеварения и её коррекция // Медицинские аспекты микробиологической экологии. – М., 1992. – № 6. – С. 23-25.
9. Кизатова Н.Т. Изменения биоценоза кишечника детей и методы его коррекции // Медицина и экология. – 1998. – № 4. – С. 77-79.
10. Красноголовец В.Н. Дисбактериоз кишечника / М.: Медицина, 1989. – 206 с.
11. Куваева И.Б. Микробиологические и иммунные нарушения у детей. – М.: Медицина, 1991. – 240 с.
12. Лиходед В.Г. Микробиологическая характеристика дисбактериозов кишечника у детей и взрослых в г. Москве // ЖМЭИ. – 1999. – № 4. – С. 65-67.
13. Логинов А.С., Царегородцева Т.М., Зотина М.М. Иммунная система и болезни органов пищеварения. – М.: Медицина, 1986. – 256 с.
14. Лыкова Е.А. Нарушения микробиоценоза толстой кишки, иммунного и интерферонового статуса у детей с бактериальными осложнениями ОРВИ и результаты их коррекции большими дозами бифидумбактериями форте // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – № 10. – С. 22-25.
15. Федотова Т.А., Горшкова М.А., Сергеева С.Ф. Влияние дисбактериоза толстого кишечника на иммунологические показатели у больных с эрозивно-язвенными заболеваниями желудочно-кишечного тракта // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2005. – № 1. – С. 54-57.
16. Чащина С.Е. Микрофлора кишечника и иммунологические показатели в крови у детей, перенесших острый инфекционный энтероколит // ЖМЭИ. – 1997. – № 1. – С. 87-88.
17. Шамаев Ф.М. Микробиоценоз толстой кишки при острых осложнениях пневмонии у детей // ЖМЭИ. – 2001. – № 1. – С. 67-69.
18. Aberg N. Prevalence of allergic diseases in schoolchildren in relation to family history, upper respiratory infections and residential characteristics // Allergy. – 1996. – № 51(4). – P. 232-237.
19. Kirjavainen P.V., Gibson R.G. Healthy gut microflora and allergy. Factors influencing development of the microbiota // Amer. Med. – 1999. – № 4. – P. 288-292.
20. Lidbeck A. Lactobacilli, anticarcinogenic activities and human intestinal microflora // Eur. J. Cancer. Prev. – 1992. – № 1(5). – P. 341-353.

21. *McCartney A.L., Wenzhi W., Tannock G.W.* Molecular analysis of the composition of the bifidobacterial and *Lactobacillus* microflora of human // *Appl. Environ. Microbiol.* – 1996. – № 12. – P. 4608-4613.
22. *Simone De C.* Effect of bifidobacterium bifidum and *Lactobacillus acidophilus* on gut mucosa and peripheral blood B Lymphocytes // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* – 1992. – № 14 (1-2). – P. 331-340.

УДК 614(470.323)

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ РЕГИОНА КУРСКОЙ МАГНИТНОЙ АНОМАЛИИ

© *Заброда Н.Н., Артеменко М.В.*

**Кафедра общей гигиены Курского государственного медицинского университета;
кафедра биомедицинской инженерии
Курского государственного технического университета**

Анализ карты аномального магнитного поля показывает, что магнитное поле в г. Железногорске составляет 100 миллиэрстед, а в г. Курске 15 миллиэрстед. Различные подходы анализа подтвердили существенное различие корреляций между значениями заболеваний в изучаемых городах.

Ключевые слова: геомагнитное поле, Курская магнитная аномалия, корреляционный анализ, заболеваемость.

THE MATHEMATICAL METHODS OF POPULATION'S DISEASES ANALYSIS IN THE REGION OF KURSK MAGNETIC ANOMALY

Zabroda N.N., Artemenko M.V.

**General Hygiene Department of the Kursk State Medical University;
Biomedical Engineering Department of the Kursk State Technical University**

The analysis of the map of the Kursk Magnetic Anomaly field reveals that the magnetic field in Zheleznogorsk has 100 milliersted, and Kursk has 15 milliersted. Various types of analysis have proved the essential difference of correlation between the incidences of diseases in the towns with different natural and artificial habitat and in the places connected with the specific conditions of ore extraction and production on its bases. It is the result of effect of the ecological situation in the zone of people's living.

Key words: geomagnetic field, Kursk Magnetic Anomaly, correlative analysis, morbidity.

Для человеческого общества, как и для иных биологических сообществ, наиболее важными характеристиками, отражающими стабильность и устойчивость во взаимодействии организма и среды его обитания, являются такие параметры, как выживаемость, фертильность, продолжительность жизни [1, 2].

Жизненная среда человека – понятие, включающее все то, что окружает его и дает ему возможность существовать. Сюда относятся и природа с ее климатом, флорой и фауной, и сами люди [2, 3].

Современные представления о системных взаимосвязях природных и техногенно-природных процессов основаны на признании определяющей, контролирующей роли геофизических полей и их локальных аномалий в формировании ландшафтов, в распределении материальных частиц в земной коре, на поверхности, в био-, атмо- и гидросфере, в почвенном покрове и в верхней части разреза осадочного чехла [3].

В настоящее время гигиенического истолкования подходов к применению информации о заболеваемости для интегральной оценки состояния окружающей среды в регионе Курской магнитной аномалии недостаточно.

Целью проведенного нами исследования являлось изучение влияния магнитной аномалии на уровни заболеваемости в Курской области (табл. 1).

В процессе исследования анализировались:

- уровни заболеваемости в городах;
- корреляционные связи и регрессионные линейные зависимости в различных по напряженности геомагнитного поля районах Курской области (Железногорск и Курск).

В анализируемом регионе присутствуют зоны с повышенной и средней для России напряженностью магнитного поля, связанной с присутствием залежей железной руды Курской магнитной аномалии.

Анализ карты аномального магнитного поля показывает, что магнитное поле в Железногорском районе составляет 100 миллиэрстед, в Курском 15 миллиэрстед.

Матрицы корреляционных связей между динамиками рассматриваемых заболеваний в г. Курске и в г. Железногорске приведены в табл. 2, 3.

Под мощностью корреляционной матрицы следует понимать нормированную относительно максимально достижимой величины

(в случае если все коэффициенты корреляции равны 1), т.е. сумма величин всех элементов корреляционной матрицы за вычетом диагональных – формула (1).

$$NS = \frac{\sum_i \sum_j |R_{i,j}| - n}{C_n^2}, \quad (1)$$

где NS – мощность, n – количество анализируемых показателей, R_{ij} – коэффициент корреляции между i и j показателями.

Таблица 1

Динамика уровней заболеваемости в гг. Курске (К) и Железногорске (Ж)

Год	гор.	Уровень заболеваемости											
		X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10	X11	X12
1996	К	1726,13	162,42	4,71	26,77	8,65	19,16	828,70	160,69	35,48	58,80	87,04	108,81
	Ж	2324,96	183,39	18,17	64,15	29,51	17,01	788,44	218,17	30,09	163,93	231,96	112,68
1997	К	1919,83	181,36	3,81	27,48	9,14	24,56	1010,87	164,14	34,55	47,51	74,97	107,53
	Ж	2619,22	129,54	12,88	120,18	31,60	19,68	1124,25	228,72	21,79	165,30	178,04	100,55
2001	К	2526,7	236,98	6,73	50,06	15,92	35,29	1183,08	271,71	48,11	72,63	119,67	132,10
	Ж	3677,04	164,62	6,98	127,10	46,45	42,25	1887,16	290,41	33,43	35,62	239,64	195,33
2002	К	2509,00	124,30	8,04	54,58	14,98	46,29	1196,00	303,40	49,44	44,42	128,70	138,01
	Ж	6048,00	93,53	9,09	178,22	50,64	28,74	1893,00	2511,37	38,38	62,72	313,24	153,02
2003	К	2812,00	80,66	7,48	64,95	17,26	43,08	1282,00	355,85	58,59	69,01	130,37	138,92
	Ж	5880,00	154,05	9,68	196,04	45,54	42,70	1839,00	2369,90	39,87	65,32	217,58	132,38
2004	К	2638,00	72,43	8,30	53,57	17,64	39,92	1291,00	323,88	59,38	67,65	125,50	135,16
	Ж	6301,00	169,35	9,98	208,7	41,27	41,98	2092,00	2537,35	44,12	68,85	209,76	174,63
2005	К	2926,00	77,15	9,36	46,18	20,62	51,33	1473,00	417,67	62,95	83,01	129,80	162,38
	Ж	5223,00	82,78	7,41	160,6	29,87	31,57	1541,00	2436,92	47,89	60,17	194,91	115,48

X1 – всего; X2 – инфекционные и паразитарные болезни; X3 – новообразования; X4 – эндокринной системы; X5 – болезни крови и кроветворных органов; X6 – психические расстройства; X7 – болезни органов дыхания; X8 – болезни органов пищеварения; X9 – мочеполовая система; X10 – болезни кожи и подкожной клетчатки; X11 – болезни кожно-мышечной системы и соединительной ткани; X12 – травмы и отравления.

Таблица 2

Статистическая значимость (p) коэффициентов корреляционной матрицы между уровнями заболеваемости X для Курска

P	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10	X11	X12
X1		0,228	0,242	0,996	0,023	0,230	0,020	0,005	0,027	0,169	0,230	0,096
X2	0,223		0,068	0,189	0,030	0,045	0,009	0,056	0,046	0,416	0,122	0,144
X3	0,242	0,068		0,111	0,007	0,009	0,025	0,006	0,008	0,305	0,007	0,045
X4	0,996	0,189	0,111		0,095	0,090	0,146	0,095	0,076	0,568	0,017	0,418
X5	0,023	0,030	0,007	0,095		0,015	0,003	0,001	0,002	0,151	0,017	0,036
X6	0,230	0,045	0,009	0,090	0,015		0,009	0,005	0,025	0,457	0,020	0,044
X7	0,020	0,009	0,025	0,146	0,003	0,009		0,004	0,009	0,239	0,059	0,031
X8	0,005	0,056	0,006	0,095	0,001	0,005	0,004		0,002	0,210	0,018	0,022
X9	0,027	0,046	0,008	0,076	0,002	0,025	0,009	0,002		0,182	0,019	0,066
X10	0,169	0,416	0,305	0,568	0,151	0,457	0,239	0,210	0,182		0,365	0,172
X11	0,230	0,122	0,007	0,017	0,017	0,020	0,059	0,018	0,019	0,365		0,148
X12	0,096	0,144	0,045	0,418	0,036	0,044	0,031	0,022	0,066	0,172	0,148	

(выделены значения p меньше 0,1).

Статистическая значимость (p) коэффициентов корреляционной матрицы между уровнями заболеваемости X для Железногорска

P	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10	X11	X12
X1		0,558	0,225	0,007	0,271	0,160	0,054	0,821	0,593	0,599	0,332	0,517
X2	0,558		0,391	0,616	0,994	0,999	0,792	0,971	0,586	0,678	0,775	0,640
X3	0,225	0,391		0,187	0,322	0,073	0,057	0,108	0,289	0,024	0,836	0,309
X4	0,007	0,616	0,187		0,292	0,133	0,042	0,608	0,178	0,188	0,858	0,515
X5	0,271	0,994	0,322	0,292		0,340	0,077	0,209	0,713	0,179	0,166	0,133
X6	0,160	0,999	0,073	0,133	0,340		0,042	0,205	0,155	0,025	0,966	0,202
X7	0,054	0,792	0,057	0,042	0,077	0,042		0,138	0,244	0,023	0,577	0,106
X8	0,821	0,971	0,108	0,608	0,209	0,205	0,138		0,672	0,086	0,564	0,025
X9	0,593	0,586	0,289	0,178	0,713	0,155	0,244	0,672		0,138	0,842	0,608
X10	0,599	0,678	0,024	0,188	0,179	0,025	0,023	0,086	0,138		0,556	0,135
X11	0,332	0,775	0,836	0,858	0,166	0,966	0,577	0,564	0,842	0,556		0,465
X12	0,517	0,640	0,309	0,515	0,133	0,202	0,106	0,025	0,608	0,135	0,465	

Значение показателя NS для г. Курска в 1,5 раза превышает значение данного показателя для города Железногорска, что говорит о большей тесноте корреляционных парных связей между уровнями заболеваемости, отражающих реакцию различных функциональных и физиологических систем организма на окружающую среду, в более экологически чистом городе. Возможно, сказывается и возраст города: Курск более древний – здесь проживает больше старожилов и коренных жителей, что отражается большей синхронизацией в работе различных функциональных систем организма и, следовательно, их реакцией на окружающую среду и адаптационными возможностями.

В соответствии с принципами доказательной медицины [4] исследователя больше интересует статистическая значимость коэффициента в корреляции (особенно при работе с малыми выборками исходных данных). В связи с этим мы рассчитали коэффициенты Стьюдента, для которых анализировался уровень статистической значимости (p) соответственно для г. Курска и г. Железногорска.

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что количество статистически значимых парных корреляционных связей между значениями заболеваемости на уровне $P \leq 0,1$ в г. Курске в 4 раза больше, чем в городе Железногорске. Такая ситуация позволяет популяции быстрее взаимозаменяться, в процессе взаимодействия с окружающей средой.

Таким образом, нормированные по порогу ранжированных корреляционные матрицы значения рангов в г. Курске лежат в диапазоне $0,358 \pm 0,05$ и в г. Железногорске в интервале $0,077 \pm 0,002$ со статистическим различием по значению коэффициента Стьюдента 3,132 ($P \leq 0,0014$).

Различные по гносеологическому смыслу подходы подтвердили существенное различие корреляций между значениями рассматриваемых заболеваний в городах с разной магнитной напряженностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корчевский А.А. Оценка устойчивости экологических систем по уровню средней продолжительности жизни популяции // Вестник восстановительной медицины. – М., 2005. – № 2 (12). – С. 25-26.
2. Корчевский А.А. Итоги и перспективы научных исследований по проблеме экологии человека и гигиены окружающей среды. – М., 2006. – С. 570-577.
3. Гридин В.И. Системная методология комплексного изучения и рационального освоения природных ресурсов. Новая социальная технология освоения Севера, Сибири и Дальнего Востока. – Свердловск: Полиграфист, 1989. – Т. 2. – С. 20-25.
4. Котов Ю.Б. Новые математические подходы к задачам медицинской диагностики. – М.: УРСС, 2004. – С. 328.

ЭКОЛОГИЯ РЕГИОНА КМА И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

© *Заброда Н.Н., Артеменко М.В.*

**Кафедра общей гигиены Курского государственного медицинского университета;
кафедра биомедицинской инженерии
Курского государственного технического университета**

Воронежский кристаллический массив, мегаблок КМА (Курской магнитной аномалии) в центре которого находится Курская область, представляет крупную структуру, занимающую центральную часть Восточно-Европейской платформы. Наибольшей заболеваемостью детского населения характеризуются районы Железногорский, Рыльский, Дмитриевский. Одним из факторов, формирующих состояние здоровья населения Курской области, является фактор окружающей среды, геомагнитное поле, обусловленное залежами железных руд, которые занимают более чем 30% территории Курской области.

Ключевые слова: Курская магнитная аномалия, железные руды, заболеваемость.

ECOLOGIE OF THE KURSK MAGNETIC ANOMALY REGION

Zabroda N.N., Artemenko M.V.

**General Hygiene Department of the Kursk State Medical University;
Biomedical Engineering Department of the Kursk State Technical University**

Voronezh crystal massive is the megablock of Kursk Magnetic Anomaly. Kursk Region is situated in the centre of it. It is a great structure, which occupies the central part of Eastern-European platform. The most frequent indices of children's diseases occur in Zheleznogorsk Region, Rylsk Region, Dmitriev Region. The reasons which influence the level of population's health in Kursk Region are habitat, ecology, geomagnetic field and ore layers, which occupy 30% of the territory of Kursk Region.

Key words: Kursk Magnetic Anomaly, ore layers, disease.

Любая защитно-приспособительная реакция человеческого организма – понятие относительное. Действующий фактор может предъявлять требования выше предела приспособительных возможностей человека. Несоответствие адаптационных возможностей человека к влиянию факторов внешней среды может носить одновременно и качественный, и количественный характер [1].

Охрана природы, улучшение окружающей среды и укрепление здоровья – являются триединой задачей, в решении которой основным компонентом является обеспечение здоровья и благополучия человека [1].

Город Железногорск развивался с учетом физико-географических, в частности, климатических условий. При преобладающих здесь ветрах западного направления, промышленные объекты расположены к востоку и юго-востоку от жилых массивов.

По расчетам комитета экологии и природных ресурсов Курской области, с территории МГОКа в водоемы района поступают взвешенные вещества, нефтепродукты, орга-

нические вещества, растворимые соли, соединения железа, меди, хрома и других тяжелых металлов.

Воронежский кристаллический массив, мегаблок КМА (Курской магнитной аномалии), в центре которого находится Курская область, представляет крупную структуру, занимающую центральную часть Восточно-Европейской платформы [2].

Магнитные и гравитационнометрические и тектонические карты выделяют основные региональные зоны от 70-100 миллиэрстед, простирающиеся в субмеридианном направлении вдоль тектонических структур. В первую очередь выделяются зона аномальной интенсивности магнитогравиометрических измерений, проходящая с севера на юг по направлению Железногорск – Коньшевка – Дичня (восточнее Курчатова) – Реутец (Медвенский район) – Обоянь с множеством ответвлений и локальных аномальных проявлений. В западной части области располагаются аномалии, простирающиеся с севера на юг в Рыльском и Глушковском районах и зани-

мающие площади более 50% территории районов (рис. 1, 2).

На территории Дмитриевского и Хомутовского районов геотектоника и аномальные поля прослеживаются на значительной площади. Аналогичная ситуация складывается на части территорий рудных зон, пересекающих Поньровский, Золотухинский, Щигровский, Тимский, Мантуровский, Черемисиновский районы. Локальные ярко выраженные аномальные поля определены в Фатежском, Солнцевском, Пристенском, Октябрьском, Кореневском, Суджанском, Касторенском районах.

В связи с этим нами были построены и проанализированы математические модели,

связывающие уровень ряда заболеваемости с напряженностью постоянного магнитного поля (табл. 1).

Анализ табл. 1 позволяет сделать следующие выводы.

1. Уровень заболеваемости (всего, дети, подростки, взрослые) статистически значимо связан с напряженностью постоянного магнитного поля, а именно:

– заболеваемость в целом (всего) прямо пропорциональна напряженности магнитного поля и увеличивается на три позиции при возрастании напряженности на одну;

– заболеваемость детей имеет прямую (близкую к кубической) зависимость от напряженности магнитного поля, что говорит о

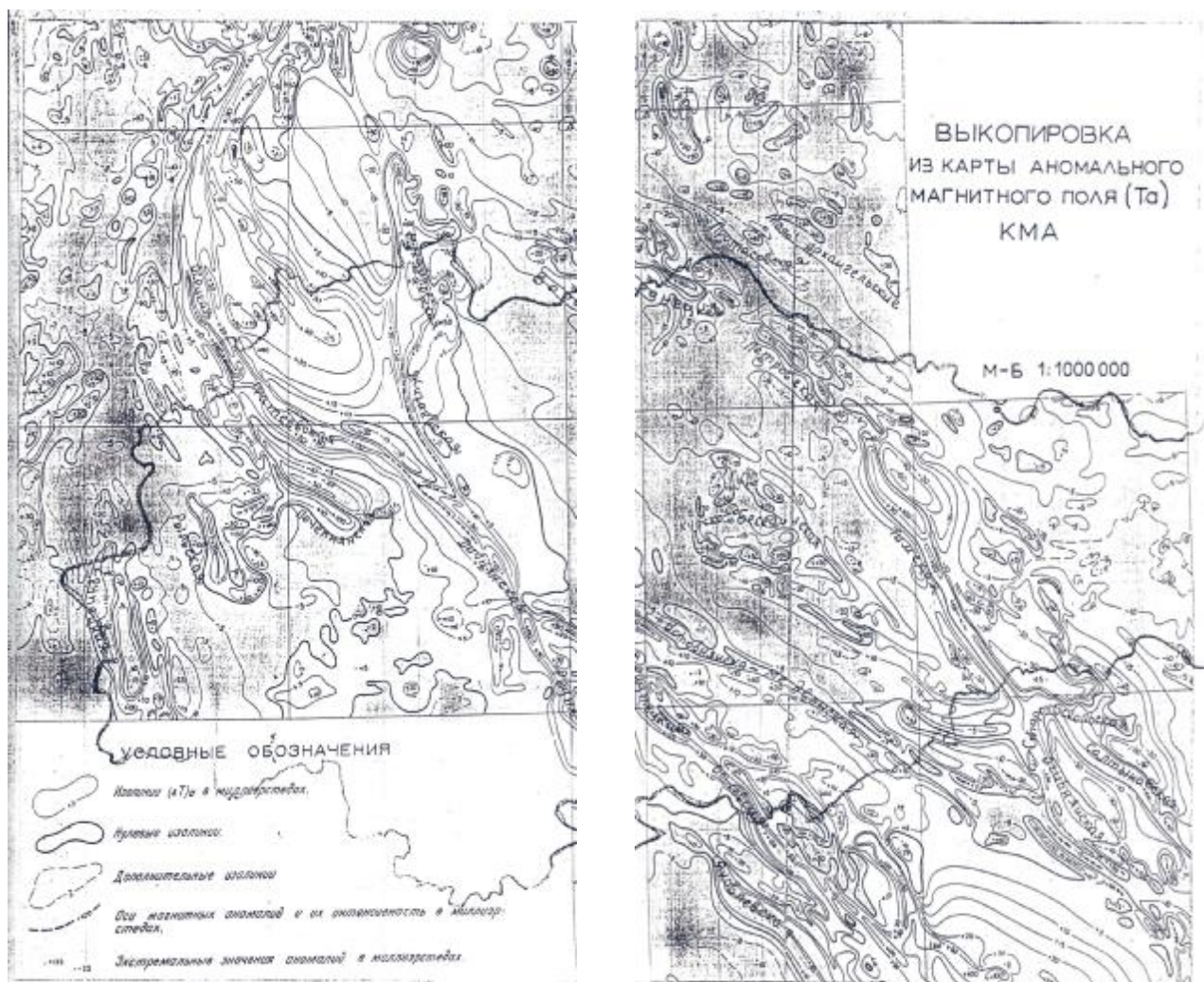


Рис. 1. Карта аномального магнитного поля в районе КМА.

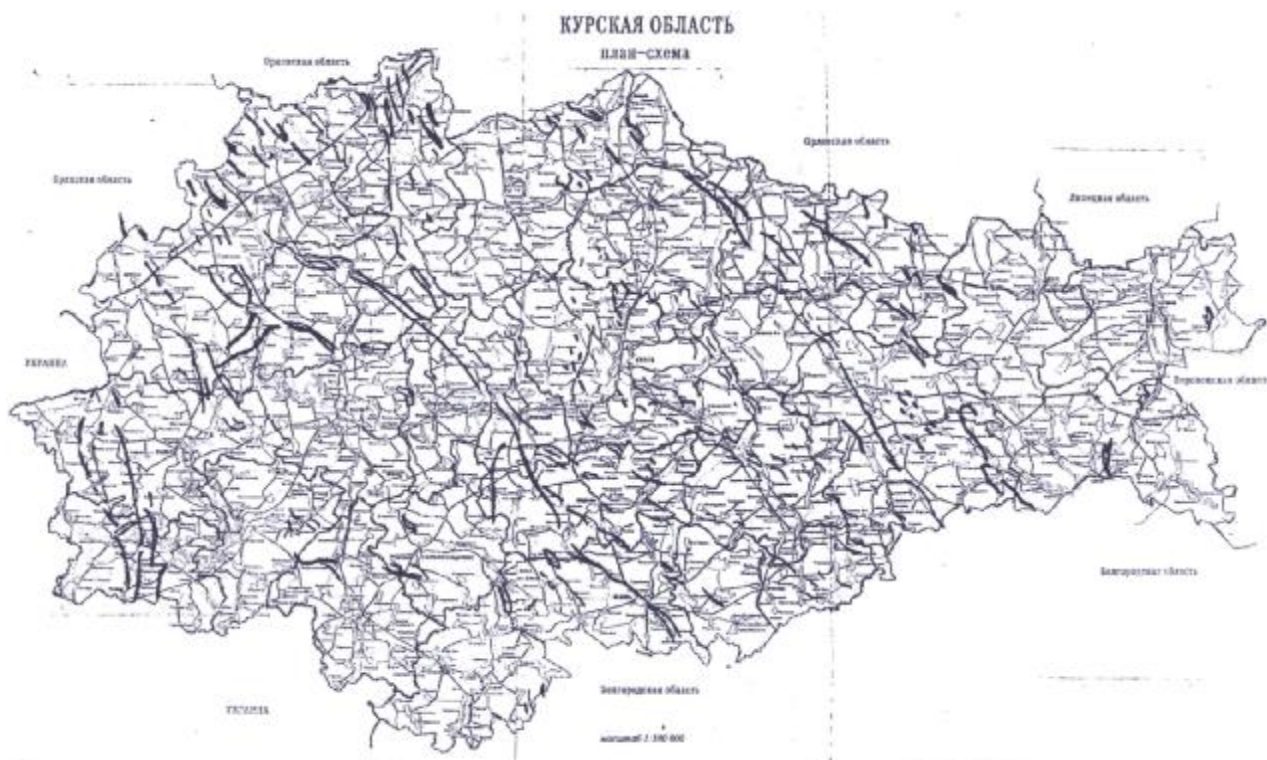


Рис. 2. Схема высоких значений магнитного поля на территории Курской области.

Таблица 1

Математические модели зависимости уровней заболеваемости в Курской области от напряженности магнитного поля (и между собой)

№	Модель	Функция	R	p
1	$y_1 = 954.9 + 3.263 \cdot h$	"всеобщий"	0.545	0.042
2	$y_2 = 1611.34 + 6.05 \cdot 10^{-5} \cdot h^{3.5}$	"дети"	0.513	0.059
3	$y_3 = 14000 + 0.07686 \cdot h^4$	"подростки"	0.510	0.061
4.1	$y_4 = 836.7 + 2.805 \cdot h$	"взрослые"	0.436	0.117
4.2	$y_4 = 734.16 + 37.265 \cdot \sqrt{h}$	"взрослые"	0.456	0.100
5	$y_1 = 553.02 + 4.33 \cdot 10^{-4} \cdot y_4 \cdot \sqrt{y_4 \cdot y_2}$	"всеобщий"	0.996	$8 \cdot 10^{-15}$
6	$y_2 = 228.89 + 33.23 \cdot \frac{\sqrt{y_1 \cdot y_3}}{y_4}$	"дети"	0.692	0.0055
7	$y_3 = 902.24 + 4.45 \cdot 10^{-2} \frac{y_1^4}{y_4}$	"подростки"	0.828	0.0002
8	$y_4 = 400.9 + 0.0187 \cdot \frac{y_1^2}{\sqrt{y_2}}$	"взрослые"	0.995	$3.6 \cdot 10^{-14}$

большей реактивности организма детского возраста на фоновую магнитную напряженность;

– в подростковом возрасте (когда организм "входит" в зону флуктуационного развития, связанного с различной "настройкой" функциональных систем организма) геопатогенное влияние окружающей среды, связанное с напряженностью магнитного поля, на заболеваемость усиливается до четвертой степени (т.е., например, увеличение напряженности поля в два раза приводит к росту уровня заболеваемости в 16 (!) раз);

– у взрослого населения наблюдается снижение упомянутой зависимости до закономерности в целом (всего) или уменьшается до гиперболической. Таким образом, можно говорить: с одной стороны – об адаптации организма по мере его взросления к стационарному влиянию окружающей среды (в том числе, связанной прежде всего с повышенной напряженностью магнитного поля, в данном случае); с другой – подчеркивает, что в период детско-подросткового развития выраженно наблюдается флуктуационный момент, когда различные функциональные системы организма как бы "изучают" свою реакцию (с целью достижения максимального адаптационного согласия) на окружающую среду и синхронизируют свою работу с ней.

2. Статика уровня заболеваемости статистически высокозначимо коррелирует по группам "всего", "дети", "подростки", "взрослые", а именно:

– заболеваемость "всего" определяющим образом зависит от заболеваемости "детей" и "взрослых" с явным доминированием последних (т.е. подростковая заболеваемость практически статистически значимо не связана с заболеваемостью в целом, что подчеркивает "целенаправленную хаотичность", флуктуационность реакции подросткового организма на окружающую среду – в теории динамических систем данная реакция имеет названия "рыскание", "джокер", "перемешивающие слои", "поиск оптимальной настройки");

– в моделях "детской" и "подростковой" заболеваемости наблюдается явная тенденция "отхода" от четкой определенности (сниже-

ния коэффициента корреляции и увеличения стохастичности процесса);

– в заболеваемости "детей" наблюдается прямая "мягкая" зависимость ("корень квадратный из мультипликативного влияния") от произведения заболеваемости "всего" и "подростки" и обратная от заболеваемости "взрослые". Таким образом, можно говорить, что в рассматриваемом регионе (Курская область) наблюдается тенденция увеличения "детской" заболеваемости на фоне уменьшения "взрослой", если в целом ("всего") и у "подростков" уровень заболевания субстационарен;

– заболеваемость "подростков" доминирующим образом связана с заболеваемостью "всего" (прямая пропорциональность четвертой степени) и обратно пропорциональна с заболеваемостью "взрослых";

– у "взрослого" населения заболеваемость квадратично пропорциональна заболеваемости "всего" и снижается по мере роста заболеваемости подростков.

Таким образом, наблюдается факт явного доминирования заболеваемости взрослого населения в регионе (Курская область) в общей заболеваемости и снижение уровня данной заболеваемости по мере роста детской, что говорит о компенсаторной реакции детского организма на факторы окружающей среды на фоне постоянно действующего магнитного поля и относительно длительного (несколько поколений людей в рассматриваемом регионе) формирования адаптационных возможностей проживающего в регионе населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корчевский А.А. Оценка устойчивости экологических систем по уровню средней продолжительности жизни популяции // Вестник восстановительной медицины. – М., 2005. – № 2 (12). – С. 25-26.
2. Гридин В.И. Системная методология комплексного изучения и рационального освоения природных ресурсов. Новая социальная технология освоения Севера, Сибири и Дальнего Востока. – Свердловск: Полиграфист, 1989. – Т. 2. – С. 20-25.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

© Левшин Р.Н., Бобынцев И.И., Силина Л.В.

Кафедра патофизиологии, кафедра кожных и венерических болезней
Курского государственного медицинского университета

В обзоре отражены современные представления о роли иммунных механизмов в развитии псориаза, в частности, сделан подробный анализ роли различных субпопуляций Т-лимфоцитов и подклассов иммуноглобулинов в патогенезе заболевания. Особое внимание обращено на патогенетическое значение цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-15, ИЛ-18, ФНО- α , ИНФ- γ) в зависимости от клинической формы псориатического процесса.

Ключевые слова: псориаз, иммунные механизмы, цитокины.

THE MODERN THEORIES ON THE IMMUNO PATHOGENESIS OF PSORIASIS

Levshin R.N., Bobyntsev I.I., Silina L.V.

Pathophysiology Department, Dermatovenerology Department of the Kursk State Medical University

The report reveals the modern representations on the role of the immune mechanisms in developing psoriasis; in particular, the careful analysis of the role of different sub population of T-lymphocytes and subclasses of immunoglobulin in the pathogenesis of the disease has been carried out. The special attention has been paid to the pathogenic significance of cytokines (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, IL-18, TNF- α , IF- γ), depending on the clinical form of psoriasis process.

Ключевые слова: psoriasis, immune mechanisms, cytokines.

Несмотря на существенные достижения в изучении природы псориаза, наличие большого числа средств и методов лечения, этот дерматоз занимает одно из лидирующих мест в структуре заболеваний кожи.

В индустриально развитых странах уровень заболеваемости достигает 1–2% народонаселения [6].

Обзор современной отечественной и зарубежной литературы свидетельствует, что псориаз относится к болезням с неизвестной этиологией и отсутствием целостного представления о патогенезе заболевания на молекулярном уровне.

В течение последних лет пристальное внимание исследователей уделяется роли иммунологических [6, 9, 12, 17, 19, 31, 36], метаболических [2, 3], гормональных [7] и генетических [6, 8, 16, 21, 23, 28, 30] факторов приводящих к нарушению процесса пролиферации и апоптоза кератиноцитов и как следствие – к незавершенной кератинизации эпидермиса на фоне повышенной митотической активности клеток базального слоя, что расценивается некоторыми авторами как ги-

перпластический процесс, происходящий на фоне гиперактивации Т-хелперов и увеличении синтеза трансформирующего фактора роста [15].

Данное сообщение не претендует на полное представление современных подходов ко всем вопросам иммунологии псориаза, тем не менее оно имеет определенный информативный интерес.

На современном этапе развития науки изучение патогенеза псориаза главным образом направлено на исследование роли Т-лимфоцитов.

По мнению E. Christophers (2003), активация Т-клеток является ключевым событием в каскаде взаимодействий между клетками воспалительного инфильтрата, кровеносными сосудами и кератиноцитами, приводящих к развитию клинических проявлений заболевания [24].

Нарушения процессов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов рассматривается как следствие избыточной продукции цитокинов, хемокинов и факторов роста активированными Т-лимфоцитами.

Уже на раннем субклиническом этапе, в отличие от нормальных физиологических иммунных реакций, в результате дефекта эпидермальных структур наблюдается активация иммунокомпетентных клеток, повышение секреции биологически активных веществ, появление иммунопатологических комплексов. Обнаруживаются отложения в пораженной коже (в паракератотическом роговом слое, вдоль базальной мембраны, в надсосочковом слое эпидермиса); отражающие взаимодействия антигенов рогового слоя, антикорнеальных антител, IgG и комплемента. При действии повреждающего фактора (антигенной стимуляции) в условиях генетической предрасположенности в наиболее уязвимых участках кожи происходит первичная обработка (процессинг) антигена (аутоантигена) в эпидермиса клетками Лангерганса ("внутриэпидермальные макрофаги"), которые в результате миграционной способности передают информацию, презентуя "псориатический антиген" Т-хелперам (Th)₀-лимфоцитам ("Skin homing lymphocytes"), активизируют их с участием главного комплекса гистосовместимости [6]. При этом антиген презентующейся клетки – "дермальные дендритические клетки" – в увеличенном количестве (в 10–20 раз больше, чем в норме) обнаруживается в верхних слоях дермы [25].

По данным Y.G. Krueger et al., иммунный ответ при манифестации псориаза начинается с активации (созревания антигенпрезентирующих клеток – дендритических клеток эпидермиса) [31].

Согласно исследованиям F.O. Nestle, L.A. Turka et al., зрелые ДК первыми появляются в местах формирования псориатических бляшек и стимулируют Т-лимфоциты [33].

Дендритические клетки представляют большой класс лейкоцитов, которые всегда в значительном количестве обнаруживаются в области псориатических высыпаний. Различают несколько типов ДК: клетки Лангерганса, миелоидные и плазмцитоподобные (лимфоидные) ДК. Клетки Лангерганса, являясь самыми юными ДК в области псориатических бляшек, экспрессируют маркеры зрелости – рецептор CD₈₃ и DC-LAMP протеин [26]. Подобные клетки редко встречаются в здоровой коже или местах разрешившихся псориатических элементов [29].

В статье O.F. Nestle et al. высказывается предположение, что миелоидные ДК, образующиеся из моноцитов крови, в дальнейшем превращаются в зрелые ДК, оказывающие иммуностимулирующее влияние на Т-лимфоциты. По их мнению, данные клетки экспрессируют фактор XIII_a, CD_{11c}, (один из маркеров миелоидных ДК) и рецептор маннозы [33].

X. Zhou et al. считают, что активированные миелоидные ДК являются источником синтеза интерлейкинов 12 и 23, которые, в свою очередь, "поляризуют" Т-клеточный ответ, стимулируя продукцию цитокинов Т-хелперов 1-го типа (Th₁) [37].

По данным Y.G. Krueger et al., в пораженной псориазом коже имеется еще один тип ДК, называемых плазмцитоподобными. Это субпопуляция клеток достаточно немногочисленная, но чрезвычайно много продуцирующая γ-интерферон, посредством которого происходит активация ряда генов иммунного ответа. Общее число ДК, присутствующих в пораженной псориазом коже, эквивалентно или превосходит количество Т-клеток, несмотря на то, что в периферической крови не отмечается увеличенное количество предшественников ДК [31].

Активация и дифференцировка Th происходит под влиянием эпидермальных иммунокомпетентных клеток, синтезирующих эндогенные медиаторы с широким спектром действия, – цитокинов I поколения: интерлейкина ИЛ-1, 6, 8, 12, туморнекротического фактора α, которые иницируют раннюю фазу иммунного воспаления (провоспалительные цитокины) [6, 14].

Согласно исследованиям E. Christopher 1996 г. и A. Gollieb 2003 г., ключевая роль в иммунном воспалении принадлежит активированным Th (Th1 и Th2), секретирующим цитокины II поколения: Th1 продуцируют ИЛ-2, 3, фактор некроза опухоли α (ФНО-α), колониестимулирующий фактор (КСФ), интерферон (ИНФ-γ) и др.; Th2 клетки секретируют ИЛ-4, 5, 9, 10, 13 и др. [25, 27].

По мнению S.L. Mehlis, первостепенное значение в патогенезе псориаза играют Т-клетки I типа [32].

В развитии иммунного воспаления при формировании очага псориатического пора-

жения отчетливо определяются последовательность и фазность реакций:

I фаза – повреждение клеточных структур эпидермиса и дермы; в месте тканевой деструкции повышается проницаемость эпидермального барьера для антигенов;

II фаза – включение пусковых механизмов с аномально повышенным высвобождением кератиноцитами, клетками Лангерганса воспалительных цитокинов; вазодилатация; повышение сосудистой проницаемости, миграция в кожу клеточных элементов крови, активация и дифференцировка Т-лимфоцитов, составляющих основную часть клеточного инфильтрата дермы, секреция Th1- и Th2-клетками цитокинов;

III фаза – стимуляция клеточной активности эпидермиса (гиперпролиферация кератиноцитов) под влиянием цитокинов, факторов эпидермального и лимфоцитарного происхождения [6].

Изученные в последние годы биологические медиаторы (цитокины), воздействующие на клетки-мишени кожи и других органов, сведенные в единую систему иммунного ответа, отражают механизм и динамику процесса на разных фазах нарушений, свойственных псориазу.

Несмотря на значительное количество работ, посвященных изучению колебаний уровня цитокинов у больных псориазом, во многом полная картина трансформации этих показателей далека от завершения, поэтому изучение цитокинового статуса является современным, весьма актуальным и перспективным направлением.

Согласно данным Л.И. Макушевой и др., в ранней фазе восполнения ИЛ-2 и ИЛ-4 интенсивно продуцируется Т-лимфоцитами на фоне активации ИЛ-1 и ФНО- α . От них зависят интенсивность и продолжительность воспалительного процесса [12].

В работе В.С. Сусковой с соавторами отражено достоверное повышение иммунорегуляторного индекса (соотношение CD_4/CD_8) в 1,5–2 раза за счет преобладания Т-хелперов CD_4+ и снижения уровня CD_8+ , сдерживающих иммунный ответ, на фоне снижения общего количества Т-лимфоцитов, что приводит к дисбалансу иммунорегуляции. Был определен повышенный уровень в сыворотке больных псориазом ИЛ-2 и ИНФ- γ (интерфе-

рон- γ), что, по мнению автора, свидетельствует об активации CD_4+ и прогрессированием псориаза [17].

В исследованиях Л.И. Макушевой с соавторами средний показатель ИЛ-2 во всех группах больных псориазом, сформированных в зависимости от продолжительности заболевания и характера течения кожного процесса, был повышен. При тяжелом течении заболевания, экссудативном псориазе и большой площади поражения кожного покрова отмечается повышение концентрации ИЛ-2 по сравнению с нормой и показателями относительно легких форм псориаза.

Уровень ИЛ-2 у здоровых доноров составляет $16,22 \pm 0,4$, уровень ИЛ-2 у больных легкими формами псориаза $23,35 \pm 1,5$, уровень ИЛ-2 у больных распространенной формой псориаза $28,74 \pm 3,7$ [12].

Имеющиеся на сегодняшний день сведения о реализации функционирования системы ИЛ-1 при псориазе противоречивы. Доминантной дермой ИЛ-1 в эпидермисе является ИЛ-1 α . Так в более ранних работах говорится о сниженной ИЛ-1 продукции в коже при этом дерматозе. Вместе с тем ряд авторов рассматривают псориаз как "болезнь кератиноцита", активированного ИЛ-1 [5].

Изучая последнюю литературу отечественных и зарубежных исследователей, мы не увидели четкого отражения динамики белков семейства ИЛ-1 в эпидермисе и сыворотке больных. По современным данным, в семейство ИЛ-1 принято включать не только ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , а также рецепторы ИЛ-1 (ИЛ-1Re) и рецепторный антагонист (ИЛ-1Ra). Недавно у кератиноцитов описан альтернативный вариант функционирования системы ИЛ-1, выделены и функционально охарактеризованы два новых лиганда ИЛ-1 ϵ и ИЛ-1 δ , подобные соответственно ИЛ-1 α и ИЛ-1Ra, но имеющие структурные отличия, которые активируют рецептор, подобный ИЛ-1Re/i. Однако участие описанной альтернативной ИЛ-1 – системы в прогрессирующем периоде заболевания и в целом в патогенезе псориаза пока не выявлено [5].

По данным В.С. Сусковой, И.Я. Пинсон, у пациентов трех клинических исследуемых групп: вульгарным ($124,4 \pm 10,8$), экссудативным ($145 \pm 13,6$), ладонно-подошвенным ($184,4 \pm 15,3$) псориазом наблюдалось досто-

верное повышение содержания в сыворотке крови провоспалительного цитокина ИЛ-1 β по сравнению с контрольным (уровень ИЛ-1 β 34,3 \pm 2,7) [15, 17].

Анализ корреляции ИЛ-1 β с уровнем иммунорегуляторных субпопуляций лимфоцитов и иммуноглобулинов в этой же работе показал прямую корреляцию с числом Т-лимфоцитов (CD₃₊), Т-хелперов (CD₄₊) и цитотоксическими Т-лимфоцитами (CD₈₊) во всех клинических группах. У больных экссудативным псориазом содержание ИЛ-1 β в сыворотке достоверно коррелировано только с уровнем сывороточного IgA, у больных ладонно-подошвенной формой слабая корреляция отмечалась с уровнем IgM, отражая степень выраженности местной воспалительной реакции. При обыкновенном псориазе содержание ИЛ-1 β прямо коррелировано с сывороточными уровнями IgG и IgA [17].

Таким образом, установленная избирательная зависимость между продукцией центрального провоспалительного медиатора ИЛ-1 β и сывороточным уровнем основных классов иммуноглобулинов при разных формах псориаза может быть использована при прогнозе течения заболевания и коррекции терапевтической тактики.

Интересные результаты исследования клеточного гуморального статуса, цитокинового профиля у больных псориазом в стадию прогрессирования получены С.С. Кравченок с группой исследователей. Согласно их данным, у больных псориазом наблюдается снижение общего количества Т-лимфоцитов (CD₃₊), Т-хелперов (CD₄₊), Т-супрессоров (CD₈₊) в кровяном русле. Достоверное повышение В-лимфоцитов (CD₁₉) констатируется при отягощенных формах псориаза – экссудативном, диссеминированном характере высыпания. В гуморальном звене было отмечено статистически значимое снижение содержания IgG при значимом повышении уровня IgA, также более выраженном при осложненных формах болезни. Сывороточное содержание IgM не отличается от такового в контроле. Цитокиновый профиль согласно этим исследованиям характеризовался повышением уровня провоспалительных цитокинов (ФНО- α (59 \pm 2,45), ИЛ-8 (168 \pm 2,54)). ФНО- α у здоровых доноров 29,0 \pm 1,8, ИЛ-8 в контрольной группе 159 \pm 1,47, на фоне отно-

сительного дефицита ИЛ-1 α (уровень ИЛ-1 α у больных 48 \pm 1,28, уровень ИЛ-1 α у здоровых 62,0 \pm 2,51) особенно выраженных у пациентов с экссудативным псориазом, диффузными высыпаниями в начале стадии прогрессирования [9].

С.С. Кравченок с соавторами на основании вышеприведенных результатов были сделаны следующие выводы: прогрессирование псориаза сопровождается угнетением Т-клеточного иммунитета и напряжением гуморального звена, выраженным нарушением продукции иммуноглобулинов и выраженным дисбалансом в системе про- и противовоспалительных цитокинов. Под мощным стимулирующим влиянием ФНО- α происходит гиперпродукция кератиноцитами ИЛ-8. Последний, являясь сильным хемоаттрактантом, в том числе и для полиморфноядерных лейкоцитов, способствует поддержанию асептического воспаления в эпидермисе. Это, в свою очередь, приводит к активации аутоиммунных процессов, нарушениям клеточного метаболизма и накоплению токсических продуктов в межклеточном пространстве. Перегруженность патологическими комплексами и иммунодепрессия способствует усугублению эндотоксикоза, замыкая тем самым формирующийся у больных псориазом порочный круг. Результатом таких изменений является стимуляция клеточной пролиферации, нарастание экссудации в псориазных очагах, что клинически проявляется более тяжелым, торпидным течением патологического процесса с распространением псориазных высыпаний на обширных участках кожного покрова.

В работе В.С. Сусковой с соавторами показано, что уровень провоспалительного интерлейкина ИЛ-6 достоверно не отличается от контроля (20,6 \pm 1,3) при всех формах заболевания (вульгарный 28,6 \pm 3,4, экссудативный 25,7 \pm 2,9). В то же время у больных экссудативным и распространенным вульгарным псориазом сывороточные концентрации имели тенденцию к повышению и были выше контрольных значений, что сопровождалось повышением IgA и IgG.

Согласно этому же источнику, изучение взаимоотношений уровней сывороточных ИЛ-1 и ИЛ-6 показало наличие сильной об-

ратной корреляции между исследуемыми показателями ($\phi = -0,38$; $p < 0,01$).

Анализ содержания ФНО- α в периферической крови у больных псориазом выявил его повышение в зависимости от клинической формы заболевания. Средний сывороточный уровень ФНО- α был выше у больных псориазом с экссудативным типом, что может служить критерием тяжести кожного процесса, причем уровень ФНО- α прямо коррелировал с уровнем ИЛ-1 β ($\phi = 0,32$, $p < 0,05$).

Содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-4, который относится к супрессорным цитокинам, независимо от формы псориаза повышено (контроль $37,3 \pm 3,5$, вульгарный $44,6 \pm 3,6$, экссудативный $46,5 \pm 3,8$) и коррелирует с уровнем Т-лимфоцитов (CD $_3^+$) и Т-хелперов (CD $_4^+$ кЛ). По данным В.С. Сусковой, выявлена отрицательная корреляционная связь ИЛ-4 с уровнем CD $_8^+$ ($\phi = -0,32$, $p = 0,0045$). По-видимому, повышение продукции ИЛ-4 отражает попытку переключения иммунного ответа на Th2 у больных псориазом, который характерен для формирования аутоиммунного процесса [17].

По мнению Л.И. Макушевой с соавторами, концентрация ИЛ-4 в сыворотке крови больных псориазом варьирует в широких пределах [12].

У больных в прогрессирующую стадию сроком до 10 лет при среднетяжелом течении, хорошо поддающемся традиционному лечению, она была выше контрольной группы, в среднем составляя $129,8 \pm 14,4$ пкг/мл. У больных со стажем заболевания более 10 лет, с торпидным течением и частыми рецидивами, наблюдалось снижение уровня ИЛ-4, причем в значительной степени при распространенных формах ($31,89 \pm 4,4$ пкг/мл).

Л.И. Маркушевой с соавторами было установлено, что у большинства больных вульгарным псориазом с повышенным более чем в 2 раза показателем ФНО- α и сниженной концентрацией ИЛ-4 заболевание протекало тяжело, торпидно к антипсориазической терапии, тогда как при незначительном повышении концентрации ФНО- α и увеличении концентрации ИЛ-4 у больных с вульгарным псориазом, несмотря на обширную зону поражения, процесс отмечался благоприятным клиническим течением.

Содержание ФНО- α в сыворотке крови ($72,2 \pm 0,9$) значительно превышало аналогичный показатель у здоровых лиц ($46,7 \pm 1,9$), при этом чем тяжелее протекало заболевание, тем этот показатель был выше. Обратная зависимость наблюдалась в изменении концентрации противовоспалительного ИЛ-4: при тяжелом псориазе она снижалась [12].

Можно сделать предположение, что повышение концентрации ФНО- α и снижение уровня ИЛ-4 может поддерживать воспалительный процесс при псориазе, что ведет к возникновению торпидных плохо поддающихся терапии форм заболевания.

В патогенезе псориаза имеют значение плазменные белки – хемокины с плейотропной функциональной активностью, к которым относится ИЛ-8, обеспечивающий хематаксис нейтрофилов в очаг воспаления.

В работе В.С. Суловой установлено достоверное повышение в сыворотке крови ИЛ-8 у больных всеми формами псориаза (контроль $43,7 \pm 9,7$; вульгарный псориаз $67,5 \pm 5,7$; экссудативный псориаз $90,4 \pm 9,6$), что свидетельствует о формировании местной воспалительной реакции, направленной на перемещение нейтрофилов в очаг воспаления. В то же время повышение уровня гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), стимулятора лейкоцитов, отмечалось у больных экссудативной формой псориаза с выраженной воспалительной реакцией, что коррелировало с тяжестью течения псориаза и могло бы использоваться в качестве критерия тяжести кожного процесса [17].

Широко в научной литературе трактуются биологические эффекты провоспалительного цитокина ФНО- α . Данный цитокин продуцируется синовиоцитами, макрофагами, активирует клетки эндотелия, стимулирует пролиферацию фибробластов, способствует экспрессии матриксных металлопротеиназ, стимулирует синтез коллагеназы и простагландина E, активирует остеокласты, регулирует апоптоз [4].

Влияние ФНО- α на формирование псориазического процесса на коже заключается в иницировании воспаления в ткани путем активации факторов NF κ B, повышающего транскрипцию генов других провоспалительных цитокинов (включающих γ -интерферон,

ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), активации молекул адгезии на эндотелии сосудов и миграции клеток в очаг воспаления [35].

Гиперпролиферация кератиноцитов при псориазе обусловлена повышенной продукцией ФНО- α и эпидермального фактора роста (EGF) [19].

Уровень ФНО- α достоверно повышен как в псориазных бляшках, синовиальной оболочке при псориазическом артрите (ПА), так и в сыворотке крови больных псориазом [4]. При этом уровень ФНО- α коррелирует с тяжестью псориазической болезни.

По данным М.Я. Шегай, одновременно отмечается дефицит регуляторных Th2-цитокинов: ИЛ-10, ИЛ-11, растворимых антагонистов рецепторов ФНО- α и ИЛ- β [20].

В работе С.И. Довжанского упоминается роль провоспалительных цитокинов ИЛ-3, ИЛ-5 индуцирующих увеличением количества мастоцитов и их активность в дерме [6].

По мнению Л.И. Маркушевой, ИЛ-3, 19, ИФН- γ , гранулоцитарно-макрофагальный фактор (GM-CSF) играют важную роль в гиперпролиферации кератиноцитов [12].

В итоговой статье, посвященной работе Первой всемирной конференции по псориазу вскользь упомянуто о значении ИЛ-15 и ИЛ-18 в патогенезе псориазического артрита как обеспечивающих усиление Т-клеточной и нейтрофильной активации и ангиогенеза.

Нам показалось весьма интересным сообщение S.P. Raychaudhuri где высказывается предположение об участии нейропептидов в качестве дополнительных медиаторов, участвующих в миграции и активации лейкоцитов (субстанция P, фактор роста нервов, нейротрофический рецептор p75 и тирозинкиназа A).

На основании вышеизложенного анализа современной отечественной и зарубежной литературы, раскрывающей последние достижения в изучении цитокинового статуса больных псориазом, можно предположить наступление новой эпохи, характеризующейся открытием прогностических цитокиновых индикаторов, открытием новых способов специфической антицитокиновой терапии, позволяющей в итоге значительно улучшить качество жизни дерматологических пациентов. Для осуществления этой задачи необхо-

димо более глубокое изучение уже известных цитокинов и их биологических эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азарова В.Н., Хамаганова И.В., Поляков А.В. Современные данные о генетических аспектах псориаза // Вестн. последипл. образования. – 2003. – № 1. – С. 13-14.
2. Архипенкова А.А., Бутов Ю.С., Верещагина В.И., Туманян А.Г., Суколин Г.И. и др. Клиническое значение изменения уровня фибронектина крови при псориазе // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2004. – № 3. – С. 23-27.
3. Архипенкова А.А., Верещагина В.И., Суколин Г.И., Туманян А.Г. Роль белков острой фазы воспаления при псориазе // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2003. – № 3. – С. 23-25.
4. Бадюкин В.В. Перспективы применения наггиторов ФНО- α при псориазе и псориазическом артрите // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – № 14. – С. 76-80.
5. Громова А.Ю., Чаплыгин А.В., Самцов А.В., Симбирцев А.С., Матыцин В.О., Полозов Ю.Р. Различия показателей воспалительного ответа в коже при распространенном вульгарном псориазе и псориазическом артрите // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2005. – № 5. – С. 23-27.
6. Довжанский С.И., Пинсон И.Я. Генетические и иммунологические факторы в патогенезе псориаза // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 1. – С. 14-18.
7. Загртдинова В.М., Филимонов М.А., Иванова М.А., Орлов С.А. Состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы у больных псориазом // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 2. – С. 20-24.
8. Кочергин Н.Г., Смирнова Л.Я. // Итоги работы Первой всемирной конференции по псориазу и псориазическому артриту // Русский медицинский журнал. Дерматология. – 2006. – Т. 14, № 15. – С. 1151-1155.
9. Кравченя С.С., Бакулев А.Л., Свистунов А.А. Некоторые клинико-иммунологические особенности эндотоникоза при псориазе // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2005. – № 3. – С. 21-23.
10. Кряжева С.С., Снарская Е.С., Корнева Л.В. Серия "Balneum" в комплексной терапии вульгарного псориаза // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2007. – № 1. – С. 29-31.

11. Курдина М.И. Антицитокиновая терапия – новое направление в лечении псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – № 1. – С. 3-8.
12. Маркушева Л.И., Самсонов В.А., Самсонов В.А., Саруханова А.Г., Саватеева М.В. Оценка продукции различных цитокинов у больных псориазом // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. – № 4. – С. 4-6.
13. Немчинова О.Б., Ларионова М.В. Клинико-иммунологические особенности тяжести псориаза на фоне соматической онкопатологии // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2005. – № 4. – С. 51-53.
14. Павлова О.В. Иммуномодулирующая терапия псориаза у больных с сопутствующим шизофреническим расстройством // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 4. – С. 32-35.
15. Пинсон И.Я., Довжанский С.И., Берцанская М.В., Олисова П.Ю. К вопросу о патогенезе псориаза // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 2. – С. 24-27.
16. Пурузян А.Л., Абдеев Р.М. Молекулярная генетика псориаза // Вестник РАМН. – 2006. – № 3. – С. 33-43.
17. Сускова В.С., Пинсон И.Я., Олисова О.Ю. Иммунопатогенез псориаза // Клиническая дерматология и венерология. – 2006. – № 1. – С. 68-70.
18. Тарасенко Г.Н., Замотаев Ю.Н. Адаптогены в терапии псориаза с сопутствующей терапевтической патологией // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 6. – С. 4-8.
19. Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В., Мошкалов А.В., Имянитов Е.Н. Современные представления об иммунных механизмах развития псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. – 2007. – № 1. – С. 3-7.
20. Шегай М.М., Кешилева З.Б., Акышбаева Г.А. Роль некоторых цитокинов в развитии псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – № 5. – С. 7-13.
21. Шульмян А.Я. Генетические аспекты этиологии псориаза // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 5. – С. 37-38.
22. Юсупова Л.А., Хафизьякова Р.Х. Динамика иммунологических показателей у больных псориазом, имеющих психические расстройства, в процессе лечения ксимедоном // Вестник дерматологии и венерологии. – 2006. – № 2. – С. 46-48.
23. Bowcock A.M., Cookson W.O. The genetics of psoriasis, psoriatic and atopic dermatitis // Hum. Mol. Genet. – 2004. – Vol. 13. – P. 43-55.
24. Christophers E. The immunopathology of psoriasis and biologic immunotherapy // I. Am. Acad. Dermatol. – 2003. – Vol. 49. – P. 44-50.
25. Christophers E. The immunopathology of psoriasis // Int. Arch. Allergy Immunol. – 1996. – Vol. 0. – P. 199-206.
26. Deguchi M., Aiba S., Ohtani H. Comparison of the distribution and numbers of antigen-presenting cells among T-lymphocyte mediated dermatoses: CD 1a⁺, factor XIII a⁺, and CD 68 + cells in eczematous dermatitis, psoriasis, lichen planus and graft versus – host disease // Arch Dermatol. Res. – 2002. – Vol. 294. – P. 297-302.
27. Gonlieb A.B., Masud S., Ramamurthi R. Pharmacodynamic and pharmacokinetic response to anti-tumor necrosis factor- δ monoclonal antibody (infliximab) treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris // I. Am. Acad. Dermatol. – 2003. – Vol. 48. – P. 68-75.
28. Guedjonsson I.E., Kavasor A., Antonsdottir A.A. Psoriasis patients who are homozygous for the HLA – CW*0602 allele have a 2,5 – fold increased risk of developing psoriasis compared with CwG heterozygotes // Br. J. Dermatol. – 2003. – Vol. 148. – P. 233-235.
29. Koga T., Duan H., Urabe K., Furue M. In situ localization of CD 83 – positive obudvitoc all in psoriatic lesions // Dermatology. – 2002. – Vol. 204. – P. 100-103.
30. Kruger I.G. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents // I. Am. Acad. Dermatol. – 2002. – Vol. 46. – P. 1-23.
31. Kruger I.G., Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis // Ann Rheumat. Dis. – 2005. – Vol. 64. – P. 1130-1136.
32. Mehlis S.L., Gordon K.B. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy // I. Am. Acad. Dermatol. – 2003. – Vol. 49. – P. 44-50.
33. Nestle F.O., Turka L.A., Nickoloff B.I. Characterization of dermal induction of Th1 type cytokines // I. Clin. Invest. – 1994. Vol. 94. – P. 202-209.
34. Raychaudhuri S.P., Raychaudhuri S.K. Role of NGF and mrogenic inflammation in the pathogenesis of psoriasis // Proy Brain Res. – 2004. Vol. 146. – P. 433-437.
35. Victor F.L., Gottlieb A.B., Menten A. Changing paradigms in dermatology: Tumor necrosis factor alpha blockade in psoriasis and psoriatic arthritis // Clin. Dermatol. – 2003. – Vol. 21. – P. 392-397.
36. Wrone-Smith T., Johnson T., Nelson B. Dermal injection of immunocytes induces psoriasis //

- Am. J. Pathol. – 1995. – Vol. 146, № 5. – P. 1079-1088.
37. Zhou X., Kruegen I.B., Thompson C.B. et al. Novel mechanisms of T-cell and dendrite activation revealed by profiling of psoriasis on the 63, 100 – element oligonucleotide array // *Physiol. Genomics*. – 2003. – Vol. 13. – P. 69-78.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. В журнале "Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье" печатаются ранее не опубликованные работы в области экспериментальной биологии и медицины, клинической медицины, общественного здоровья и фармации. Публикации могут быть представлены в виде оригинальных исследований, научно-методологических статей, обзоров литературы, дискуссионных статей, лекций, кратких сообщений, отчетов о конгрессах, съездах, симпозиумах и конференциях. Направляемые оригинальные работы должны давать полное представление о методах исследования, собранном материале и его статистической обработке. Не принимаются к печати статьи, выполненные с нарушением Правил и норм гуманного обращения с объектами исследования.

2. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, и иметь визу руководителя на первом экземпляре. К статье прилагаются сведения об авторах: фамилия, имя, отчество полностью, ученая степень и должность.

3. Статья представляется в формате Microsoft Word с использованием шрифта Times News Roman. Размер шрифта – 14, межстрочный интервал – полуторный (не более 30 строк на странице), поля – 2 см, отступ в абзаце – 1,25 см. Разбивка на страницы, использование пронумерованных списков и альбомного расположения страниц не допускается. Использование макросов, стилей и надписей в колонтитулах страницы не допускается. Работы, выполненные с нарушением указанных требований, редакцией не рассматриваются.

4. В начале статьи указывается УДК. Заглавие должно точно отражать содержание статьи. Под заглавием помещаются инициалы и фамилии авторов, затем указывается полное название учреждения, в котором выполнена работа, с указанием инициалов и фамилии научного руководителя. Статья должна содержать следующие разделы: введение с четкой формулировкой цели исследования, материалы и методы исследования, полученные

результаты и их обсуждение с заключением или выводами, список литературы. На отдельных страницах представляются рефераты на русском и английском языках (до 1000 знаков), таблицы, рисунки и подписи к рисункам. В реферате указываются название статьи, авторы, основные методы и результаты исследования, ключевые слова (до 7).

5. Объем статей с результатами оригинальных исследований не должен превышать (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме) 15 страниц, обзоров, лекций и проблемных статей – до 20 страниц, кратких сообщений – до 5 страниц, отчетов и рецензий – до 4 страниц. Рукописи большего размера, предоставленные без согласования с редакцией, возвращаются авторам.

6. Число рисунков к статьям не должно превышать 5, к кратким сообщениям – 2. Данные рисунков не должны повторять материалы таблиц. К каждому графику прилагаются цифры для его построения. Микрофотографии предоставляются черно-белыми в форматах jpg или tiff. На обороте только второго экземпляра рисунков карандашом указываются номер рисунка, фамилия автора и название статьи, словом обозначается верх рисунка. Подписи к рисункам печатаются после текста статьи. В них должны быть сделаны общая подпись и объяснения всех кривых, букв, цифр и прочих сокращений. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать увеличение и метод окраски или импрегнации. Использование автофигур для формирования элементов изображения запрещено.

7. Таблицы должны содержать обобщенные и статистически обработанные материалы исследования, иметь номер и заголовок. В таблицах все графы должны иметь заголовки, цифры и единицы измерения соответствовать тексту, сокращения слов не допускаются. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует.

8. В статье сокращение слов допускается только с первоначальным указанием полного названия или в соответствии с перечнем,

принятым Комитетом стандартов. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц СИ. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. Химические и математические формулы должны быть тщательно выверены. Греческие буквы подчеркиваются красным цветом, латинские – синим.

9. Список литературы приводится в виде полного библиографического описания работ в алфавитном порядке (сначала русского, а затем латинского алфавита). Число ссылок не должно превышать 30, для обзорных статей – 100, для кратких сообщений – 10. В тексте в квадратных скобках дается ссылка на порядковый номер работы в списке литературы. Не допускаются ссылки на материалы конференций, диссертации, авторефераты диссертаций, неопубликованные работы.

10. В редакцию направляются 2 распечатанных экземпляра рукописи и электронный вариант (на дискетах 3,5", CD-R, CD-RW). Электронный и печатный варианты должны быть полностью идентичны по содержанию и оформлению. Рефераты на русском и английском языках, рисунки и подписи к рисункам должны быть расположены в отдельных файлах.

11. В первом экземпляре статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи указывается полностью фамилия, имя, отчество, служебный и домашний адрес, телефон, факс, E-mail автора, осуществляющего

связь с редакцией. Ставя подпись под статьей, автор тем самым передает права на издание и переводы своей статьи редакции, гарантирует оригинальность статьи и соблюдение международных и российских правовых норм при экспериментальных, доклинических и клинических исследованиях. Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора с правилами журнала.

12. Статьи, не соответствующие указанным правилам, редакцией не рассматриваются. Если в статье в процессе подготовки к печати обнаруживаются смысловые или технические дефекты, она может быть возвращена автору для исправления. В случае возврата статьи на переработку ее предварительное рецензирование не означает, что статья принята к печати. После получения нового текста вместе с первоначальным экземпляром и ответом на все замечания рецензента работа вновь рассматривается редколлегией. Датой поступления статьи считается день получения редакцией окончательного текста.

Адрес редакции: 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3, редакция журнала "Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье".

Тел. (4712)58-81-29. Факс (4712)56-73-99.
E-mail: bobig@mail.ru

Для сотрудников КГМУ: кафедра патофизиологии, к. 336, профессору И.И. Бобынцеву. Тел. 58-81-48.

Издательство Курского государственного медицинского университета
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

Лицензия ЛР № 020862 от 30.04.99 г.
Тираж 1000 экз.

Подписано в печать 28.12.2006 г.
Отпечатано в типографии КГМУ.
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

Заказ № 23Г